



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA

CAMPUS D'ALCOI

**Diseño de una bomba osmótica para la distribución de fármacos  
en pacientes con disfunciones cardiacas**

**MEMORIA PRESENTADA POR:**

**Autor:** Rubén Rodrigo Roca

**Tutores:** Jaime Lora García y Salvador Cardona Navarrete

**Grado de Ingeniería Química**

Convocatoria de defensa: septiembre 2021

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>2</b>
<b>1 INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>3</b>
1.1 EL PROBLEMA DEL CONSUMO DE FÁRMACOS Y LA FORMA DE DISTRIBUCIÓN EN EL ORGANISMO.....	3
1.2 TIPOS DE SISTEMAS DE DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS. VENTAJAS E INCONVENIENTES.....	4
1.3 LA TECNOLOGÍA DE MEMBRANAS EN APLICACIONES MÉDICAS .....	5
1.4 LAS BOMBAS OSMÓTICAS. MATERIALES Y MECANISMOS DE TRANSPORTE .....	8
1.5 EL MERCADO DE LOS FÁRMACOS PARA DISFUNCIONES CARDIACAS .....	13
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
<b>3 FUNDAMENTOS DE LA DIFUSIÓN CONTROLADA Y LA ÓSMOSIS DIRECTA</b> .....	<b>14</b>
<b>4 DISEÑO DE UN DISPOSITIVO PARA LA DISTRIBUCIÓN CONTROLADA DE UN FÁRMACO</b> .....	<b>17</b>
4.1 CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DEL FÁRMACO .....	17
4.2 CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES DE LOS MATERIALES QUE FORMAN EL DISPOSITIVO.....	18
4.3 FORMATOS COMERCIALES .....	20
4.4 DEFINIR LAS DIMENSIONES DEL DISPOSITIVO PARA UNA DOSIS DETERMINADA .....	21
4.5 FABRICACIÓN A GRAN ESCALA .....	26
<b>5 ANÁLISIS DE COSTES E IMPORTANCIA DEL SECTOR</b> .....	<b>28</b>
<b>6 PLIEGO DE CONDICIONES</b> .....	<b>35</b>
<b>7 PLANOS</b> .....	<b>35</b>
<b>8 CONCLUSIONES</b> .....	<b>37</b>
<b>10 REFERENCIAS</b> .....	<b>38</b>
<b>11 ANEXOS</b> .....	<b>42</b>
11.1 ANEXO 1: FICHAS TÉCNICAS DE MATERIALES .....	42
11.2 ANEXO 2: FICHAS TÉCNICAS DE PRODUCTOS .....	51
11.3 ANEXO 3: ESPECIFICACIONES TÉCNICAS CÁPSULAS .....	51
11.4 ANEXO 4: PRESIÓN FÁRMACO EN DISOLUCIÓN DE GLUCOSA.....	52
11.5 ANEXO 5: PRESIÓN OSMÓGENO .....	55
11.6 ANEXO 6: PLIEGO DE CONDICIONES.....	56

---



## Resumen

Se sabe que los sistemas de administración de fármacos convencionales proporcionan una liberación inmediata del fármaco, en la que no se puede controlar su liberación y no se puede mantener una concentración eficaz en el sitio objetivo durante más tiempo. Los sistemas de administración de fármacos controlados ofrecen control espacial sobre la liberación de fármacos. Las bombas osmóticas son los sistemas más prometedores para la administración controlada de fármacos. Estos sistemas se utilizan tanto para la administración oral como para la implantación. Las bombas osmóticas consisten en un núcleo interno que contiene fármaco y osmógenos, recubiertos con una membrana semipermeable. A medida que el núcleo absorbe agua, se expande en volumen, lo que empuja la solución del fármaco a través de los puertos de suministro, a través de un orificio de diámetro muy pequeño. Las bombas osmóticas liberan el fármaco a una velocidad que es independiente del pH y de la hidrodinámica del medio de disolución. El desarrollo histórico de los sistemas osmóticos incluye el desarrollo de varios tipos de bombas, entre ellas, la bomba osmótica elemental y el sistema push-pull. Los avances recientes incluyen el desarrollo de la bomba osmótica de porosidad controlada. Este trabajo se muestra la elaboración de un sistema BOE, materiales utilizados para su fabricación, otros tipos de bombas, ventajas y desventajas. Se utiliza nitroglicerina como principio activo en una dosis de 5 mg/día para tratar pacientes con dolencias cardíacas, por lo que las dimensiones se basan en un tamaño 3 de cápsula rígida y se calculan varios diámetros de salida comprendidos entre 128 y 413  $\mu\text{m}$ . Por otro lado, se evalúa económicamente el diseño mediante dos vías para obtener los costes de fabricación.

**Palabras clave:** bombas osmóticas, biomateriales, tecnología de membranas, liberación prolongada, nitroglicerina, acetato de celulosa

## Abstract

Conventional drug delivery systems are known to provide immediate drug release, where drug release cannot be controlled and an effective concentration at the target site cannot be maintained for a longer time. Controlled drug delivery systems offer spatial control over drug release. Osmotic pumps are the most promising systems for controlled drug delivery. These systems are used for both oral delivery and implantation. Osmotic pumps consist of an inner core containing drug and osmogens, coated with a semi-permeable membrane. As the core absorbs water, it expands in volume, which pushes the drug solution through the delivery ports, through a very small diameter orifice. Osmotic pumps release the drug at a rate that is independent of the pH and hydrodynamics of the dissolution medium. The historical development of osmotic systems includes the development of several types of pumps, including the elementary osmotic pump and the push-pull system. Recent advances include the development of the porosity-controlled osmotic pump. This paper shows the development of a BOE system, materials used for its manufacture, other types of pumps, advantages and disadvantages. Nitroglycerin is used as the active ingredient in a dose of 5 mg/day to treat patients with cardiac complaints, so the dimensions are based on a rigid capsule size 3 and several outlet diameters between 128 and 413  $\mu\text{m}$  are calculated. On the other hand, the design is economically evaluated by two ways to obtain the manufacturing costs.

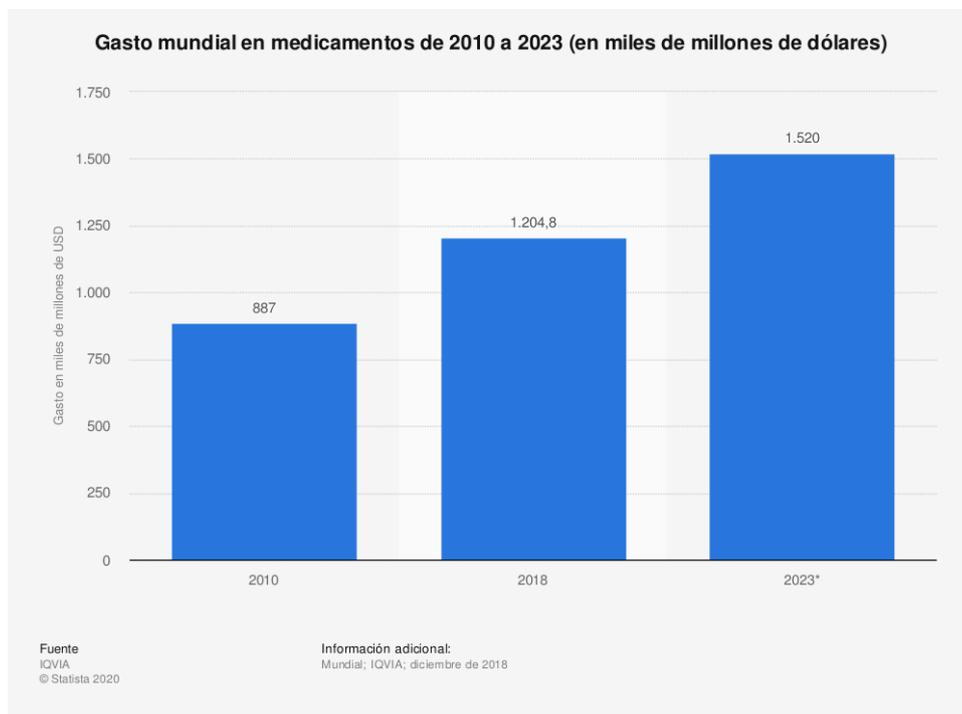
**Keywords:** osmotic pumps, biomaterials, membrane technology, extended release, nitroglycerin, cellulose acetate.

# 1 Introducció

## 1.1 El problema del consumo de fármacos y la forma de distribución en el organismo

El consumo de fármacos se ha incrementado en las dos últimas décadas en los países industrializados, situándose en una media de 4,2 – 8 fármacos/persona/día. La Organización Mundial de la Salud definió el uso simultáneo de múltiples medicamentos, cinco o más como polifarmacia. La ingesta de diferentes medicinas al mismo tiempo aumenta la probabilidad de que se produzcan interacciones farmacéuticas. La polifarmacia se asocia con reacciones adversas a medicamentos, incremento de ingresos hospitalarios, delirium, caídas, discapacidad y mortalidad. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el uso de varios medicamentos al mismo tiempo para un gran porcentaje de quienes los ingieren es necesario y beneficioso. [1,2,3]

Está claro que la medicina es un factor determinante de la salud de los ciudadanos, pero los medicamentos también pueden eventualmente causar las enfermedades. No sorprende, por tanto, que el consumo de medicamentos pueda ser un excelente indicador de la prevalencia de ciertas enfermedades como lo demuestra el estudio de Morant y colaboradores [4]. Se estima que alrededor del 30 % de todas las hospitalizaciones están relacionadas con el uso de medicamentos (enfermedades no tratadas, inadecuada selección del medicamento, reacciones adversas, incumplimiento, interacciones, uso de fármacos sin una indicación apropiada y sobredosis). [5]



**Figura 1.** Gasto mundial medicamentos 2010-2023. *Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023*, pág. 49. (2023\*) Pronóstico

En la **figura 1** se muestra como el gasto mundial en medicamentos aumentó un 35,7% desde 2010 a 2018 y se espera que aumente un 26,2% desde 2018 a 2023.

Para que un fármaco funcione, debe alcanzar un rango preciso de concentraciones en el medio en el que interactúan sus receptores. Por debajo de este rango no se observa ningún efecto farmacológico y por encima el efecto puede ser excesivo o pueden aparecer reacciones adversas.

La concentración de un fármaco que se alcanza en su lugar de acción es la consecuencia de los siguientes procesos [6] :

- 1) Absorción, es decir, la entrada del fármaco en el organismo que incluye los procesos de liberación de su forma farmacéutica, disolución y absorción propiamente dicha.
- 2) Distribución del fármaco para que llegue primero del lugar de absorción a la circulación sistémica y desde esta a los tejidos. Para que el fármaco alcance su lugar de acción, debe atravesar diversas membranas para llegar a la sangre y para pasar de esta al líquido intersticial. Cada fármaco se distribuye en el cuerpo de manera específica. Algunos se concentran principalmente en el tejido adiposo, otros permanecen en el líquido extracelular y otros se unen en gran medida a determinados tejidos. El paso del fármaco de la sangre a los tejidos depende de la fijación del fármaco a las proteínas del plasma, ya que sólo el fármaco libre (no fijado) difunde libremente a los tejidos.
- 3) Eliminación del fármaco, sea por metabolismo principalmente hepático o por excreción del fármaco inalterado por la orina, bilis, etc.

## **1.2 Tipos de sistemas de distribución de fármacos. Ventajas e inconvenientes**

Es importante tener en cuenta que cada fármaco está preparado para ser administrado por una vía determinada con el fin de que ejerza su acción de la forma más eficaz posible. Existen ocho vías distintas para administrar fármacos: oral, sublingual, tópica, parenteral, respiratoria, rectal, vaginal, transdérmica.

En esta sección nos centraremos en comentar las ventajas y desventajas que tienen los sistemas osmóticos orales y las tabletas convencionales.

Los comprimidos son una forma farmacéutica sólida que contiene uno o varios principios activos con actividad terapéutica y excipientes. Sus ventajas son las siguientes:

1. Los comprimidos son simples y fáciles de usar.
2. Proporcionan una dosis exactamente medida de principio activo en un envase cómodo y pueden ser diseñados para proteger a los medicamentos inestables, es decir, para conservar correctamente sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas a lo largo de su tiempo de conservación.
3. Son más económicos de producir. Para ayudar al reconocimiento de los comprimidos se puede utilizar revestimientos de color, marcas en relieve o impresiones.

Entre sus inconvenientes se encuentra que no son recomendables para pacientes con trastornos gastrointestinales o son fármacos susceptibles a desactivación. La biodisponibilidad puede ser baja debido a una mala absorción en el tracto gastrointestinal por la presencia de alimentos, a la estabilidad del pH del tracto gastrointestinal, a la degradación por enzimas del líquido gastrointestinal, al cambio en la motilidad gastrointestinal, etc.

En cuanto a los sistemas osmóticos para el uso oral ofrecen distintas ventajas sobre otros medios de entrega de fármacos y son:

1. La liberación del fármaco es independiente del pH gástrico y la presión hidrodinámica del intestino.
2. La liberación de los sistemas osmóticos no se ve afectada por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal.
3. Suelen dar un perfil de liberación de orden cero después de un tiempo *lag* (retardo) inicial. Un proceso farmacocinético de absorción, distribución, metabolismo o eliminación sigue una cinética de orden cero cuando la velocidad a la que transcurre el proceso es constante en el tiempo, independientemente de la concentración del fármaco.
4. Mejor cumplimiento del paciente.
5. Los mecanismos de liberación no son dependientes del fármaco.
6. Estos sistemas permiten formular medicamentos con fármacos de diversas solubilidades.
7. La velocidad de liberación de los sistemas osmóticos es altamente predecible y se puede programar mediante la modulación de los parámetros de control de la liberación.
8. Poseen un alto grado de correlación *in vitro* e *in vivo*. Esto significa que muestran una relación típica entre la velocidad de disolución *in vitro* (fuera del cuerpo) y la velocidad de entrada (absorción) *in vivo* (dentro del cuerpo).

Entre los principales inconvenientes propios de este tipo de sistemas encontramos que son formulaciones costosas, además que si el proceso de recubrimiento no está bien controlado existe el riesgo de que la membrana tenga defectos, lo que supone que la velocidad de liberación del fármaco varíe, que se vacíe la dosis y por tanto que aparezcan efectos secundarios. [7,8,9]

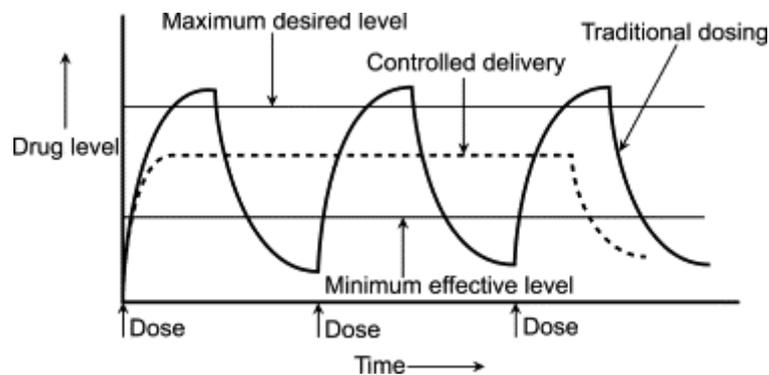
### **1.3 La tecnología de membranas en aplicaciones médicas**

Las tecnologías de membrana tienen un gran impacto en el desarrollo de nuevos y mejores productos, en la conservación del medio ambiente, en el mercado del agua, la industria alimentaria y la medicina, entre otros. Existen membranas biológicas y sintéticas. Las primeras pueden ser vivas o no y son usadas en el campo médico y farmacéutico. Mientras que las segundas se clasifican en poliméricas, líquidas, compuestas e inorgánicas. [10,11]

Durante un tratamiento, la dosis de fármaco y el intervalo de administración están optimizados para mantener la concentración del fármaco dentro de la ventana terapéutica, garantizando así la eficacia mientras minimiza los efectos tóxicos.

En los sistemas de administración orales convencionales a menudo se presenta una concentración ineficaz del fármaco en el sitio de acción, a consecuencia de ello este tipo de dosificación resulta impredecible, presentándose efectos secundarios. Una liberación rápida y descontrolada del fármaco podría resultar en una toxicidad sistémica o local.

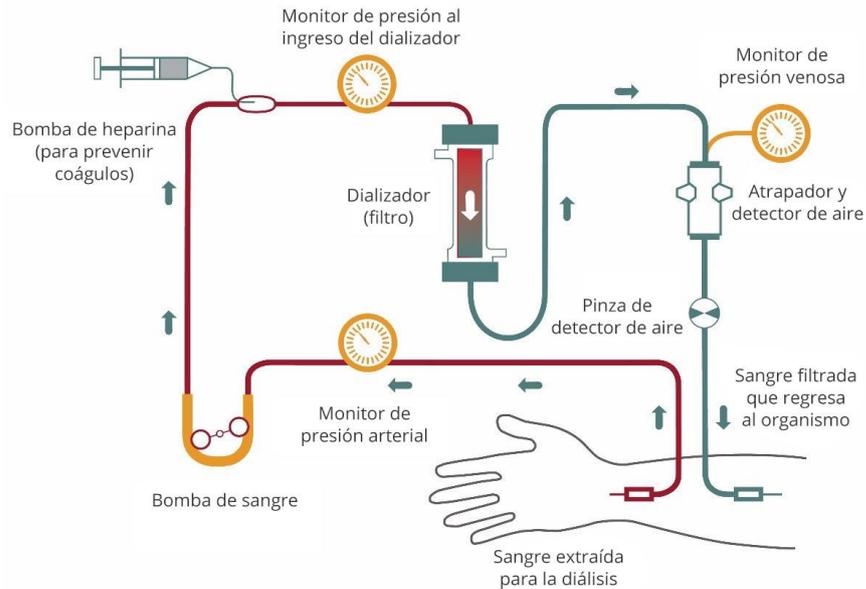
Las tecnologías avanzadas en la liberación de fármacos pueden mejorar dichos productos. Los sistemas de liberación controlada proporcionan una concentración uniforme de fármaco en el sitio de absorción (*figura 2*), por lo tanto, después de la absorción permiten el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas dentro de un intervalo terapéutico, lo que minimiza los efectos secundarios y también reduce la frecuencia de administración. [8,12]



**Figura 2.** Dosificación tradicional vs dosificación controlada para la administración de fármacos. *Medical applications of membranes: Drug delivery, artificial organs and tissue engineering, Journal of Membrane Science Volume 308, Issues 1–2, 2008. Pag. 4.*

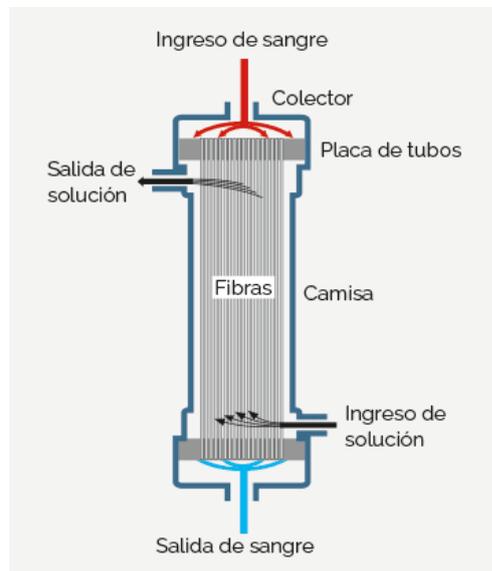
La Tecnología de Membranas (TM) es de gran importancia en aplicaciones médicas. Como acabamos de ver, las membranas se utilizan en la administración de fármacos, pero también, en órganos artificiales, regeneración de tejidos o dispositivos de diagnóstico.

Una de las primeras aplicaciones de la TM en medicina es la hemodiálisis: un tratamiento de sustitución de la función renal que consiste en filtrar la sangre periódicamente. En este proceso, la sangre se extrae del organismo y se la hace circular por el dializador, o filtro de membranas, donde se eliminan las toxinas acumuladas y el exceso de líquidos.



**Figura 3.** Esquema hemodiàlisis (Gayle Romancito, 2018)

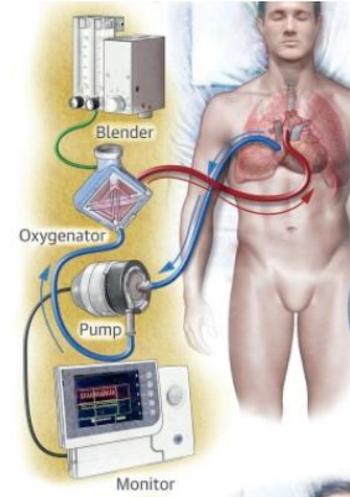
El **dializador** és un recipient gran que conté milers de petites fibres a través de les quals flueix la sang. La solució de diàlisi, el líquid netejador, es bombeja al voltant d'aquestes fibres. Les fibres permeten que els residus i els líquids innecessaris passen de la sang cap a la solució, el que fa que es eliminen. Al dializador algunes vegades se li diu riñón artificial.



**Figura 4.** Esquema dializador (Laboratorios Rubió, 2021)

Otra interesante aplicación es la oxigenación por membrana extracorpórea, también conocida como ECMO. Se trata de una asistencia extracorpórea con oxigenación a través de membranas que sirve de sistema de soporte cardíaco y/o pulmonar en pacientes incapaces de mantener una adecuada oxigenación y perfusión tisular. El intercambio de gases, oxígeno hacia la sangre y CO<sub>2</sub> desde la sangre, se realiza a través de un conjunto de fibras huecas, que en la actualidad pueden ser extremadamente finas imitando de este modo la membrana alveolar.

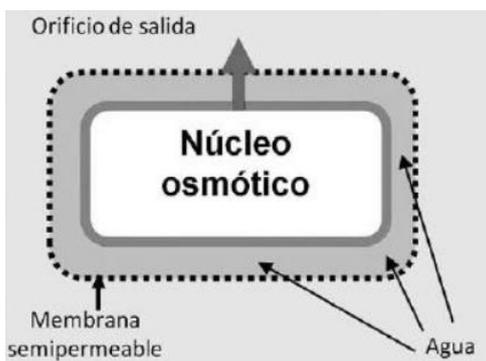
Otro campo en que la tecnología de membranas ofrece interesantes contribuciones es la ingeniería de tejidos, también conocida como medicina regenerativa. Las membranas aportan los andamios para el crecimiento tridimensional de las células y facilitan el transporte de nutrientes y desechos hacia y desde las células. En la actualidad los tejidos de órganos más complejos como el corazón, pulmón e hígado se han recreado con éxito en el laboratorio, pero todavía faltan esfuerzos de investigación para que sean compatibles del todo y estén listos para ser implantados en un paciente.



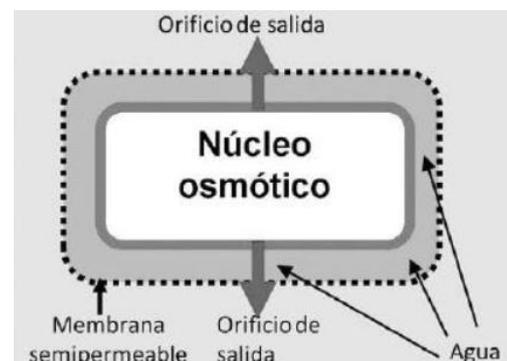
**Figura 5.** Oxigenación por membrana ECMO. (Mary E. Keebler, 2018)

#### 1.4 Las bombas osmóticas. Materiales y mecanismos de transporte

En la actualidad existen tres principales grupos de sistemas de bomba osmótica oral. El primer grupo son las bombas osmóticas mono-cámara en el que se encuentran: la bomba osmótica elemental en la **figura 6**, la de composición simple (similar a la Elemental, pero con dos orificios) en la **figura 7**, y la bomba de núcleo unitario autoemulsificado (se diferencia de la elemental en que lleva un complejo de ciclodextrinas o bien tensioactivos en el núcleo osmótico). [7,13,14]



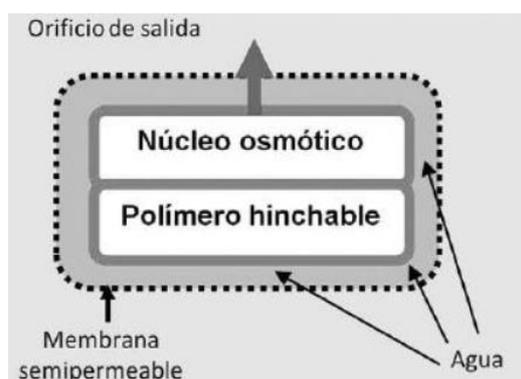
**Figura 6.** Bomba osmótica elemental. (H. A. Macedo, 2011)



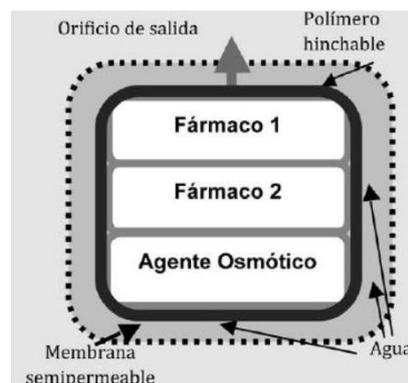
**Figura 7.** Bomba osmótica de composición simple. (H. A. Macedo, 2011)

La bomba osmótica elemental (BOE) es el sistema más simple, conocido como OROS<sup>®</sup> (*Osmotic Release Oral System*), pionero de los sistemas para la entrega de fármaco en forma de bomba osmótica oral. Esta bomba suministra el principio activo por ósmosis a una velocidad controlada. El control radica en la afinidad que presenta con el agua la membrana semipermeable que rodea al dispositivo y las propiedades osmóticas de la formulación. El sistema se constituye, como ya hemos mencionado, revistiendo un agente osmóticamente activo junto con el principio activo con la membrana semipermeable que controla la velocidad. Esta membrana contiene un orificio a través del cual se libera el contenido. Después de entrar en contacto con fluidos gastrointestinales, absorbe agua a una velocidad determinada y se forma una solución saturada de fármaco en el núcleo que se expende a una velocidad controlada desde el orificio de suministro en la membrana. Aunque se libera el 60-80 % del fármaco a una velocidad constante se puede apreciar un retardo de 30 a 60 minutos a medida que el sistema se hidrata antes de que comience la entrega de orden cero desde el sistema. Estos sistemas son adecuados para la administración de fármacos que tienen una solubilidad en agua moderada. [15]

El segundo grupo son las bombas multicámara en el que se encuentran: la bomba osmótica push-pull en la **figura 8** y la bomba push-stick en la **figura 9**. [7,13,14]



**Figura 8.** Bomba osmótica con polímero hinchable (Push-Pull). (H. A. Macedo, 2011)



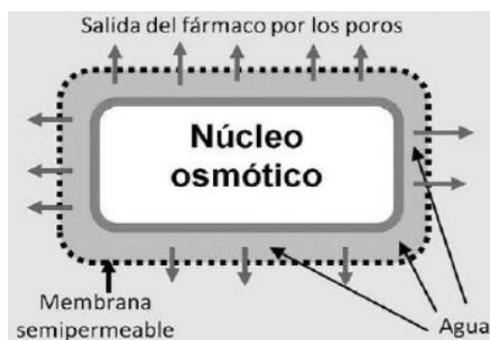
**Figura 9.** Bomba push-stick. (H. A. Macedo, 2011)

La bomba osmótica push-pull es una bomba osmótica elemental (BOE) modificada. Este sistema se asemeja a un comprimido recubierto de dos capas estándar. Una capa (representada como núcleo osmótico) contiene el fármaco en una formulación polimérica que tiene la capacidad de formar una suspensión de fármaco in situ. Esta se basa en un agente viscosante, como puede ser el hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), agente osmótico y otros excipientes para comprimidos. La segunda capa contiene agentes osmóticos como carbohidratos o sales inorgánicas y orgánicas solubles en agua, además de un agente hinchable; este puede ser un polímero no iónico (por ejemplo, óxido de polietileno) o un polímero iónico (por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica) que tiene por función hincharse y expandir su volumen después de absorber el medio.

Estas capas se forman y se unen mediante compresión para formar un solo núcleo de dos capas. A continuación, se recubre el núcleo con una membrana semipermeable. Una vez que se ha aplicado el recubrimiento, se perfora un pequeño orificio a través de la membrana mediante

un láser o un taladro mecánico en el lado de la capa de fármaco. Cuando el sistema se coloca en un ambiente acuoso, el agua es atraída hacia la tableta por un agente osmótico en ambas capas. La atracción osmótica en la capa del fármaco atrae agua hacia el compartimento para formar in situ una suspensión del fármaco. El agente osmótico en la capa sin fármaco atrae simultáneamente agua hacia ese compartimento, lo que hace que se expanda volumétricamente y la expansión de la capa sin fármaco empuja la suspensión del fármaco hacia el exterior. [16,17]

El tercer grupo lo componen las bombas osmóticas orales modificadas en el que se encuentra: la bomba de porosidad controlada en la **figura 10**. Existen otros sistemas que son utilizados principalmente para pruebas experimentales. [7,13,14]



**Figura 10.** Bomba osmótica de porosidad controlada. (H. A. Macedo, 2011)

El sistema osmótico de porosidad controlada no es perforado previamente. La membrana está formada por un proceso de inversión de fase controlado por la evaporación de un sistema mixto de disolventes. La membrana es permeable al agua, pero impermeable al soluto y aditivo formador de poros disperso por toda la pared. Cuando se expone al agua, se lixivian niveles bajos de aditivos solubles en agua de los materiales poliméricos que eran permeables al agua, pero parecían insolubles. Luego, la estructura queda similar a una esponja que forma las paredes de porosidad controlada.

Los dispositivos osmóticos poseen un diseño adecuado basado en el principio de la presión osmótica, en el cual dicha presión creada por el osmógeno se utiliza como fuerza impulsora para que estos sistemas liberen el fármaco. Esto los convierte en los sistemas más prometedores para la administración controlada de fármacos. En los sistemas de membranas controladas por difusión, la liberación del fármaco se controla mediante el transporte del fármaco a través de una membrana que puede ser porosa o no porosa y biodegradable o no. El transporte depende de la difusividad del fármaco a través de la membrana y del grosor de la membrana, según la ley de Fick. También cabe mencionar que existen parches e implantes que funcionan por estos mecanismos [12,18].

En cuanto a los materiales utilizados para el desarrollo de las bombas osmóticas debemos tener en cuenta la biocompatibilidad con el sistema biológico con el que se está en contacto. Dado que la membrana es de naturaleza semipermeable, se puede seleccionar un polímero permeable al agua, pero impermeable al soluto. Es el caso del acetato de celulosa, un polímero semipermeable y bioasimilable empleado en las bombas osmóticas. También puede utilizarse

ésteres de celulosa como el propionato de celulosa, diacetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, triacetato de celulosa y éteres de celulosa como etilcelulosa. Además de los derivados de celulosa, algunos otros polímeros como acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de betaglucano, copolímeros de poli (vinil metil) éter, poli (ortoésteres), poli acetales y derivados de poli (ácido glicólico), poli (ácido láctico) selectivamente permeables, y Eudragits se pueden utilizar como materiales formadores de películas semipermeables. La permeabilidad es el criterio importante para la selección de polímeros semipermeables. [19,20,21]

Los polímeros hidrofílicos e hidrofóbicos son de naturaleza hinchable o no hinchable y se utilizan en el desarrollo de formulaciones de sistemas osmóticos para la fabricación del núcleo que contiene el fármaco. La selección del polímero se basa en la solubilidad del fármaco, cantidad y velocidad de liberación. En su mayoría, se utilizan polímeros hinchables para las bombas que contienen fármacos moderadamente solubles en agua. Dado que aumentan la presión hidrostática dentro de la bomba debido a su naturaleza de hinchamiento, los polímeros no hinchables se utilizan en el caso de fármacos altamente solubles en agua. Los hidrogeles iónicos tales como carboximetilcelulosa de sodio se utilizan preferiblemente debido a su naturaleza osmogénica. Se puede lograr una liberación controlada más precisa de fármacos incorporando estos polímeros en las formulaciones. Se pueden utilizar para este fin polímeros hidrófilos como hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli (vinilpirrolidona) de alto peso molecular y polímeros hidrófobos como etilcelulosa y materiales de cera [22, 23].

Un agente absorbente se define como un material con la capacidad de atraer agua a la red porosa de un dispositivo de suministro. Los agentes absorbentes son aquellos agentes que ayudan a incrementar el área de la superficie de contacto del fármaco con el fluido acuoso entrante. El uso del agente absorbente ayuda a mejorar la velocidad del fármaco liberado por el orificio del dispositivo. Un agente absorbente es de naturaleza hinchable o no hinchable. Los agentes absorbentes se caracterizan por tener fisiorción con el agua. La fisiorción es un tipo de adsorción en la que las moléculas de disolvente pueden adherirse a la superficie del agente absorbente. La función del agente absorbente es llevar agua al núcleo. Los ejemplos son dióxido de silicio coloidal, PVP y lauril sulfato de sodio [24, 25].

Muchos fármacos con baja solubilidad en agua son malos candidatos para la administración osmótica. Sin embargo, es posible modular la solubilidad de los fármacos dentro del núcleo. La adición de agentes solubilizantes en el núcleo del comprimido aumenta drásticamente la solubilidad del fármaco. Los agentes solubilizantes no hinchables se clasifican en tres grupos:

- Agentes que inhiben la formación de cristales de los fármacos o actúan de otro modo por complejación con los fármacos (por ejemplo, PVP, poli (etilenglicol) (PEG 8000) y  $\beta$ - ciclodextrina)
- Un tensioactivo formador de micelas con alto valor de equilibrio hidrófilo-lipofílico (HLB), en particular tensioactivos no iónicos (por ejemplo, Tween 20, 60 y 80, tensioactivos que contienen polioxietileno o polietileno y otros tensioactivos aniónicos de cadena larga como SLS)

- Ésteres de citrato (por ejemplo, ésteres de alquilo, en particular citrato de trietilo) y sus combinaciones con tensioactivos aniónicos. Las combinaciones de agentes complejantes tales como polivinilpirrolidona (PVP) y poli (etilenglicol) con tensioactivos aniónicos tales como SLS son las más preferidas [9].

El cloruro de potasio, el cloruro de sodio y el manitol se utilizan como osmógenos. Los osmógenos se disuelven en el fluido biológico, es decir, el fluido gastrointestinal que ha penetrado en la bomba osmótica a través de la membrana, provocando así cierta presión que hará expulsar el medicamento fuera de la bomba a través del orificio correspondiente. [26]

Presiones osmóticas de una solución saturada de osmógenos de uso común	Presión osmótica (atm)
Lactosa-Fructosa	500
Dextrosa-Fructosa	450
Sacarosa-Fructosa	430
Manitol-Fructosa	410
Cloruro de sodio	356
Cloruro de potasio	245
Sacarosa	150
Xilitol	104
Sorbitol	84
Dextrosa	82
Ácido cítrico	69
Ácido tartárico	67
Fructosa 3	55
Manitol	39
Sulfato de potasio	38
Lactosa	23
Ácido fumárico	10
Ácido adipico	8

**Tabla 1.** Osmógenos de uso común (Keraliya, 2012)

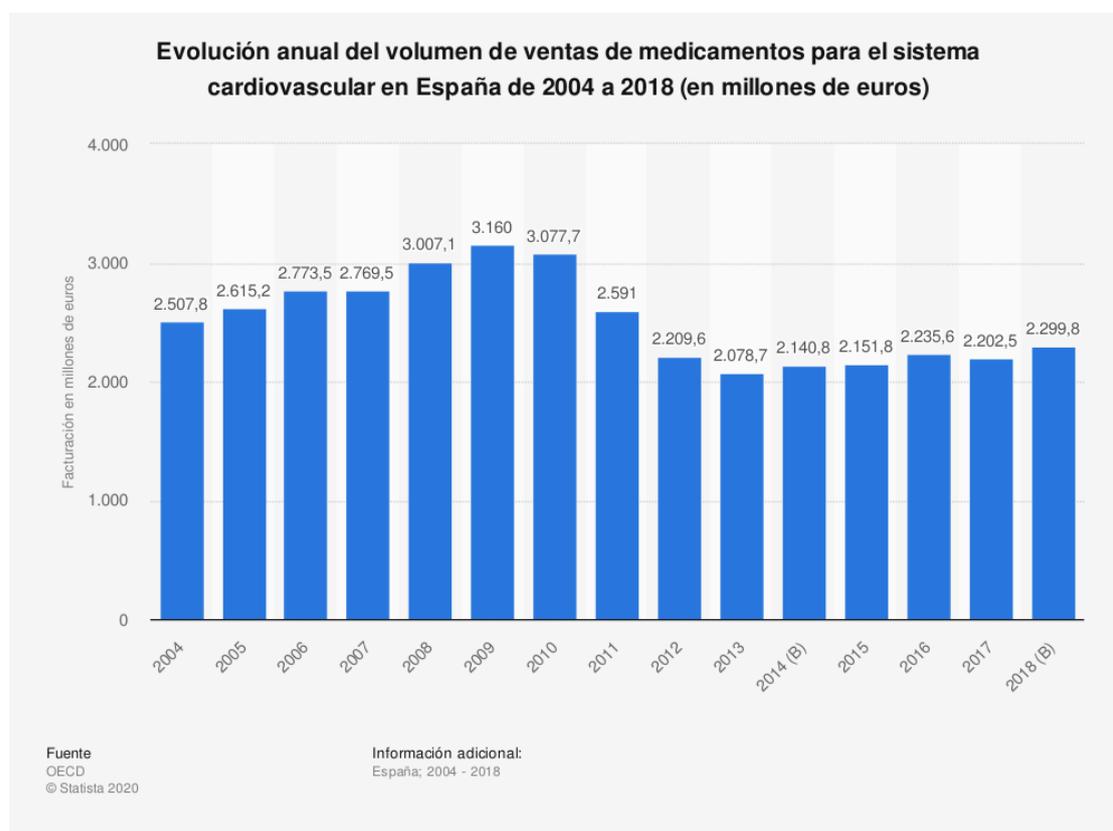
Los agentes formadores de poros se utilizan en particular en bombas para fármacos poco solubles en agua y en el desarrollo de bombas osmóticas con porosidad controlada. Estos provocan la formación de membranas microporosas. La pared microporosa puede formarse in situ mediante un formador de poros mediante su lixiviación durante el funcionamiento del sistema. Los formadores de poros pueden ser de naturaleza inorgánica u orgánica y sólidos o líquidos. Por ejemplo, sales de metales alcalinos como cloruro de sodio, bromuro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de potasio, fosfato de potasio, etc., metales alcalinotérreos como cloruro de calcio y nitrato de calcio, carbohidratos como sacarosa, glucosa, fructosa, manosa, lactosa, sorbitol y manitol, y dioles y polioles tales como alcoholes polihídricos, polietilenglicoles y polivinilpirrolidona se pueden utilizar como agentes formadores de poros [27,28].

## 1.5 El mercado de los fármacos para disfunciones cardíacas

Actualmente existen múltiples enfermedades relacionadas con el sistema cardiovascular, ya sea de corazón, arterias o venas que transportan la sangre. Durante las últimas décadas se han logrado grandes avances en su tratamiento gracias a la investigación y desarrollo de nuevos fármacos. Con el tratamiento adecuado, es posible prevenir nuevos casos de enfermedad o recaídas, para retrasar el deterioro del sistema cardiovascular, minimizar los síntomas e incluso, curar la enfermedad.

El uso de medicamentos es sólo una parte del tratamiento que se puede administrar, pues en ocasiones es necesario realizar cirugías, implantar dispositivos en el cuerpo o realizar otras técnicas más complejas. En cualquier caso, recurrir a la medicación casi siempre es necesario [29].

La **figura 11** muestra la evolución anual del volumen de ventas de medicamentos para el sistema cardiovascular en España de 2004 a 2018. En el año 2018, la facturación generada por este tipo de medicamentos alcanzó los 2.299,8 millones de euros, lo que supone un ligero ascenso respecto al año 2017.



**Figura 11.** Evolución anual de ventas de medicamentos cardíacos en España de 2004-2018. (OECD, 2020)

## 2 Objetivos

El objetivo principal del trabajo consiste en diseñar una bomba osmótica para la liberación controlada de fármaco en personas con disfunciones cardíacas. Conocer la distribución controlada y claves de su diseño.

Como objetivos específicos podemos mencionar los siguientes:

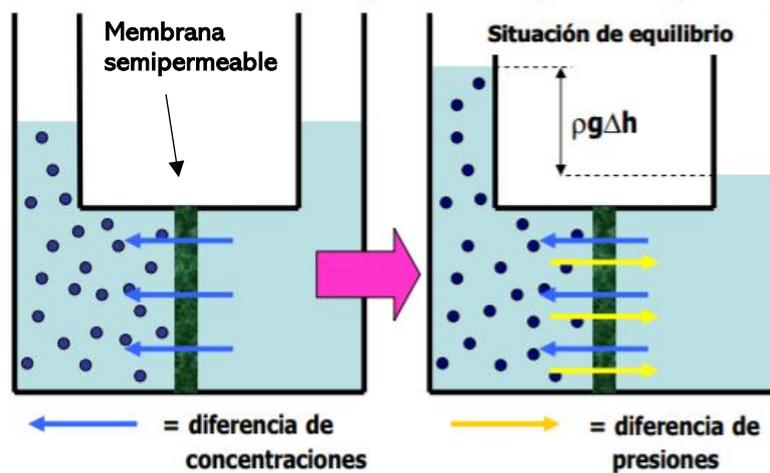
- Desarrollar la bomba osmótica utilizando una dosis conocida de principio activo, la nitroglicerina, un vasodilatador, puesto que únicamente existe de manera experimental.
- Conocer los tipos de materiales biocompatibles que se utilizan en el desarrollo de estos dispositivos e implantarlos.
- Analizar los costes de fabricación de estos mecanismos de administración y conocer el alto precio de mercado

## 3 Fundamentos de la difusión controlada y la ósmosis directa

La difusión controlada implica que el sistema es capaz de proporcionar algún tipo de control terapéutico, que puede ser tanto de tipo temporal como espacial, o ambos a la vez. El método de transporte a través de una membrana semipermeable como es el de la ósmosis directa, es la difusión, por lo que sigue la ley de Fick, al igual que el resto de los procesos basados en ósmosis.

La ósmosis se puede definir como el movimiento neto de agua a través de una membrana selectivamente permeable impulsado por una diferencia en la presión osmótica a través de la membrana como se muestra en la *figura 12*.

El fenómeno de la ósmosis está basado en la búsqueda del equilibrio. Cuando se ponen en contacto dos disoluciones con diferentes concentraciones de sólidos disueltos se mezclarán hasta que la concentración sea uniforme. Si estas disoluciones están separadas por una membrana semipermeable (la cual permite el paso a su través de uno de los fluidos), el disolvente se moverá a través de la membrana desde el lado de menor concentración hacia el lado de mayor concentración gracias al gradiente de potencial químico del agua favorable (el potencial químico del agua pura es el más elevado). La membrana impide el paso de los solutos.



*Figura 12. Ósmosis directa*

Vemos que el transporte de disolvente produce una sobrepresión en el lado izquierdo (disolución) con respecto al derecho, de valor  $\rho g \Delta h$ .

Se denomina presión osmótica  $\Pi$  a la sobrepresión de la disolución con respecto a la del disolvente puro en la situación de equilibrio.

Cualquier presión aplicada a la zona izquierda hace que las alturas de ambos lados se igualen mediante el flujo inverso .

Si la disolución es diluida, las  $n$  moléculas de soluto se comportan como un gas ideal, cumpliéndose  $pV = nRT$ . Por tanto, en el equilibrio tenemos:

$$\Pi = cRT \quad (2.1)$$

Donde:

$C$  = concentración soluto ( $\text{mol}/\text{m}^3$  )

$R = 8,314 \text{ J/molK}$

$T$  = temperatura ( $^{\circ}\text{K}$ )

La presión osmótica es una propiedad de la disolución, esté o no en contacto con una membrana semipermeable.

A la suma  $c$  de las concentraciones  $c_i$  (en mol/L) de moléculas de diferentes solutos impermeables a la membrana que hay en una disolución se le llama osmolaridad y se mide en osmoles/L. La osmolaridad define la presión osmótica de la disolución:

$$\Pi = c_1RT + c_2RT + \dots + c_nRT = \sum_{i=1}^n c_iRT = cRT, \quad c = \sum_{i=1}^n c_i \quad (2.2)$$

En una cèlula, la pressió osmòtica no es la pressió del fluid intracelular, sino una mesura de la tendència del aigua (disolvent) a difundir-se en el seu interior. La osmolaritat en tot el tracte intestinal se considera, a efectes pràctics, constant, amb un valor d'aproximadament 300 mOsmol/kg; de esta manera, la tableta osmòtica és capaç de que el principi actiu tinga un flux constant mentre té una solució de fàrmac saturada en el seu interior. Si la osmolaritat del fluid intracelular és major/menor que en l'exterior el aigua entrarà/saldrà de la cèlula. Una dissolució isotònica és la que té la osmolaritat del fluid intracelular. Si la seua osmolaritat és major, formarà una dissolució hipertònica. Per el contrari, si és menor formarà una dissolució hipotònica.

El dispositiu BOE utilitza el gradient osmòtic entre el mitjà gastrointestinal i el seu interior, com a mecanisme de liberació del principi actiu. Una vegada el dispositiu està en l'interior del cos, al entrar en contacte amb els fluids, absorbe aigua a una velocitat que està determinada per la permeabilitat de la membrana i la pressió osmòtica exercida.

$$\frac{dv}{dt} = A L_p (\sigma \Delta \Pi - \Delta p) \quad (2.3)$$

En la que:

$dv/dt$  = velocitat d'entrada de l'aigua ( $m^3/s$ )

$A$  = àrea de la membrana ( $m^2$ )

$L_p$  = permeabilitat mecànica de la membrana ( $m^3/m^2 s Pa$ )

$\sigma$  = coeficient de reflexió (varia de 0 a 1)

$\Delta \Pi$  = diferència de pressió osmòtica (Pa)

$\Delta p$  = diferència de pressió hidrostàtica (Pa)

La **ec.2.3** pot simplificar-se considerant que el orifici de liberació sea suficientment gran com per despreciar la pressió hidrostàtica dins del sistema,  $\Delta \Pi \gg \Delta p$ ; Dado, que la pressió osmòtica dels fluids gastrointestinals és insignificant comparada amb la del nucli,  $\Delta \Pi$  pot ser substituïda per  $\pi$ , reemplaçant  $L_p \sigma$  per  $K$ , que és una constant de la membrana obtenim:

$$\frac{dv}{dt} = A K \Pi \quad (2.4)$$

Per a que el principi actiu sea liberat ha de penetrar el disolvent en el nucli a través de la membrana. De esta manera se produeix la dissolució (fàrmac + disolvent) que se expulsa a través de l'orifici present en la membrana semipermeable. L'expressió general que descriu el procés de liberació del solut,  $dM/dt$ , és la següent:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{dv}{dt} C \quad (2.5)$$

En la que  $C$  es la concentración del fármaco en la disolución y  $M$  es la masa.

Al sustituir 2.4 en 2.5:

$$\frac{dM}{dt} = A K_{\Pi} C \quad (2.6)$$

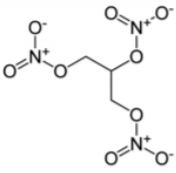
Una velocidad de liberación constante depende de la solubilidad del fármaco, la naturaleza de la membrana y el orificio en la misma [13,15,30,31,32].

## 4 Diseño de un dispositivo para la distribución controlada de un fármaco

### 4.1 Características y propiedades fisicoquímicas del fármaco

La nitroglicerina se utiliza en medicina como un vasodilatador para el tratamiento de la enfermedad isquémica coronaria, el infarto agudo de miocardio y la insuficiencia cardíaca congestiva. Se puede administrar por las vías oral, sublingual, transdérmica o intravenosa.

Se trata de un compuesto orgánico, que se obtiene mezclando ácido nítrico concentrado, ácido sulfúrico y glicerina. Es un líquido viscoso, incoloro o amarillo pálido, poco volátil y poco soluble en agua. Por efecto de golpes, fricción, calentamiento u otras fuentes de ignición se descompone rápidamente con gran producción de gases. Se empieza a descomponer a una temperatura de 50 - 60°C.

<b>Factor de conversión</b> (20°C 101,3kPa)	1 ppm=9,45 mg/m <sup>3</sup>
<b>Peso molecular</b>	227,08 g/mol
<b>Fórmula molecular</b>	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub>
<b>Fórmula estructural</b>	
<b>Punto de fusión</b>	13,5 °C la forma rómbica (estable) 2,8 °C la forma triclinica (inestable)
<b>Punto de ebullición</b>	160 °C (2 kPa)
<b>Presión de vapor</b>	0,03 Pa (20°C)
<b>Densidad de vapor</b> (aire=1)	7,8
<b>Peso específico</b>	1,5931 g/cm <sup>3</sup> (20°C)

*Tabla 2. Propiedades nitroglicerina. (Elaboración propia)*

## 4.2 Características y propiedades de los materiales que forman el dispositivo

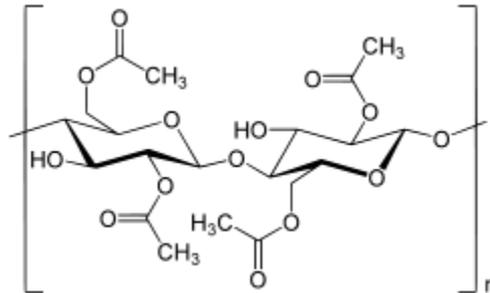
Los biomateriales requieren de ciertas propiedades esenciales dependiendo de la funcionalidad del dispositivo final. Deben controlarse propiedades como la compatibilidad sanguínea, el tamaño, la forma y la controlar.

En este trabajo nos centraremos en membranas que tienen como polímero base el acetato de celulosa (A.C.). En estas membranas hay variaciones en su composición, dependiendo del número de componentes que intervienen en su formación y de la proporción en que dichos componentes se adicionan.

Existen membranas de A.C. que contienen electrolitos y otras que no. En las que no contienen electrolitos, la solución formadora de la membrana en un sistema ternario compuesto por A.C., formamida y acetona.

El polímero para la elaboración de membranas tiene la siguiente designación:  $\phi nnn-n$ , donde  $\phi$  es una letra (generalmente E) que determina la procedencia del A.C. y  $n$  es un número; por ejemplo: el polímero E394-45 se refiere al acetato de celulosa Eastman con un porcentaje de acetilación de 39,4 y una viscosidad de 45 centipoises.

El acetato de celulosa es un compuesto orgánico y sintético que se puede obtener en estado sólido. Su fórmula molecular es  $C_{76}H_{114}O_{49}$ . Se fabrica a partir de la materia prima obtenida de las plantas: la celulosa, la cual es un homopolisacárido.



**Figura 13.** Fórmula estructural del acetato de celulosa. (Bolivar, 2021)

Dicha estructura consiste en dos anillos piranosas de glucosas unidos por enlaces glucosídicos (R-O-R), entre los carbonos 1 (anomérico) y 4.

El acetato de celulosa tiene un espesor mayor a 0.11 mm, una densidad que oscila entre 1,27 y 1,34  $g\ cm^{-3}$  y un peso molecular aproximado de 1811,69 g/mol. Es insoluble en varios componentes orgánicos como la acetona, el ciclohexanol, el etilacetato, el nitropropano y el dicloruro de etileno. Está disponible en diferentes grados de contenido de acetilo. En particular, se usa ampliamente un contenido de acetilo del 32% y el 38%. El contenido de acetilo se describe por el grado de sustitución, es decir, el número medio de grupos hidroxilo en la unidad de anhidroglucosa del polímero reemplazado por el grupo de sustitución.

Los materiales que se han aplicado a los fármacos de liberación entérica oral incluyen principalmente (1) goma laca y zeína de fuentes naturales y (2) derivados de copolímeros de celulosa y ácido metacrílico que contienen grupos funcionales carboxílicos. A pH bajo en el estómago, el polímero es impermeable e insoluble, pero en el ambiente de pH más alto presente en el intestino delgado (por ejemplo, > 5,5), el polímero se disuelve y expone la tableta para la liberación rápida o lenta de los activos. Ejemplos de estos polímeros aniónicos dependientes del pH incluyen ftalato de acetato de celulosa (CAP)(p.Ej., Aquateric®), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), ácido metacrílico y ésteres metacrílicos (p.Ej., Eudragit® L 100, L 100-55, L12.5, L30D-55, S 100, S 12.5, FS 30D, Acryl-EZE) y acetato ftalato de polivinilo (p.Ej., Sureteric®, Coateric®). Algunos de estos polímeros (por ejemplo, Eudragit) se utilizan a menudo para lograr tiempos de retardo predeterminados de la liberación retardada controlando el pH y / o el espesor del recubrimiento para la liberación colónica.[33]

Eudragit es el nombre comercial de una amplia gama de copolímeros a base de polimetacrilato. Son polímeros no tóxicos, amorfos, con temperaturas de transición vítrea de entre 9 y >150°C.

-Se usa Eudragit L aniónico para la liberación entérica ya que se disuelve a pH > 6.

-Se usa Eudragit S, para la liberación colónica ya que es soluble a pH > 7.

En el dispositivo desarrollado es conveniente fabricar la cabeza de la gama Eudragit S ya que protegeremos la cámara de fármaco hasta el momento que el pH del medio sea superior a 7. Hasta entonces, el principio activo se irá liberando poco a poco cumpliendo de esa manera su función.

COMPONENTE	COMPONENTE EJEMPLAR	INTERVALO DE COMPOSICIÓN (%)
Polímero formador de película	Gelatina	20-36
Polímero entérico insoluble en ácido	Copolímero de ácido metacrílico	8-20
Plastificante	Glicerol, citrato de trietilo	15-22
Disolvente	Agua purificada	-

**Tabla 3.** Composición cabeza protectora (Elaboración propia)

En cuanto al recubrimiento del fármaco, este debe realizarse con un material biocompatible y que pueda deformarse a medida que el agua entra en la cámara osmótica.

COMPONENTE	COMPONENTE EJEMPLAR	INTERVALO DE COMPOSICIÓN (%)
Polímero formador de película	Gelatina	20-36
Plastificante	Glicerol, citrato de trietilo	15-22
Disolvente	Agua purificada	-

**Tabla 4.** Composición de cubierta cápsula de fármaco (Elaboración propia)

### 4.3 Formatos comerciales

El principio activo nitroglicerina está indicado como vasodilatador en enfermedades cardíacas. Dentro de sus formatos comerciales según la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios se encuentran los siguientes:

- Parches transdérmicos. Estos sistemas permiten el control de la administración y liberación constante, sostenida y controlada del fármaco. Este sistema está destinado para su aplicación sobre una zona determinada de la piel, que sirve de soporte o vehículo para uno o varios principios activos destinados a ejercer un efecto general después de su liberación y paso a través de la piel. Entre las ventajas:
  - Liberación controlada del principio activo
  - Obtención de niveles plasmáticos constantes y sostenidos
  - Reducción del efecto de primer paso
  - Cumplimiento de la posología
  - Posibilidad de eliminación del sistema de administración de forma instantánea.
  - Reducción de la frecuencia y magnitud de la dosis y de los efectos secundarios
  - Utilizable para sustancias activas de vida media muy corta
  - Disminución de las variaciones inter e intrapacientes
  - Comodidad de la administración

Los sistemas transdérmicos se aproximan bastante al sistema terapéutico ideal: liberación constante del principio activo controlada por el sistema, así como regulación simple de la duración del tratamiento por mera adherencia y retirada de la piel.

- Soluciones inyectables intravenosas.
- Comprimidos recubiertos sublinguales. El medicamento se administra debajo de la lengua y se va absorbiendo a través de la mucosa de la boca. Esta vía se caracteriza por una velocidad rápida de absorción y los comprimidos suelen ser pequeños, redondos y planos, con el fin de reducir la secreción salival.
- Solución pulverizada sublingual. [34]

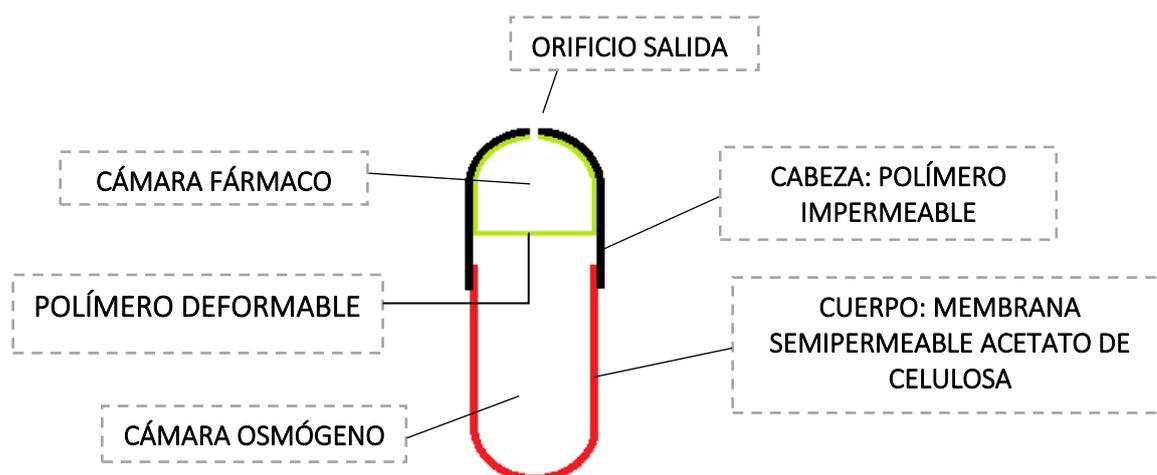
#### 4.4 Definir las dimensiones del dispositivo para una dosis determinada

Los sistemas osmóticos tienen un orificio en la membrana a través del cual se libera el fármaco como se muestra en la **figura 14**. El diámetro del orificio debe optimizarse para asegurar la liberación con cinética de orden cero. Un tamaño inferior a 200  $\mu\text{m}$  aumenta la presión hidrostática en el núcleo al variar la cinética de liberación y un tamaño superior a 1000  $\mu\text{m}$  puede permitir la difusión del fármaco a través de él modificando también la cinética [13]. Existen cálculos matemáticos que permiten establecer el tamaño óptimo de liberación, sin embargo, el rango apropiado es particular para cada sistema [13]. En la práctica, la forma más fácil de evaluar el diámetro óptimo del orificio de salida consiste en medir la velocidad de liberación de comprimidos osmóticos preparados con diferentes diámetros de orificio.

Debido a que el diámetro del orificio influye sobre la velocidad de liberación, este debe responder a dos condiciones:

1. Ser lo suficientemente pequeño para que la liberación del principio activo no se produzca al disolverse y difundirse.
2. Ser lo suficientemente grande para evitar que la presión hidrostática en el interior del núcleo frente a flujo de agua a través de la membrana provoque la deformación del comprimido o la rotura de la membrana semipermeable.

Algunos de los métodos empleados para crear el orificio de liberación son el rayo láser de CO<sub>2</sub> que puede ajustar el diámetro del orificio en un intervalo entre 200 y 400  $\mu\text{m}$ , el taladro mecánico, los punzones modificados y el uso de sustancias solubles que permiten la formación del orificio *in situ* [13,15,35].



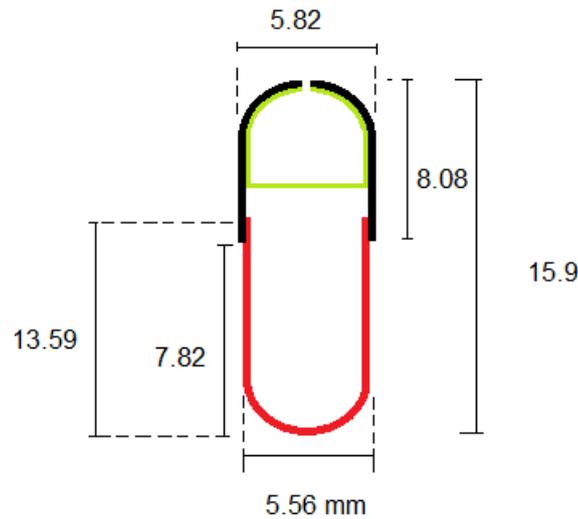
**Figura 14.** Partes del dispositivo. (Elaboración propia)

Para asegurarse de que la membrana es capaz de soportar la presión dentro del dispositivo, se recomienda que el espesor esté entre un intervalo de 200 y 300  $\mu\text{m}$  [36]. Sin embargo, esto puede ser un problema en los casos en que el fármaco tiene baja presión osmótica, lo que provoca

una liberación lenta. En estos casos se recomiendan membranas altamente permeables. En este trabajo se ha seleccionado un espesor de membrana intermedio.

Es importante enfatizar que la velocidad de liberación de un sistema osmótico es inversamente proporcional al espesor de la membrana.

Verma y col. (2002) destacaron que la liberación del fármaco en función del espesor de la membrana muestra que un aumento de dicho espesor en un intervalo de 9 a 50  $\mu\text{m}$ , proporciona una liberación de fármaco menor.



*Figura 15. Dimensiones dispositivo completo (Elaboración propia)*

CUERPO	Espesor membrana semipermeable	0,25 mm
	superficie semiesfera	48,558 $\text{mm}^2$
	superficie cilindro	188,821 $\text{mm}^2$
	superficie total membrana semipermeable	237,379 $\text{mm}^2$
	Permeabilidad membrana	1,11e-10 $\text{m}^3/\text{m}^2 \text{ s Pa}$
	<b>SUPERFICIE EFECTIVA MEMBRANA SEMIPERMEABLE</b>	136,592 $\text{mm}^2$
CABEZA	superficie semiesfera	53,206 $\text{mm}^2$
	superficie cilindro	147,735 $\text{mm}^2$
	superficie total cabeza impermeable	200,941 $\text{mm}^2$

*Tabla 5. Superficie y características dispositivo. (Elaboración propia)*

Para obtener el diámetro de liberación del fármaco se hace referencia a un sistema émbolo pistón tal y como se muestra en la **figura 16** en el que tendremos en cuenta un punto inicial (émbolo) y un punto final (orificio).



**Figura 16.** Sistema émbolo-pistón. (Elaboración propia)

El comportamiento del fluido a lo largo del sistema se describe de la siguiente manera:

$$P_1 + \frac{\rho V_1^2}{2} + h_1 = P_2 + \frac{\rho V_2^2}{2} + h_2 + k \frac{V_2^2}{2g} \quad (3.1)$$

Donde:

$P_1, P_2$  = puntos de presión (Pa)

$V_1, V_2$  = velocidades en puntos correspondientes dentro de un sistema (m/s)

$h_1, h_2$  = alturas verticales dentro del sistema (m)

$\rho$  = densidad ( $\text{kg/m}^3$ )

$g$  = constante gravitatoria ( $9.81 \text{ m/s}^2$ )

$k$  = pérdidas de carga localizadas (adim.)

Como el caudal es constante se despeja (3.1) para obtener una ecuación que dependa de la velocidad de salida y de la presión (3.5).

$$Q_1 = Q_2 \quad (3.2)$$

$$V_1 A_1 = V_2 A_2 \quad (3.3)$$

$$V_1 = \frac{V_2 A_2}{A_1} \quad (3.4)$$

$$(P_1 - P_2) - \left[ \left( \frac{1}{2} \rho (V_2^2 - V_1^2) \right) + k \frac{V_2^2}{2g} \right] = 0 \quad (3.5)$$

Por último, una vez obtenida la velocidad de salida podremos calcular el diámetro del orificio de la siguiente forma:

$$Q_2 = V_2 A_2 \quad (3.6)$$

$$D_2 = \sqrt{\frac{Q^4}{V_2 \Pi}} \quad (3.7)$$

Este modelo de cápsula tiene un volumen interno total de 0,30 mL como se recoge en el **ANEXO 3**. Podemos ajustar el volumen de ambas cámaras internas a partir de la superficie efectiva de la membrana semipermeable como muestra la **tabla 6**.

CÁMARA FÁRMACO	0,15971 mL
CÁMARA OSMÓGENO	0,14028 mL
VOLUMEN TOTAL	0,30 mL

**Tabla 6.** Volumen cámaras fármaco y osmógeno. (Elaboración propia)

La cámara de fármaco está formada por la dosis recomendada de principio activo disuelta en una disolución de glucosa al 5%. Dicha cámara crea a su vez una presión que contrarresta la presión ejercida por la cámara donde se encuentra el cloruro de sodio. Ambas presiones se reflejan en el **ANEXO 4**.

En la **tabla 7** se puede observar el efecto que tiene la variación de presión ejercida por el osmógeno sobre la cámara de fármaco en el orificio de salida. En esta se aprecia como el aumento de presión provoca que el orificio por donde debe liberarse el principio activo sea mayor. Para poder ejercer la presión reflejada es necesaria una masa concreta de NaCl como se expone en la **tabla 8**.

$\Pi_{osmógeno}$	Q agua entrada bomba (m <sup>3</sup> /s)	Diámetro orificio (μm)
21	9.67E-09	128.74
22	1.12E-08	149
23	1.27E-08	158.83
24	1.42E-08	189.56
25	1.58E-08	209.84
26	1.73E-08	230.1
27	1.88E-08	<b>250.38</b>
30	2.34E-08	311.18
35	3.10E-08	412.53

**Tabla 7.** Diámetro orificio vs presión ejercida manteniendo la permeabilidad constante. (Elaboración propia)

$\Pi$ (bar)	m NaCl (g)	$\Pi$ (bar)	m NaCl (g)
15	0.0047712	25	0.0079520
16	0.0050893	26	0.0082700
17	0.0054073	27	0.0085881
19	0.0060435	30	0.0095424
21	0.0066796	31	0.0098604
22	0.0069977	33	0.0104966
23	0.0073158	35	0.0111327
24	0.0076339	36	0.0114508

**Tabla 8.** Masa de osmógeno según la presión ejercida. (Elaboración propia)

Malaterre y col. (2008) establecen que no hay variaciones en la liberación de fármaco con un rango de 500  $\mu\text{m}$  a 1500  $\mu\text{m}$ . Theeuwes no observa cambios dentro de un diámetro entre 75 y 274  $\mu\text{m}$ . Rajan y col. (2002) estudian la liberación de nifedipina y no encuentran diferencias significativas entre 250 y 1410  $\mu\text{m}$ . [7,21]

Guiándonos por lo que marcan estos autores podemos seleccionar un diámetro de orificio de 250,38  $\mu\text{m}$ . Esta medida hace referencia a una presión de osmógeno de 27 bar, lo que supone una cantidad de cloruro sódico en la cámara de 8,58 mg.

En la **tabla 9** se refleja el efecto de cambiar la permeabilidad de la membrana semipermeable en el tamaño del orificio de liberación.

Permeabilidad	Diámetro orificio ( $\mu\text{m}$ )	mm
1.11E-08	2503.77	2.50377
1.11E-09	791.76	0.79176
1.11E-10	250.38	0.25038
1.11E-11	79.17	0.07917
1.11E-12	25.04	0.02504

**Tabla 9.** Diámetro orificio vs permeabilidad manteniendo la presión constante (27 bar) (Elaboración propia)

En cuanto a la cantidad de fármaco existente en el interior del dispositivo, esta debe ser superior para garantizar que se administra la dosis deseada en el lugar de interés.

En el caso del metilfenidato hidrocloreto (principio activo para tratar el TDAH), la dosis se aumenta en un 20% de comprimidos de liberación inmediata (3 x 5 mg) a comprimidos de liberación prolongada (1 x 18 mg). En el caso de la nitroglicerina, los parches requieren de un 76% extra de principio activo para garantizar la dosis deseada.

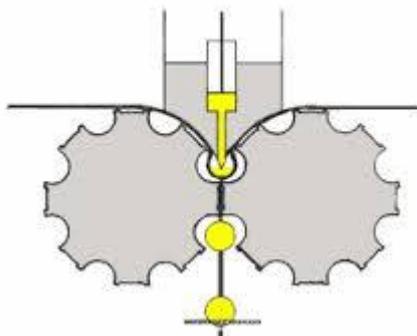
Por lo tanto, en la bomba osmótica también vamos a suponer un 76% extra de nitroglicerina, quedando:

Dosis a administrar      Dosis en la cámara  
0.005 g/día      →      0.0206 g

#### 4.5 Fabricación a gran escala

Como podemos apreciar en la *figura 14*, el dispositivo planteado está formado por tres piezas diferentes. Cada una de ellas se debe fabricar mediante un proceso individualizado debido al material por el que están compuestas. Por último, se unen para conformar la cápsula que se administrará de forma oral.

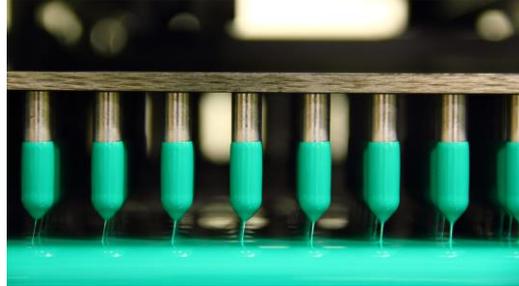
La cápsula de fármaco consiste en hacer fluir el material (60 °C) sobre 2 cilindros (16-20 °C) donde se forman las láminas de polímero, como se refleja en la *figura 17*. Estas láminas pasan entre matrices giratorias troqueladas. El material de relleno es inyectado a través de bombas volumétricas a una presión suficiente para expandir el espacio entre las láminas y cuyos extremos se sellan y posteriormente se separan cayendo a un recipiente. Las condiciones ambientales de trabajo deben ser estrictas para asegurar excelentes productos. La temperatura y la humedad deben ser controlados con un sistema de aire acondicionado y eventualmente inyecciones de dióxido de carbono para evitar la oxidación.



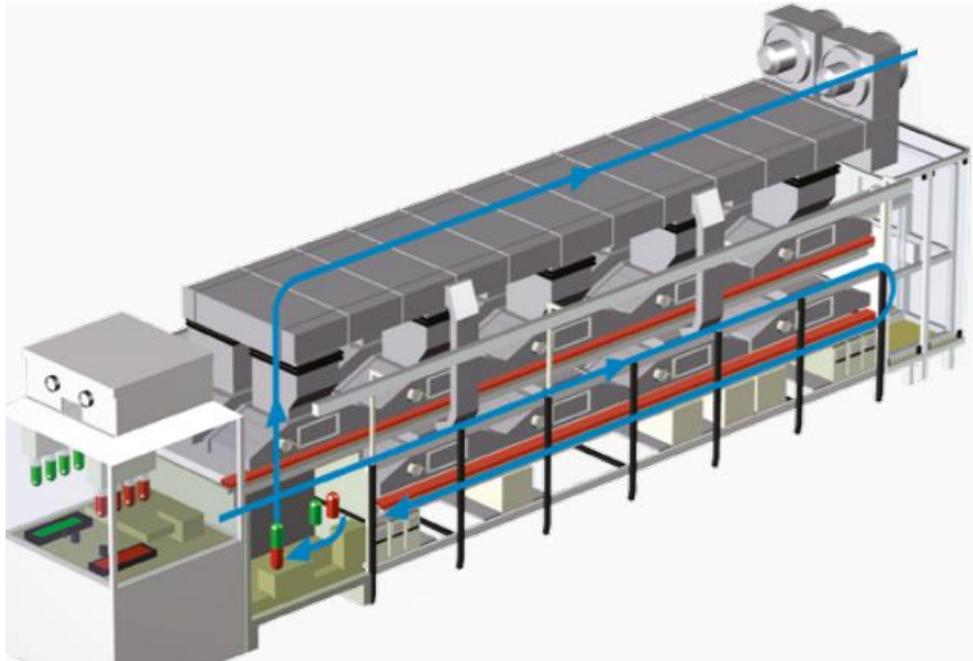
*Figura 17. Método rotatorio (Morrantiao, 2016)*

Para la cabeza de la cápsula, unas clavijas de acero estandarizadas dispuestas en filas sobre barras metálicas se sumergen con precisión en los platos que contienen la solución de polímero (*figura 18*). Tras la inmersión, las barras se retiran y se giran para distribuir el material lo más uniformemente posible alrededor de las clavijas. Seguidamente se deja reposar. Hay que tener en cuenta que la rotación precisa de las barras, la viscosidad de la solución y la velocidad de inmersión contribuyen a la correcta distribución del polímero, lo que resulta en una homogénea pared de cápsula con un espesor específico exacto. Para el secado, las barras metálicas viajan a lo largo de una cinta transportadora pasando a través de unos hornos de secado hasta que el contenido de humedad es reducido hasta el nivel requerido.

Finalizado el proceso de secado, la máquina separa automáticamente la cabeza de la cápsula de la clavija y la recorta a tamaño deseado.



**Figura 18.** *Proceso de formación de la cabeza del fármaco (Farmacapsulas, 2021)*

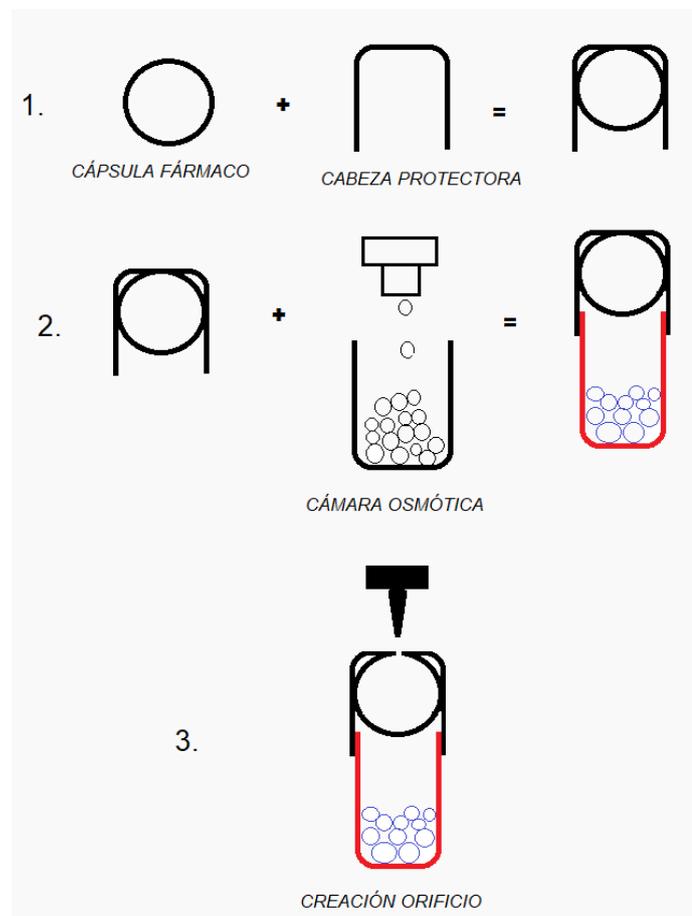


**Figura 19.** *Fabricación de la cápsula y secado (ConiSnap, 2011)*

El cuerpo del dispositivo debe crearse por un proceso de inversión de fase, en el que una disolución de polímero en un disolvente orgánico sufre una precipitación para dar lugar a dos fases, una sólida y una líquida. La fase sólida constituye la membrana con sus poros rellenos por la fase líquida.

Este es el proceso más empleado en la fabricación de membranas y también el más versátil, permitiendo la obtención de membranas de diferentes morfologías aplicables a diversos usos.

En la **figura 20** se aprecia el montaje de las diferentes partes de la cápsula y la perforación en la parte superior que crea el orificio de salida.



**Figura 20.** Ensamblado (Elaboración propia)

## 5 Análisis de costes e importancia del sector

La industria química española es un sector estratégico de nuestra economía y un importante generador de riqueza y empleo, ya que está formada por más de 3.072 empresas, con una facturación de 66.400 millones de euros en 2019, generando 69.000 puestos de trabajo directos e indirectos. El empleo generado por la industria química es estable, con un 94% de contratos indefinidos, y es uno de los sectores con mayor productividad por empleado.

Con un crecimiento acumulado de facturación del 34% durante el periodo 2007-2019 esta industria representa el 13,4% del Producto Industrial Bruto en España y el 5,8% del PIB mundial.

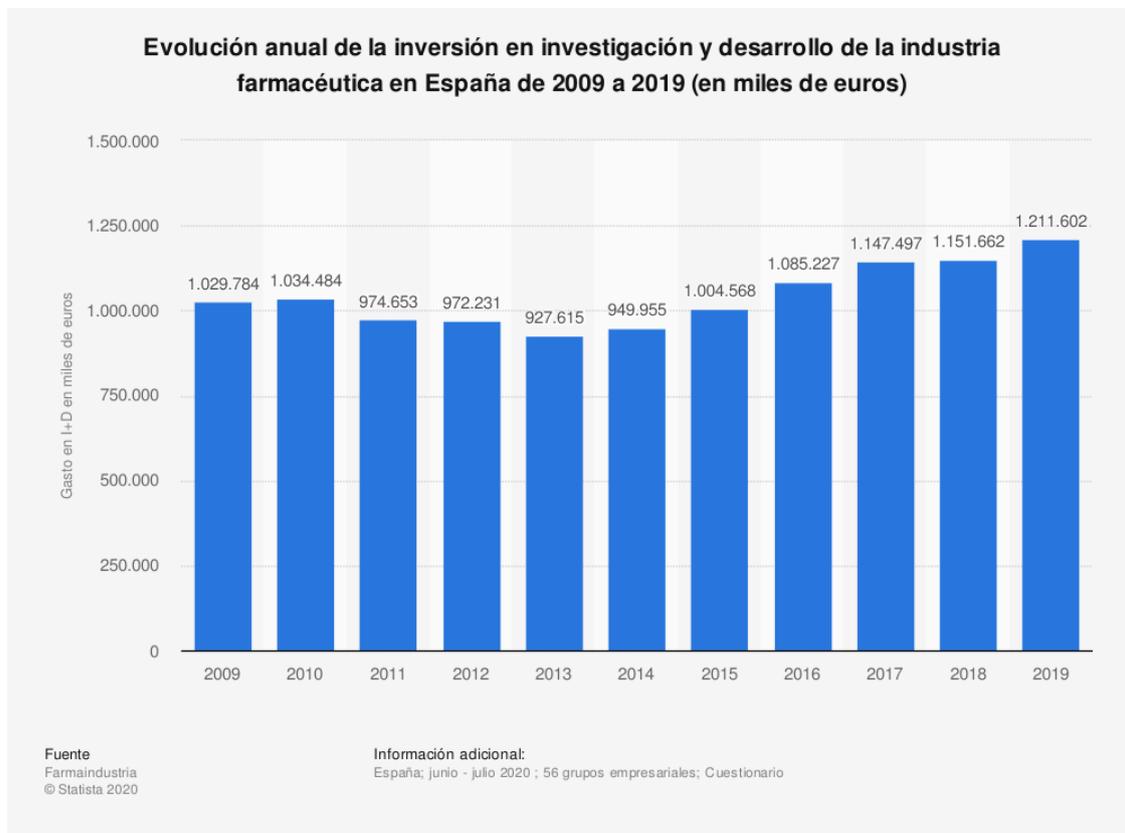
También es el segundo capítulo de exportación con 38.474 millones de euros exportados a los mercados internacionales en 2019. El 57,9% de la producción química española tiene como destino la exportación. (ICEX, 2021)

La industria química es proveedora de productos que se incorporan al 98% de los procesos productivos de la economía. Es uno de los sectores industriales con una mayor proyección de crecimiento a nivel mundial. El **aumento en la producción** requerido para satisfacer la demanda internacional se estima en un **4,5% anual hasta 2030**.

España es el destino preferido para proyectos de I+D+i de la Industria Química en Europa (41 países) y ocupa el 4º puesto en el número de nuevos proyectos de multinacionales (periodo 2003-2020, datos FDI markets).

En 2019, la industria farmacéutica fue el sector líder en I+D a nivel nacional, con una inversión que representa el 25% del gasto total de la industria. De hecho, **el sector farmacéutico de España es uno de los más potentes de Europa**. Es el cuarto mercado farmacéutico en la Unión Europea en volumen de ventas y empleo, además de colocarse en quinta posición en nivel de producción.

Según reflejan los resultados de la encuesta sobre actividades de I+D que elabora cada dos años Farmaindustria, mostrado en la **figura 21**, la industria farmacéutica asentada en España invirtió en torno a 1.212 millones de euros en proyectos de investigación y desarrollo durante el año 2019, el mayor incremento en los últimos años. (Randstad, 2020)



**Figura 21.** Evolución anual de la inversión en investigación y desarrollo de la industria farmacéutica en España de 2009 a 2019. (Statista, 2020)

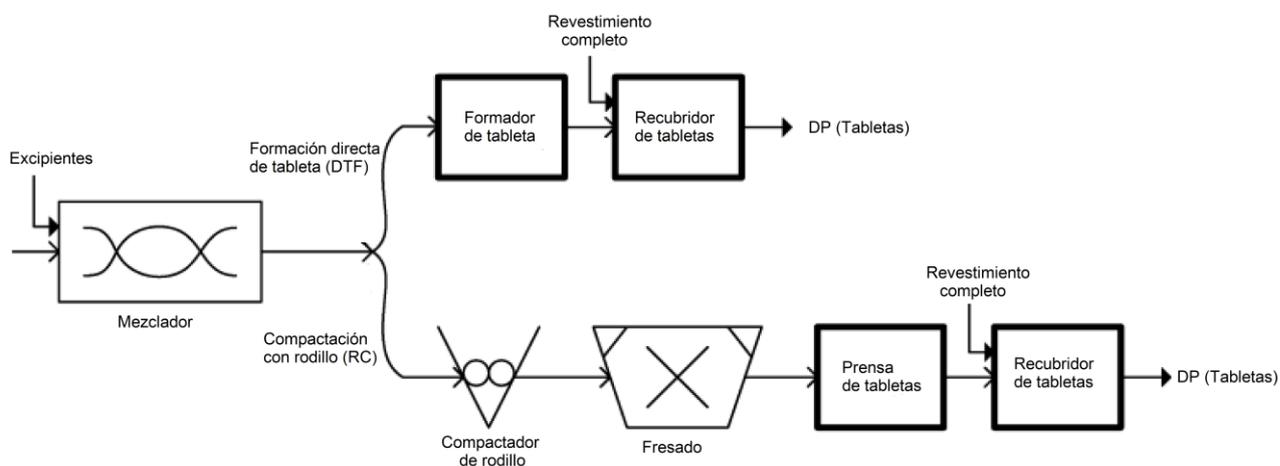
El análisis de costes se basa en conocer el precio de los materiales que componen el dispositivo osmótico y el resto de los costes que repercuten en su valor final.

Son muchos los factores que influyen sobre el estudio económico, el coste de la energía eléctrica expresado en €/Kw·h, este parámetro es difícil de estimar porque no es constante, varía a lo largo del año, del mismo modo que varía en función del tipo de consumo demandado. Consultando los valores promedio anuales del coste eléctrico establecido para empresas durante el año 2020 se fija el precio en 0.0955 €/Kw·h sin impuestos y 0.1215 €/Kw·h con impuestos.

En este apartado se van a exponer dos vías por la que se pueden calcular los costes estimados de producción del dispositivo desarrollado.

Una de ellas es a través de la fabricación continua (CM) ya que un análisis de la industria química y de las materias primas demuestra que la CM podría ofrecer ahorros tanto en gastos de operación (OpEx) como en gastos de capital (CapEx) para la industria farmacéutica.

La ruta novel de fabricación continua (*figura 22*) utiliza métodos que no son factibles con un proceso por lotes. Además, los procesos continuos permiten ahorrar en promedio un 61% del uso anual de agua y el 21% en peso del uso anual de solventes en comparación con el lote. La síntesis API (principio activo farmacéutico) se combina con dos opciones de proceso posteriores: compactación con rodillo (RC) y un nuevo proceso de formación directa de tabletas (DTF).



**Figura 22.** Proceso para la ruta de fabricación continua CM1, que muestra ambas opciones para formar tabletas. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2011 , 50 , 17 , 10085

Para obtener el costo de capital se precisa del precio de los equipos de proceso en una amplia gama de tamaños y de todos ellos seleccionar el más adecuado. El costo total del equipo de procesamiento excluyendo cualquier equipo auxiliar, entrega, gastos eléctricos, de ingeniería o de tuberías se denomina costo FOB (costes de base fija). A partir del coste del equipo entregado ( $1.05 \times$  coste FOB), se utilizan factores Wroth (*tabla 10*) para calcular el costo del equipo instalado entregado (ecuación 5.1) que incluye los costos de equipos auxiliares, entrega, electricidad,

ingeniería y tuberías. Los factores de Wroth permiten una estimación de la instalación y otros costos de equipos necesarios.

Unidad	Factor de Wroth
Torre de destilación e internos	4
Instrumento	4.1
Tanque de proceso	4.1
Reactor	(factor en tanques de proceso apropiados y otros equipos)
Tanque de almacenamiento	3.5
Todos los demás equipos	3.5

**Tabla 10.** Factores de Wroth seleccionados. Ind. Eng. Chem. Res. 2011 , 50 , 17 , 10086

$$(\text{coste de equipo instalado}) = (\text{factor de Wroth}) \times (\text{coste de equipo entregado}) \quad (5.1)$$

Las heurísticas de CapEx y OpEx adicionales se resumen en la **tabla 11 y 12** . Dado que las escalas de producción farmacéutica son más pequeñas que las escalas típicas de producción de productos químicos básicos, y deben cumplir con regulaciones de higiene más estrictas, se espera que los gastos adicionales comprendan una fracción mayor del CapEx.

Artículo	Costo
(1) Costo FOB	suma de unidades de equipo de procesamiento
(2) Entrega	5% del costo FOB
(3) Instalación: equipos auxiliares, automatización, electricidad, tuberías e ingeniería	[(Factor de error) - 1] × (costo del equipo entregado)
(4) Costo de instalación de límites de batería (BLIC)	suma de los elementos (1) a (3)
(5) Edificios y estructuras	20% de BLIC
(6) Contingencia	20% de BLIC
(7) Capital externo (para una planta base)	150% de BLIC
(8) Instalaciones de servicio	20% de BLIC
(9) Eliminación de residuos	no incluido en CapEx; se supone que se tratará a un costo nominal indicado en la <b>tabla 12</b>
(10) Capital de trabajo	35% de las ventas anuales ⇒ utilizó el 35% de los costos anuales de materiales por lote; 3.5% para continuo, ya que se espera que los tiempos de producción sean 10 veces más bajos en el procesamiento continuo
(11) CapEx total	suma de los elementos (4) a (10)

**Tabla 11.** Resumen de las heurísticas de CapEx utilizadas. . Ind. Eng. Chem. Res. 2011 , 50 , 17 , 10086

Artículo	Costo
(1) mano de obra y supervisión	\$ 160,000 / año por operador
(2) manejo y almacenamiento de materiales	continuo se estima en el 40% del lote
(3) producto fuera de especificaciones	0% para lotes y continuos
(4) aseguramiento y control de la calidad (QA / QC)	continuo se estima en el 50% del lote
(5) utilidades	\$ 1,50 / kg de entrada de material
(6) eliminación de residuos	\$ 2.50 / galón para agua y solventes orgánicos; \$ 15.00 / galón para todos los demás materiales
(7) gastos operativos totales	suma de los elementos (1) a (6) más los costos de las materias primas

**Tabla 12.** Resumen de las heurísticas de OpEx utilizadas. QA (seguro de calidad), QC(control de calidad). . Ind. Eng. Chem. Res. 2011 , 50 , 17 , 10087

Para obtener el coste total de producción se calcula el coste actual del proyecto, excluyendo los ingresos (ecuación 5.2). Hay que tener en cuenta la tasa de descuento ( $r_d$ ) y la vida útil del proyecto ( $\tau$ ). [37,38,39,40]

$$(\text{coste actual}) = (\text{CapEx}) + \sum_{i=1}^{\tau} \frac{(\text{OpEx})}{(1 + r_d)^i} \quad (5.2)$$

Este método de cálculo es más complejo para obtener un resultado porque depende de información que es desconocida para las personas pertenecientes a los círculos relevantes del proceso de fabricación.

La otra vía está basada en un método que la Organización Mundial de la Salud considera para el cálculo de los costes de los medicamentos esenciales.

India y China son similares en términos de mano de obra, infraestructura e impuestos, pero debido a la importancia de la industria de genéricos en India, los datos sobre el precio por kilogramo de principio activo (**tabla 13**) se recopilan de una base de datos (infodriveindia.com) que recoge datos publicados de conformidad con las regulaciones aduaneras de la India. Los precios de las mercancías exportadas en la base de datos se dan tanto en rupias indias como en dólares estadounidenses, y el valor en dólares estadounidenses se calcula en función del tipo de cambio del día de la transacción. Para Julio de 2021 la cotización del dólar frente al euro es de 0.84 €/\$.

ARTÍCULO	MARCA	SUPERFICIE	CANTIDAD	PRECIO
Membrana acetato de celulosa	Filmtec SW30XLE-400i	40 m2	+50 uds	679 \$/ud
Copolímero polimetacrilato	EUDRAGIT®S 100	-	200 kg	5,68 €/kg
Gelatina vegetal	-	-	1000 kg	3,05 €/kg
Glicerol	Vadequimica	-	200 L	550 €
Nitroglicerina (API)	-	-	-	39 \$/kg
Cloruro de sodio (sal farmacéutica)	Vadequimica	-	25 kg	1,4 €/kg

**Tabla 13.** Cantidades y precios de los productos químicos y materiales. (Elaboración propia)

Los costes de los excipientes se muestran en la **tabla 14** . [41]

Los puntos medios de los rangos de porcentajes para las proporciones típicas del peso del FPP representado por varios excipientes reportados por Rowe et al. suman más del 100%, mientras que los excipientes típicos representan aproximadamente la mitad del peso de la píldora terminada, y el principio activo representa la otra mitad.

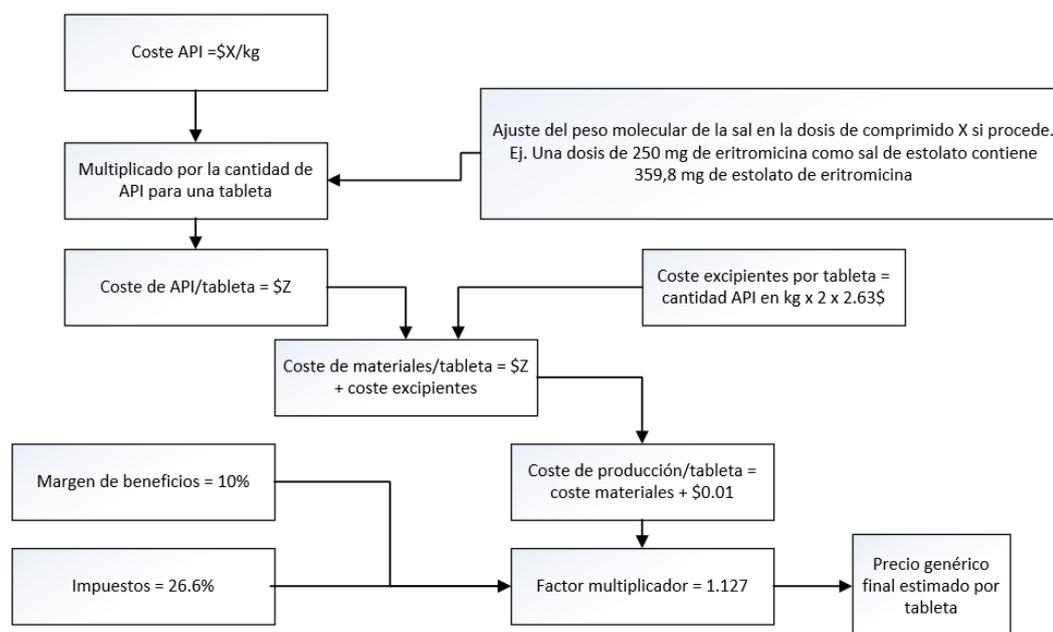
Esto se debe probablemente a que se han incluido múltiples excipientes que cumplen la misma función; por ejemplo, tanto la celulosa como el fosfato de calcio son diluyentes. Para calcular el coste medio se estima que 1kg de FPP en comprimidos contiene 500 gramos de principio activo y 500 gramos de excipientes con un coste de **2,63\$/kg**. [41]

Excipient	Typical % of weight FPP	Cost per kg (USD)	Midpoint cost/kg	Midpoint % of FPP weight	Percentage s scaled to summate to 50%	Cost of excipient per 1 kg of FPP (USD)
Sodium benzoate	1%–3%	1.62–2.19	\$1.91	2.0%	0.58%	\$0.01
Cellulose or microcrystalline cellulose	10%–60%	2–3.22	\$2.61	35.0%	10.22%	\$0.27
Talc	0.2%–2%	2–3.57	\$2.79	1.1%	0.32%	\$0.01
Sodium starch glycolate	1%–5%	0.96–4.93	\$2.95	3.0%	0.88%	\$0.03
Crospovidone	2%–5%	3.03–3.03	\$3.03	3.5%	1.02%	\$0.03
Lactose	5%–40%	3.03–3.77	\$3.40	22.5%	6.57%	\$0.22
Xylitol	5%–10%	2.2–5.75	\$3.98	7.5%	2.19%	\$0.09
Calcium phosphate, dibasic	5%–50%	2.46–5.7	\$4.08	27.5%	8.03%	\$0.33
Carboxymethylcellulose sodium	5%–25%	3.25–5.99	\$4.62	15.0%	4.38%	\$0.20
Starch, pregelatinised	5%–35%	2–9	\$5.50	20.0%	5.84%	\$0.32
Xanthan gum	5%–15%	5.02–7.44	\$6.23	10.0%	2.92%	\$0.18
Croscarmellose sodium	1%–5%	6.56–9.51	\$8.04	3.0%	0.88%	\$0.07
Methyl paraben	1%–2%	11.5–11.5	\$11.50	1.5%	0.44%	\$0.05
Povidone	5%–20%	8.59–17.11	\$12.85	12.5%	3.65%	\$0.47
Magnesium stearate	0.25%–4%	4.3–23.5	\$13.90	2.1%	0.62%	\$0.09
Potassium sorbate	0%–2%	18–37	\$27.50	1.0%	0.29%	\$0.08
Sodium lauryl sulfate	1%–2%	36–51	\$43.50	1.5%	0.44%	\$0.19
Aluminium oxide	0%–5%	not available	not available	2.5%	0.73%	not available
<b>Total</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>171.2%</b>	<b>50.0%</b>	<b>\$2.63</b>

**Tabla 14.** Datos sobre los costes de los excipientes y la proporción típica del peso del FPP de Fortunak et al. y Rowe et al. FPP ( formulación de productos farmacéuticos terminados). (AM, 2018)

El costo de conversión es la cantidad de mano de obra directa y los costos generales que se requieren para convertir las materias primas en un producto real. La estimación del costo de conversión de Chaudhuri y West (US \$ 0.01 por tableta) incluye los costos de protección ambiental y el cumplimiento de las normas actuales de Buenas Prácticas de Fabricación (cGMP). [42]

Por último, se asume un valor del beneficio del 10 % y un valor de 26.6% con relación a tipos impositivos. Siguiendo el gráfico que se muestra en **figura 23**, obtenemos un precio final genérico estimado por tableta de **0,010335 €** como se expone en la **tabla 15**.



**Figura 23.** Algoritmo utilizado para estimar precios genéricos. API, ingrediente farmacéutico activo (AM, 2018)

Coste API	32.94	€/kg
API/ tableta	0.0000206	kg
Coste API/tableta	0.0006786	€/tableta
Coste excipiente/tableta	0.0000915	€/tableta
Coste de materiales/tableta	0.0007700	€/tableta
Coste de conversión	0.0084	€/tableta
Coste producción de tableta	0.0091700	€/tableta
	10	%
Impuestos	26.60	%
Factor multiplicador	1.127	
<b>PRECIO FINAL GENÉRICO ESTIMADO POR TABLETA</b>	<b>0.010335</b>	<b>€/tableta</b>

**Tabla 15.** Desglose de costes.(Elaboración propia)

Debido a que no existen bombas osmóticas que suministren nitroglicerina en humanos ya que se encuentran en fase de desarrollo con animales, exponemos otro fármaco para comparar los precios de mercado.

Otro fármaco (nifedipina) para tratar la misma dolencia, en formato de liberación controlada tiene los siguientes precios por tableta:

10 mg	0.050 €
20 mg	0.0825 €
30 mg	0.1239 €
60 mg	0.2475 €

Empresas del sector venden bombas osmóticas ALZET® vacías en paquetes de 10 unidades. Los precios varían entre 270 – 614 US\$, lo que supone una media de 43 \$/pastilla. Esta diferencia de precio está justificada por la ciencia, innovación, inventiva, creatividad, perseverancia e inversión que permiten que exista, ya que, según PhRMA se necesitan 10 años y 2.6 billones de dólares para llevar un medicamento al mercado.

## 6 Pliego de condiciones

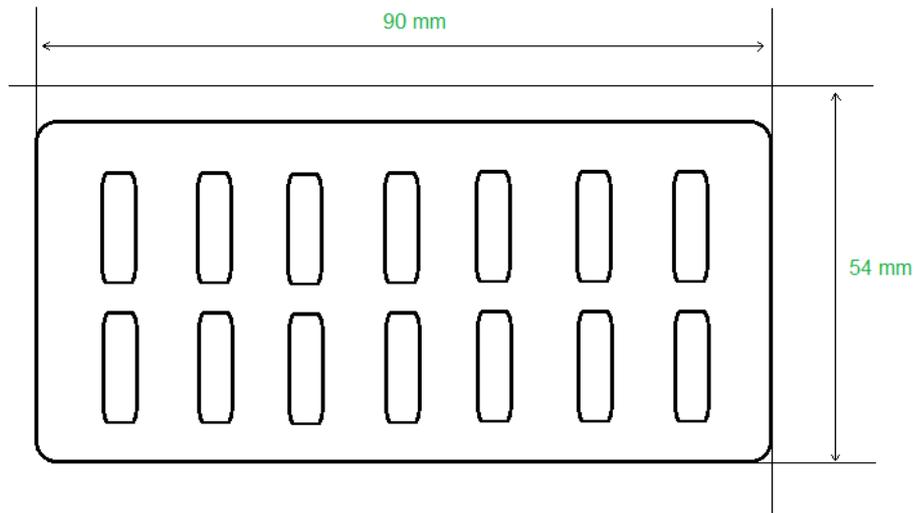
El pliego de condiciones recoge la información para que el paciente conozca las características y modo de empleo del fármaco como se detalla en el **ANEXO 6**. Se exponen las contraindicaciones en las cuales no se debe utilizar el medicamento, así como advertencias y precauciones especiales de empleo, interacción con otros medicamentos, fertilidad, embarazo, capacidad de conducción, reacciones adversas y sobredosis.

## 7 Planos

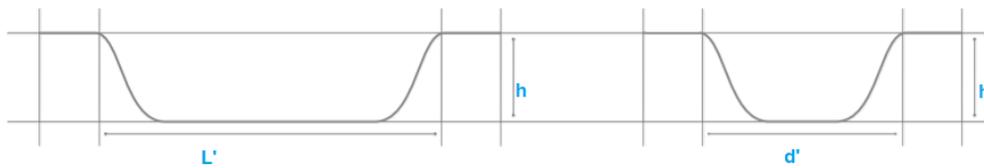


**Figura 24.** Dimensiones cabeza y cuerpo del dispositivo osmótico cerrado y abierto. (Elaboración propia)

PESO PROMEDIO	48mg (±3)
VOLUMEN TEÓRICO	0.30 ml



**Figura 25.** Dimensiones en planta para un blister de 14 unidades. (Elaboración propia)



**h** Profundidad de la cavidad (mm)  
**L'** Longitud de la cavidad (mm)  
**d'** Anchura de la cavidad de la matriz de blister (mm)

	000	00	00el	0	0el	1	1el	2	2el	3	4	5
<b>Profundidad (h)</b>	10.4	9.0	9.0	8.1	8.1	7.3	7.4	6.7	6.7	6.2	5.7	5.3
<b>Largo (L')</b>	28.4	25.4	27.4	23.8	26	21.4	22.4	19.6	21.0	17.8	5.7	13.3
<b>Ancho (d')</b>	11.8	10.2	10.2	9.4	9.4	8.4	8.4	8.0	8.0	7.4	6.8	6.3

**Figura 26.** Dimensiones en perfil y alzado de blister. (ConiSnap, 2011)

## 8 Conclusiones

Las bombas osmóticas son uno de los sistemas para la administración controlada y constante de fármacos. Los sistemas de administración de fármacos osmóticos consisten típicamente en un núcleo de fármaco y utilizan la presión osmótica como impulso.

El dispositivo desarrollado está formado por dos cámaras de diferente volumen, una contiene el fármaco (nitroglicerina) disuelto en una disolución de glucosa y la otra contiene el agente osmótico.

El cuerpo de la cápsula está formado por una membrana semipermeable de acetato de celulosa, la cabeza esta compuesta por un polímero impermeable y resistente al pH intestinal que protege la cápsula de gelatina que contiene el fármaco.

Las medidas establecidas son de 15,9 mm de longitud y un diámetro de 5,82 mm.

En cuanto al orificio de liberación se establece un diámetro de 250,38  $\mu\text{m}$  basado en las indicaciones de otros autores. La cámara de osmógeno crea una presión de 27 bar con una cantidad de 8,58 g de NaCl.

En cuanto a los costes existen dos formas de calcularlos, uno de ellos es mediante un proceso muy detallado por el cual se obtienen los costes de operación y capital y a partir de ahí se conoce el coste actual sabiendo la tasa de descuento y vida útil del proyecto. Los datos confidenciales por parte de las empresas y del propio proceso de producción hacen que no sea posible el cálculo por esta vía.

Se utiliza un método creado por la OMS para el cálculo de costes de medicamentos considerados como esenciales. Por esta vía se obtiene un precio de 0,0103 €/unidad.

El incremento del precio para la venta de este tipo de fármacos viene dado por los costes de amortización e investigación que requiere su puesta en el mercado.

## 10 Referencias

1. Graves T, Hanlon JT, Schmader KE, Landsman P, et al. Adverse events after discontinuing medications in elderly outpatients. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2205-10
2. Blasco F, Martínez López de Letona J, Pérez Maestu R, Villares P, Ponce J. Estudio piloto sobre el consumo de fármacos en ancianos que ingresan en un hospital. *An Med Intern (Madrid)* 2004; 21: 69-71.
3. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drugs and potential adverse drugs interactions in elderly. *Ann Emerg Med* 2001; 38: 666-71.
4. Morant Ginestar C, Criado-Alvarez JJ, García-Pina R y Pérez Garrido B. Estimación de la prevalencia de hipotiroidismo en España a partir del consumo de hormonas tiroideas (1996-1999). *Rev Esp Salud Pública* 2001; 75:337-344.
5. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality: a cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 1995, 155:1949-1956.
6. Armijo JA. Principios de farmacocinética clínica. En: Flórez J, Martínez Lage JM, eds. *Neurofarmacología fundamental y clínica*. Pamplona: EUNSA, 1983; 63-108.
7. Malaterre V, Ogorka J, Loggia N, Gurny R. Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009; 73(3):311-23.
8. Verma RK, Mishra B, Garg S. Osmotically controlled oral drug delivery. *Dr Dev Ind Pharm.* 2000; 26(7): 695-708.
9. McClelland GA, Sutton SC, Engle K, Zentner GM. The solubility-modulated osmotic pump: in vitro/in vivo release of diltiazem hydrochloride. *Pharm Res.* 1991; 8(1): 88-92.
10. Sotto Díaz, A. "Aplicación de la tecnología de membranas de nanofiltración y ósmosis inversa para el tratamiento de disoluciones acuosas de compuestos fenólicos y ácidos carboxílicos," Doctorado, Departamento de Tecnología Química y Ambiental, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España, 2008.
11. Baker, R. W. "Concentration Polarization," in *Membrane Technology and Applications*, ed: John Wiley & Sons, Ltd, 2004, pp. 161-190.
12. Dimitrios F. Stamatialis, Bernke J. Papenburg, Miriam Gironés, Saiful Saiful, Srivatsa N.M. Bettahalli, Stephanie Schmitmeier, Matthias Wessling. Medical applications of membranes: Drug delivery, artificial organs and tissue engineering. *Journal of Membrane Science*. Volume 308, Issues 1–2, 2008. Page 4.
13. Verma RK, Krishna DV, Garg S. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. *J Contr Release.* 2002; (79):7-27.

14. Roop GN, Rakesh G, Pawan B, Garvendra R. Osmotically Controlled Oral Drug Delivery Systems: A review. *Inter J Pharm Sci.* 2009; (1):269-275.
15. J. M. Suñé, "Nuevas Aportaciones Galénicas a las Formas de Administración", Ferrer Grupo, Barcelona, España, 2000, pp. 41-47.
16. Ghosh, T. y Ghosh, A. (2011). Administración de fármacos a través de sistemas osmóticos: una descripción general. *Revista de ciencia farmacéutica aplicada* , 1 (02), 38-49.
17. Cortese, R. y Theeuwes, F. (1982). *Patente de Estados Unidos Nº 4.327.725* . Washington, DC: Oficina de Patentes y Marcas de EE. UU.
18. Kumaravelrajan, R., Narayanan, N. y Suba, V. (2011). Desarrollo y evaluación de una bomba osmótica de porosidad controlada para la combinación de nifedipina y metoprolol. *Lípidos en la salud y la enfermedad* , 10 (1), 1-13.
19. Lindstedt, B., Ragnarsson, G. y Hjærtstam, J. (1989). Bombeo osmótico como mecanismo de liberación para formulaciones de fármacos recubiertos de membrana. *Revista internacional de farmacia* , 56 (3), 261-268.
20. Jensen, JL, Appel, LE, Clair, JH y Zentner, GM (1995). Variables que afectan el mecanismo de liberación del fármaco de bombas osmóticas recubiertas con látex de copolímero de acrilato / metacrilato. *Revista de ciencias farmacéuticas* , 84 (5), 530-533.
21. Theeuwes, F. (1975). Bomba osmótica elemental. *Revista de ciencias farmacéuticas* , 64 (12), 1987-1991.
22. Dong, L., Shafi, K., Wan, J., & Wong, P. (2000, July). A novel osmotic delivery system: L-OROS Soft cap. In *Proceedings of the International Symposium on controlled Release of Bioactive Materials*.
23. NS Parmar y SK Vyas, *Advances in Controlled and Novel Drug Delivery* , CBS, 2008.
24. Ghosh, T. y Ghosh, A. (2011). Administración de fármacos a través de sistemas osmóticos: una descripción general. *Revista de ciencia farmacéutica aplicada* , 1 (02), 38-49.
25. EM Rudnic, BA Burnside, HH Flanner y col., Patente 6.110.498, 2000.
26. Jerzewski, RL y Chien, YW (2017). Entrega de fármacos osmóticos. En *Tratado sobre administración controlada de fármacos* (págs. 225-253). Prensa CRC.
27. Zentner, GM, Rork, GS y Himmelstein, KJ (1985). Flujo osmótico a través de películas de porosidad controlada: un enfoque para el suministro de compuestos solubles en agua. *Journal of Controlled Release* , 2 , 217-229.
28. Zentner, GM, Rork, GS y Himmelstein, KJ (1990). *Patente de Estados Unidos Nº 4.968.507* . Washington, DC: Oficina de Patentes y Marcas de EE. UU.

29. Dawson, J. S., A. Moreno González, M. N. F. Taylor, y P. J. W. Reide. Lo esencial en farmacología. Madrid: Elsevier España, 2007.
30. A.T. Florence and G.W. Halbert, Drug delivery and targeting, *Phys. Technol.* 16, 164 (1985)
31. M. George, I.V. Grass and R. Joseph, Sustained and controlled release drug delivery systems, in: "Modern Pharmaceutics", Edited by G.S. Banker and C.T. Rhodes, Marcel Dekker, USA, 1990, pp. 655-657.
32. P.J. Sinko, "Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences", 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, U.S.A., 2006, pp. 333-334
33. Y. Qiu, P.I. Lee, Chapter 19 - Rational Design of Oral Modified-Release Drug Delivery Systems, Editor(s): Yihong Qiu, Yisheng Chen, Geoff G.Z. Zhang, Lawrence Yu, Rao V. Mantri, Developing Solid Oral Dosage Forms (Second Edition), 2017, Pages 519-554.
33. P. Buri, F. Puisieux, E. Doelker et J.P. Benoit, "Formes Pharmaceutiques Nouvelles: aspects technologique biopharmaceutique et medical", Technique et Documentation, Paris, 1985, pp. 175-196.
34. Suñé Negre J. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. Formación continuada para farmacéuticos de hospital 3.2. Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona.
35. V. Gupta, S. Verma, A. Nanda and S. Nanda, Osmotically controlled drug delivery, *Drug Delivery Technology*, 5, 1 (2005).
36. Okimoto K, Ohike A, Ibuki R, Aoki O, Ohnishi N, Rajewski RA. Factors affecting membrane-controlled drug release for an osmotic pump tablet (OPT) utilizing (SBE)<sub>7m</sub>- $\beta$ -CD as both a solubilizer and osmotic agent. *J Control Release*. 1999; 60(2): 311-319.
37. Couper, JR; Hertz, DW; Smith, FL En Perry's Chemical Engineers 'Handbook , 8ª ed.; Verde, DW; Perry, RH , Eds .; McGraw-Hill : Nueva York , 2008 ; Capítulo 8, págs. 9 - 1 ; 9-56.
38. Petrides, DP ; Koulouris, A .; Lagonikos, PT El papel de la simulación de procesos en el desarrollo de procesos farmacéuticos y la comercialización de productos *Pharm. Ing.* **2002** , 22 , 1 - 8
39. Ulrich, GD (1984). *Una guía para el diseño y la economía de procesos de ingeniería química* (p. 295). Nueva York: Wiley.
40. Couper, JR Economía de la ingeniería de procesos ; CRC Press : Nueva York , 2003 .
41. Hill AM , Barber MJ , Gotham D Costos estimados de producción y precios potenciales para la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS *BMJ Global Health* 2018; **3**

42. Chaudhuri, S. y West, A. (2015). ¿Pueden los productores locales competir con las importaciones de bajo costo? Un estudio de simulación de la industria farmacéutica en África de bajos ingresos. *Innovación y desarrollo* , 5 (1), 23-38.

### Figuras

AM, H. (29 de ENERO de 2018). *Costos estimados de producción y precios potenciales para la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS* . Obtenido de BMJ GLOBAL HEALTH: <https://gh.bmj.com/content/3/1/e000571>

Bolivar, G. (15 de Abril de 2021). *Acetato de celulosa*. Obtenido de Lifeder: <https://www.lifeder.com/acetato-celulosa/>

ConiSnap. (2011). *Coni-snap®*. Obtenido de [https://cpsl-web.s3.amazonaws.com/kc/library/ConiSnap\\_brochure\\_full.pdf?mtime=20170701121842](https://cpsl-web.s3.amazonaws.com/kc/library/ConiSnap_brochure_full.pdf?mtime=20170701121842)

Farmacapsulas. (2021). *Farmacapsulas*. Obtenido de <https://www.farmacapsulas.com/institucional/>

Gayle Romancito, R. (Enero de 2018). *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*. Recuperado el Abril de 2020, de <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-rinones/insuficiencia-renal/hemodialisis>

H. A. Macedo, E. H. (Diciembre de 2011). *¿Qué sabe usted acerca de... sistemas de bomba osmótica?* Recuperado el Mayo de 2021, de Scielo: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952011000400008](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952011000400008)

Keraliya, R. A. (17 de julio de 2012). Sistema de administración de fármacos osmóticos como parte de una forma de dosificación de liberación modificada. *Hindawi*, 2012, 9. Recuperado el junio de 2021, de <https://doi.org/10.5402/2012/528079>

Laboratorios Rubió. (2021). *Información para personas con enfermedad renal crónica ERC*. Obtenido de <http://equilibriorenal.com/dialisis/>

Mary E. Keebler, E. V. (11 de Abril de 2018). *Oxigenación de membrana extracorpórea venoarterial en choque cardiogénico*. Recuperado el Abril de 2021, de Elsevier: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177918301288#!>

Morantiao. (27 de Diciembre de 2016). *Capsula equipamiento*. Obtenido de Scribd: <https://es.scribd.com/presentation/335111041/CAPSULA-EQUIPAMIENTO>

OECD. (Julio de 2020). *Organisation for economic co-operation and development*. Recuperado el Mayo de 2021, de [https://stats.oecd.org/viewhtml.aspx?datasetcode=HEALTH\\_PHMC&lang=en](https://stats.oecd.org/viewhtml.aspx?datasetcode=HEALTH_PHMC&lang=en)

Statista. (11 de diciembre de 2020). *Evolución anual de la inversión en investigación y desarrollo de la industria farmacéutica en España de 2009 a 2019*. Obtenido de Statista: <https://es.statista.com/estadisticas/622966/inversion-en-i-d-de-la-industria-farmaceutica-en-espana/>

## 11 ANEXOS

### 11.1 ANEXO 1: Fichas técnicas de materiales

Acetato de celulosa

<https://www.carlroth.com/medias/SDB-4458-ES-ES.pdf?context=bWFzdGVyfHNIY3VyaXR5RGF0YXNoZWV0c3wxNjYzODF8YXBwbGljYXRpb24vcGRmfHNIY3VyaXR5RGF0YXNoZWV0cy9oZjYvaDAyLzg5NTA4NzkyODkzNzQucGRmfDM5MjI3MTljNzE2ZTY5ZmIxMDM1M2E4YjVlYWVhNjFmNmQzNTk4YTZlZjQyOTlhNGlwNWlwZDBmNzE2YzA1Mzg>

EUDRAGIT® S 100

## Safety Data Sheet

in accordance with regulation (EC) 1907/2006

Status: 01.03.2011

Version: 5.0

**EUDRAGIT® S 100**



Page 1 of 8

### 1. IDENTIFICATION OF THE SUBSTANCE/PREPARATION AND OF THE COMPANY/UNDERTAKING

#### 1.1. Product identifier

**EUDRAGIT® S 100**

acrylic polymer

#### 1.2. Relevant identified uses of the substance or mixture and uses advised against

pharmaceutical and cosmetic excipient for oral and dermal use

Recommended restriction(s) for use: no

#### 1.3. Details of the supplier of the safety data sheet

Evonik Röhm GmbH  
Pharma Polymere  
64275 Darmstadt  
Germany  
+49 6151 18 01  
E-mail: produktsicherheit.roehm@evonik.com

Information provided by +49 6151 18 40 19  
Emergency Number +49 6151 18 43 42

### 2. HAZARDS IDENTIFICATION

#### 2.1. Classification of the substance or mixture

This mixture is not classified according to CLP/GHS

**Regulation (EC) No 1272/2008**

Not applicable.

#### 2.2. Label elements

**Regulation (EC) No 1272/2008**

Not applicable.

**Directive 67/548/EC or Directive 1999/45/EC**

Labelling in accordance with  
directive 1999/45/EC not applicable

#### 2.3. Other hazards

**||** Dust explosions are generally to be expected with dust-forming organic products.

## Safety Data Sheet

in accordance with regulation (EC) 1907/2006

Status: 01.03.2011

Version: 5.0



Page 2 of 8

**EUDRAGIT® S 100**

### 3. COMPOSITION/INFORMATION ON INGREDIENTS

#### 3.1. Substances

---

#### 3.2. Mixtures

Regulation (EC) No 1272/2008

Component	EINECS-No. REACH-No. CAS-No.	Content	Hazard class / Hazard category / Hazard statement
acrylic polymer	-	>= 97.0 %	not applicable
water	231-791-2 - 7732-18-5	1.0 - 5.0 %	not applicable

Hazardous Ingredients as per Directive 67/548/EC or Directive 1999/45/EC

Component	CAS Number	Hazard symbol(s) / R-phrase(s)	Content
acrylic polymer			>= 97.0 %
water	7732-18-5		1.0 - 5.0 %

### 4. FIRST AID MEASURES

#### 4.1. Description of first aid measures

Inhalation	In case of complaints get medical advice.
Skin contact	Wash off with water and soap.
Eye contact	If mechanical irritation occurs flush eyes thoroughly with a large amount of water, consult a physician if irritation persists.
Ingestion	In case of complaints get medical advice.

#### 4.2. Most important symptoms and effects, both acute and delayed

None known

#### 4.3. Indication of any immediate medical attention and special treatment needed

Treat symptomatically.

### 5. FIRE-FIGHTING MEASURES

#### 5.1. Extinguishing media

Suitable extinguishing media	water spray, foam, dry chemical, carbon dioxide
Extinguishing media which must not be used for safety reasons	full water jet

#### 5.2. Special hazards arising from the substance or mixture

None known

#### 5.3. Advice for firefighters

Wear self-contained breathing apparatus.

## Safety Data Sheet

in accordance with regulation (EC) 1907/2006

Status: 01.03.2011  
Version: 5.0

EUDRAGIT® S 100



Page 3 of 8

### 6. ACCIDENTAL RELEASE MEASURES

#### 6.1. Personal precautions, protective equipment and emergency procedures

Avoid dust formation. Use personal protective clothing. Use breathing apparatus if exposed to vapours/dust/mist/aerosol. High risk of slipping due to leakage/spillage of product.

#### 6.2. Environmental precautions

Prevent product from getting into drains/surface water/groundwater.

#### 6.3. Methods and material for containment and cleaning up

Take up mechanically. Dispose of in accordance with regulations.

#### 6.4. Reference to other sections

For personal protection see section 8.

### 7. HANDLING AND STORAGE

#### 7.1. Precautions for safe handling

Safe handling advice

Avoid the formation and deposition of dust.

Advice on protection against fire and explosion

Take precautionary measures against static discharges. Dust can form an explosive mixture with air. In the event of fire, cool the endangered product with water.

#### 7.2. Conditions for safe storage, including any incompatibilities

Requirements for storage areas and containers

Store at controlled room temperature (USP, General Notices). Protect against moisture. Any storage between 8°C and 25°C fulfils this requirement. Store in tightly closed containers. Avoid contamination during sampling.

#### 7.3. Specific end use(s)

no

### 8. EXPOSURE CONTROLS/PERSONAL PROTECTION

#### 8.1. Control parameters

Components or products of decomposition according to point 10, with limit values related to the place of work which require monitoring

**methyl methacrylate** 80-62-6

WEL (long-term) 2009

208 mg/m<sup>3</sup>

50 ppm

WEL (short-term) 2009

416 mg/m<sup>3</sup>

100 ppm

Indicative occupational exposure limit value 2009/161/EC 2009

50 ppm

Indicative occupational exposure limit value 2009/161/EC (15 minutes) 2009

100 ppm

**dust, particulates**

WEL (long-term) 2009 (inhalable)

10 mg/m<sup>3</sup>

WEL (long-term) 2009 (respirable dust)

4 mg/m<sup>3</sup>

#### 8.2. Exposure controls

For monitoring procedures refer to for instance "Empfohlene Analysenverfahren für Arbeitsplatzmessungen", Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz and "NIOSH Manual of Analytical Methods", National Institute for Occupational Safety and Health

Protective measures

Do not inhale dust.

## Safety Data Sheet

In accordance with regulation (EC) 1907/2006

Status: 01.03.2011  
Version: 5.0



Page 4 of 8

### EUDRAGIT® S 100

Hygiene measures	Follow the usual good standards of occupational hygiene. Clean skin thoroughly after work; apply skin cream. Remove contaminated clothing. Store work clothing separately.
Respiratory protection	respiratory protection in case of dust formation, short term: filter appliance, combination filter AX-P1
Hand protection	protective gloves against mechanical risks according to EN 388
General information	Gloves should be replaced regularly, especially after extended contact with the product. For each work-place a suitable glove type has to be selected.
Eye protection	tightly fitting goggles

## 9. PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES

### 9.1. Information on basic physical and chemical properties

Form	powder
Colour	white
Odour	faint characteristic odour
Softening Temperature	approx. 200 °C
Flash point	> 250 °C (ASTM D 1929-68)
Ignition temperature	> 400 °C (ASTM D 1929-68)
Lower explosion limit	not available
Upper explosion limit	not available
Bulk density	500 kg/m <sup>3</sup> (20 °C)
Solubility in water	virtually insoluble
Solubility (qualitative)	soluble in aqueous alkalis, soluble in acetone, soluble in lower alcohols
pH	not applicable

### 9.2. Other information

Dust explosions are generally to be expected with dust-forming organic products.

## 10. STABILITY AND REACTIVITY

### 10.1. Reactivity

see section 10.2.

### 10.2. Chemical Stability

This material is considered stable under specified conditions of storage, shipment and/or use.

### 10.3. Possibility of hazardous reactions

No hazardous reactions known.

### 10.4. Conditions to avoid

High temperature. Depolymerization begins at 200 °C

### 10.5. Incompatible materials

None reasonably foreseeable.

### 10.6. Hazardous decomposition products

In case of thermal decomposition, combustible vapours are formed, which are irritating to eyes and respiratory system, mainly consisting of: methyl methacrylate, methacrylic acid

## Safety Data Sheet

In accordance with regulation (EC) 1907/2006

Status: 01.03.2011

Version: 5.0



**EUDRAGIT® S 100**

Page 5 of 8

### 11. TOXICOLOGICAL INFORMATION

#### 11.1. Information on toxicological effects

toxicokinetics, metabolism and distribution	The substance is practically not bioavailable	
Acute Oral Toxicity	LD50 rat, Practically non-toxic if swallowed LD50 dog	> 5,000 mg/kg > 5,000 mg/kg
Acute Dermal Toxicity	LD50 rat, OECD 402, (analogy) (own study), Low toxicity in contact with skin	> 2,000 mg/kg
Caustic burning / irritation of skin	rabbit, OECD 404, (analogy) (own study),	not irritating
Serious eye damage/eye irritation	rabbit, OECD 405, (analogy) (own study),	slightly irritating
Respiratory/skin sensitization	guinea pig, Bühler-test, (analogy)	non-sensitising
Aspiration hazard	not applicable	
Germ cell mutagenicity	not mutagenic in <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> tests (analogy)	
Carcinogenicity	no specific test data available no evidence for hazardous properties (structure-activity-relationships) (analogy)	
Reprotoxicity / teratogenicity	non-teratogenic, not embryotoxic (analogy)	
Human health hazard assessment	CMR: no	
Specific Target Organ Toxicity - Single exposure	no evidence for hazardous properties	
Specific Target Organ Toxicity - Repeated exposure	no evidence for hazardous properties	
	dog, oral, 6 w, 0 - 2000 mg/kg (analogy)	<b>NOEL</b> 2,000 mg/kg
	rat, oral, 6 m	<b>NOEL</b> 100 mg/kg
General information	The fine particles contained in the product may cause mechanical irritations of the skin, eyes and mucous membranes. Avoid skin and eye contact and inhalation of product dust/aerosols.	

### 12. ECOLOGICAL INFORMATION

#### 12.1. Toxicity

Aquatic toxicity, fish	LC50 <i>Poecilia reticulata</i> , OECD 203, 96 h (analogy) (own study)	> 100 mg/l
------------------------	---	------------

#### 12.2. Persistence and degradability

Persistence and degradability	no evidence for hazardous properties (structure-activity-relationships), (analogy)	
Biodegradability	not readily degradable (analogy) (own study)	

## Safety Data Sheet

in accordance with regulation (EC) 1907/2006

Status: 01.03.2011

Version: 5.0



Page 6 of 8

**EUDRAGIT® S 100**

### 12.3. Bioaccumulative potential

Bioaccumulation no evidence for hazardous properties (structure-activity-relationships) (analogy)

### 12.4. Mobility in soil

Mobility no evidence for hazardous properties (structure-activity-relationships) (analogy)

### 12.5. Results of PBT and vPvB assessment

PBT and vPvB assessment PBT: no  
vPvB: no

### 12.6. Other adverse effects

General information Do not allow to enter soil, waterways or waste water.

## 13. DISPOSAL CONSIDERATIONS

### 13.1. Waste treatment methods

Product Waste is non-hazardous. It should be disposed of in accordance with the regulations after consultation of the competent local authorities and the disposal company in a suitable and licensed facility.

Uncleaned packaging Uncontaminated packaging may be taken for recycling. Contaminated packaging should be emptied optimally and after appropriate professional cleansing may be taken for reuse. Packaging that cannot be cleaned should be disposed of professionally.

Code of waste EWC 18 01 07  
wastes from natal care, diagnosis, treatment or prevention of disease in humans - chemicals other than those mentioned in 18 01 06  
Always check the given waste codes according to the actual conditions of manufacturing, formulation or use in your facilities.

## 14. TRANSPORT INFORMATION

### 14.1. UN number

see section 14.2.

### 14.2. UN proper shipping name

#### Land transport ADR/GGVSEB

Not a dangerous good within the meaning of transportation regulations.

#### Land transport RID/GGVSEB

Not a dangerous good within the meaning of transportation regulations.

#### Inland waterway transport ADN/GGVSEB (Germany)

Not a dangerous good within the meaning of transportation regulations.

## Safety Data Sheet

In accordance with regulation (EC) 1907/2006

Status: 01.03.2011

Version: 5.0



**EUDRAGIT® S 100**

Page 7 of 8

### Shipment by sea IMDG/GGVSee

Not a dangerous good within the meaning of transportation regulations.

### Air transport ICAO/IATA

Not a dangerous good within the meaning of transportation regulations.

### 14.3. Transport hazard class(es)

see section 14.2.

### 14.4. Packing group

see section 14.2.

### 14.5. Environmental hazards

if not mentioned in Point 14.2 then it does not apply

### 14.6. Special precautions for user

see section 14.2.

### 14.7. Transport in bulk according to Annex II of MARPOL 73/78 and the IBC Code

for transport approval see regulatory information

## 15. REGULATORY INFORMATION

### 15.1. Safety, health and environmental regulations/legislation specific for the substance or mixture

#### National legislation

#### Status of Registration

REACH (EU)	preregistered, registered or exempted
TSCA (USA)	For FDA use only.
DSL (CDN)	listed or exempted
AICS (AUS)	listed or exempted
METI (J)	listed or exempted
ECL (KOR)	listed or exempted
PICCS (RP)	listed or exempted
IECSC (CN)	listed or exempted
HSNO (NZ)	listed or exempted

## 16. OTHER INFORMATION

#### Other information

none

#### References

relevant manuals and publications  
 own examinations  
 own toxicological and ecotoxicological studies  
 toxicological and ecotoxicological studies of other manufacturers  
 SIAR  
 OECD-SIDS  
 RTK public files

Places marked by || have been amended from the last version.

This information and all further technical advice is based on our present knowledge and experience. However, it implies no liability or other legal responsibility on our part, including with regard to existing third party intellectual property rights, especially patent rights. In particular, no warranty, whether express or implied, or guarantee of product properties in the legal sense is intended or implied. We reserve the right to

**Safety Data Sheet**  
in accordance with regulation (EC) 1907/2006



Status: 01.03.2011  
Version: 5.0

Page 8 of 8

**EUDRAGIT® S 100**

make any changes according to technological progress or further developments. The customer is not released from the obligation to conduct careful inspection and testing of incoming goods. Performance of the product described herein should be verified by testing, which should be carried out only by qualified experts in the sole responsibility of a customer. Reference to trade names used by other companies is neither a recommendation, nor does it imply that similar products could not be used.

Date of printing : 31.03.2011

## Gelatina cápsula

<https://www.carlroth.de/medias/SDB-8641-ES-ES.pdf?context=bWFzdGVyfHNIY3VyaXR5RGF0YXNoZWV0c3wxNjkzMDR8YXBwbGljYXRpb24vcGRmfHNIY3VyaXR5RGF0YXNoZWV0cy9oN2QvaDNkLzg5NTA5MTUwMDY0OTQucGRmfGU1YWVkdODl3ZjlwOWU0NDk5MWRiOTBjM2E1YTU1OGRkN2I3YzkwZjE3ZDVhODVhYTU5YzM2NjY5YyY2ZjODg>

## **11.2 ANEXO 2: Fichas técnicas de productos**

### Nitroglicerina

[http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p\\_card\\_id=186&p\\_edit=&p\\_version=2&p\\_lang=es](http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_card_id=186&p_edit=&p_version=2&p_lang=es)

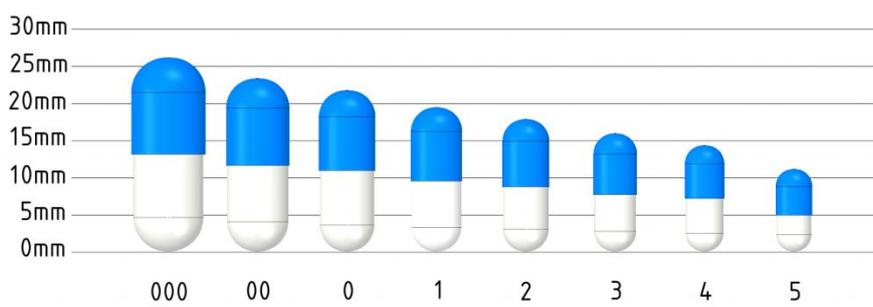
### Glucosa

[http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p\\_card\\_id=865&p\\_edit=&p\\_version=2&p\\_lang=es](http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_card_id=865&p_edit=&p_version=2&p_lang=es)

### Glicerina

[http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p\\_card\\_id=624&p\\_edit=&p\\_version=2&p\\_lang=es](http://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_card_id=624&p_edit=&p_version=2&p_lang=es)

## **11.3 ANEXO 3: Especificaciones técnicas cápsulas**



### Coni-Snap® Capsules

Size	000	00el	00	0el	0el*	0	1el	1	2el	2	3	4el	4	5
<b>Weight</b>														
mg	163	130	118	107	110	96	81	76	66	61	48	40	38	28
Tolerance mg	±10	±10	±7	±7	±7	±6	±5	±5	±5	±4	±3	±3	±3	±2
<b>Capacity</b>														
Capsule volume ml	1.37	1.02	0.91	0.78	0.78	0.68	0.54	0.50	0.41	0.37	0.30	0.25	0.21	0.13
Powder density / Capsule capacity mg														
0.6 g/ml	822	612	546	468	468	408	324	300	246	222	180	150	126	78
0.8 g/ml	1096	816	728	624	624	544	432	400	328	296	240	200	168	104
1g/ml	1370	1020	910	780	780	680	540	500	410	370	300	250	210	130
1.2 g/ml	1644	1224	1092	936	936	816	648	600	492	444	360	300	252	156
<b>Length of the capsule parts (body and cap)</b>														
Body inches	0.874	0.874	0.796	0.795	0.826	0.726	0.697	0.654	0.656	0.601	0.535	0.538	0.480	0.366
Tolerance inches	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.016
Body mm	22.20	22.20	20.22	20.19	20.98	18.44	17.70	16.61	16.66	15.27	13.59	13.69	12.19	9.30
Tolerance mm	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.40
Cap inches	0.510	0.510	0.462	0.460	0.472	0.422	0.413	0.385	0.382	0.352	0.318	0.308	0.284	0.244
Tolerance inches	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.018	±0.016
Cap mm	12.95	12.95	11.74	11.68	11.99	10.72	10.49	9.78	9.70	8.94	8.08	7.84	7.21	6.20
Tolerance mm	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.40
<b>External diameter**</b>														
Body inches	0.376	0.322	0.322	0.289	0.290	0.289	0.261	0.261	0.240	0.239	0.219	0.199	0.199	0.184
Body mm	9.55	8.18	8.18	7.34	7.36	7.34	6.63	6.63	6.09	6.07	5.57	5.05	5.05	4.68
Cap inches	0.390	0.336	0.336	0.301	0.301	0.300	0.272	0.272	0.250	0.250	0.229	0.209	0.209	0.193
Cap mm	9.91	8.53	8.53	7.65	7.66	7.64	6.91	6.91	6.36	6.35	5.82	5.31	5.32	4.91
<b>Overall closed length***</b>														
Inches	1.029	0.995	0.917	0.909	0.953	0.854	0.804	0.765	0.760	0.709	0.626	0.621	0.563	0.437
Tolerance inches	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.012	±0.016
mm	26.1	25.3	23.3	23.5	24.2	21.7	20.4	19.4	19.3	18.0	15.9	15.8	14.3	11.1
Tolerance mm	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.4

\* Europe only. \*\* All tolerances ±0.002 inches or ±0.06 mm.

## 11.4 ANEXO 4: Presión fármaco en disolución de glucosa

volumen solución	0.15971 ml	Mr glucosa( g/mol)	180.156
	0.00015971 L	Mr nitroglicerina ( g/mol)	227.08
	1.5971E-07 m3	T (°K)	310
		R (J/molK)	8.314
	<b>g</b>	<b>n (mol)</b>	<b>C mol/m3</b>
	0.0206	9.07169E-05	568.0103184
			<b>Π nitroglicerina (bar)</b>
			<b>14.63956</b>
<b>% glucosa</b>	<b>g</b>	<b>n (mol)</b>	<b>C mol/m3</b>
			<b>Π glucosa (bar)</b>
1%	1.60E-06	8.87E-09	5.55E-02
2%	3.19E-06	1.77E-08	1.11E-01
3%	4.79E-06	2.66E-08	1.67E-01
4%	6.39E-06	3.55E-08	2.22E-01

5%	7.99E-06	4.43E-08	2.78E-01	<b>0.007150</b>
6%	9.58E-06	5.32E-08	3.33E-01	0.008580
7%	1.12E-05	6.21E-08	3.89E-01	0.010009
8%	1.28E-05	7.09E-08	4.44E-01	0.011439
9%	1.44E-05	7.98E-08	5.00E-01	0.012869
10%	1.60E-05	8.87E-08	5.55E-01	0.014299
11%	1.76E-05	9.75E-08	6.11E-01	0.015729
12%	1.92E-05	1.06E-07	6.66E-01	0.017159
13%	2.08E-05	1.15E-07	7.22E-01	0.018589
14%	2.24E-05	1.24E-07	7.77E-01	0.020019
15%	2.40E-05	1.33E-07	8.33E-01	0.021449
16%	2.56E-05	1.42E-07	8.88E-01	0.022879
17%	2.72E-05	1.51E-07	9.44E-01	0.024309
18%	2.87E-05	1.60E-07	9.99E-01	0.025739
19%	3.03E-05	1.68E-07	1.05E+00	0.027169
20%	3.19E-05	1.77E-07	1.11E+00	0.028599
21%	3.35E-05	1.86E-07	1.17E+00	0.030028
22%	3.51E-05	1.95E-07	1.22E+00	0.031458
23%	3.67E-05	2.04E-07	1.28E+00	0.032888
24%	3.83E-05	2.13E-07	1.33E+00	0.034318
25%	3.99E-05	2.22E-07	1.39E+00	0.035748
26%	4.15E-05	2.30E-07	1.44E+00	0.037178
27%	4.31E-05	2.39E-07	1.50E+00	0.038608
28%	4.47E-05	2.48E-07	1.55E+00	0.040038
29%	4.63E-05	2.57E-07	1.61E+00	0.041468
30%	4.79E-05	2.66E-07	1.67E+00	0.042898
31%	4.95E-05	2.75E-07	1.72E+00	0.044328
32%	5.11E-05	2.84E-07	1.78E+00	0.045758
33%	5.27E-05	2.93E-07	1.83E+00	0.047188
34%	5.43E-05	3.01E-07	1.89E+00	0.048618
35%	5.59E-05	3.10E-07	1.94E+00	0.050047
36%	5.75E-05	3.19E-07	2.00E+00	0.051477
37%	5.91E-05	3.28E-07	2.05E+00	0.052907
38%	6.07E-05	3.37E-07	2.11E+00	0.054337
39%	6.23E-05	3.46E-07	2.16E+00	0.055767
40%	6.39E-05	3.55E-07	2.22E+00	0.057197
41%	6.55E-05	3.63E-07	2.28E+00	0.058627
42%	6.71E-05	3.72E-07	2.33E+00	0.060057
43%	6.87E-05	3.81E-07	2.39E+00	0.061487
44%	7.03E-05	3.90E-07	2.44E+00	0.062917
45%	7.19E-05	3.99E-07	2.50E+00	0.064347
46%	7.35E-05	4.08E-07	2.55E+00	0.065777
47%	7.51E-05	4.17E-07	2.61E+00	0.067207
48%	7.67E-05	4.26E-07	2.66E+00	0.068637
49%	7.83E-05	4.34E-07	2.72E+00	0.070066

50%	7.99E-05	4.43E-07	2.78E+00	0.071496
51%	8.15E-05	4.52E-07	2.83E+00	0.072926
52%	8.30E-05	4.61E-07	2.89E+00	0.074356
53%	8.46E-05	4.70E-07	2.94E+00	0.075786
54%	8.62E-05	4.79E-07	3.00E+00	0.077216
55%	8.78E-05	4.88E-07	3.05E+00	0.078646
56%	8.94E-05	4.96E-07	3.11E+00	0.080076
57%	9.10E-05	5.05E-07	3.16E+00	0.081506
58%	9.26E-05	5.14E-07	3.22E+00	0.082936
59%	9.42E-05	5.23E-07	3.27E+00	0.084366
60%	9.58E-05	5.32E-07	3.33E+00	0.085796
61%	9.74E-05	5.41E-07	3.39E+00	0.087226
62%	9.90E-05	5.50E-07	3.44E+00	0.088655
63%	1.01E-04	5.59E-07	3.50E+00	0.090085
64%	1.02E-04	5.67E-07	3.55E+00	0.091515
65%	1.04E-04	5.76E-07	3.61E+00	0.092945
66%	1.05E-04	5.85E-07	3.66E+00	0.094375
67%	1.07E-04	5.94E-07	3.72E+00	0.095805
68%	1.09E-04	6.03E-07	3.77E+00	0.097235
69%	1.10E-04	6.12E-07	3.83E+00	0.098665
70%	1.12E-04	6.21E-07	3.89E+00	0.100095
71%	1.13E-04	6.29E-07	3.94E+00	0.101525
72%	1.15E-04	6.38E-07	4.00E+00	0.102955
73%	1.17E-04	6.47E-07	4.05E+00	0.104385
74%	1.18E-04	6.56E-07	4.11E+00	0.105815
75%	1.20E-04	6.65E-07	4.16E+00	0.107245
76%	1.21E-04	6.74E-07	4.22E+00	0.108674
77%	1.23E-04	6.83E-07	4.27E+00	0.110104
78%	1.25E-04	6.91E-07	4.33E+00	0.111534
79%	1.26E-04	7.00E-07	4.39E+00	0.112964
80%	1.28E-04	7.09E-07	4.44E+00	0.114394
81%	1.29E-04	7.18E-07	4.50E+00	0.115824
82%	1.31E-04	7.27E-07	4.55E+00	0.117254
83%	1.33E-04	7.36E-07	4.61E+00	0.118684
84%	1.34E-04	7.45E-07	4.66E+00	0.120114
85%	1.36E-04	7.54E-07	4.72E+00	0.121544
86%	1.37E-04	7.62E-07	4.77E+00	0.122974
87%	1.39E-04	7.71E-07	4.83E+00	0.124404
88%	1.41E-04	7.80E-07	4.88E+00	0.125834
89%	1.42E-04	7.89E-07	4.94E+00	0.127264
90%	1.44E-04	7.98E-07	5.00E+00	0.128693
91%	1.45E-04	8.07E-07	5.05E+00	0.130123
92%	1.47E-04	8.16E-07	5.11E+00	0.131553
93%	1.49E-04	8.24E-07	5.16E+00	0.132983
94%	1.50E-04	8.33E-07	5.22E+00	0.134413

95%	1.52E-04	8.42E-07	5.27E+00	0.135843
96%	1.53E-04	8.51E-07	5.33E+00	0.137273
97%	1.55E-04	8.60E-07	5.38E+00	0.138703
98%	1.57E-04	8.69E-07	5.44E+00	0.140133
99%	1.58E-04	8.78E-07	5.50E+00	0.141563
100%	1.60E-04	8.87E-07	5.55E+00	0.142993

## 11.5 ANEXO 5: Presión osmógeno

volumen solución	0.14028 ml	Mr NaCl (g/mol)	58.44
	0.00014028 L	T (°K)	310
	1.4028E-07 m <sup>3</sup>	R (J/molK)	8.314

$\Pi$ (bar)	m NaCl (g)
15	0.0047712
16	0.0050893
17	0.0054073
19	0.0060435
21	0.0066796
22	0.0069977
23	0.0073158
24	0.0076339
25	0.0079520
26	0.0082700
27	0.0085881
30	0.0095424
31	0.0098604
33	0.0104966
35	0.0111327
36	0.0114508
37	0.0117689
38	0.0120870
39	0.0124051
40	0.0127231

## 11.6 ANEXO 6: Pliego de condiciones

La nitroglicerina está indicada para el tratamiento de los ataques agudos de angina de pecho, así como para la prevención del dolor anginoso antes de un esfuerzo o una situación determinada que pueda desencadenarlo.

Para el tratamiento de los ataques agudos de angina de pecho. La dosis habitual es 1 comprimido ante la manifestación del primer síntoma o signo clínico de una crisis dolorosa de angor-isquemia cardíaca.

Para la población pediátrica no se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento. No hay datos disponibles.

### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la nitroglicerina o a los nitroderivados
- Pacientes con anemia grave.
- Pacientes con hemorragia cerebral o traumatismos craneoencefálicos que cursan con hipertensión intracraneal.
- Pacientes con hipovolemia no corregida o hipotensión grave.
- Pacientes con incremento de la presión intraocular.
- Pacientes diagnosticados de miocardiopatía obstructiva, especialmente si se asocia a estenosis aórtica o mitral o a pericarditis constrictiva.
- Tratamiento con medicamentos inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) tales como el sildenafil u otros fármacos de acción similar para la disfunción eréctil (ver *interacción con otros medicamentos*).
- Tratamiento con medicamentos estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (por ejemplo, riociguat) debido a un incremento del riesgo de hipotensión (ver *interacción con otros medicamentos*).

### Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes hipoxémicos, por ejemplo, con insuficiencia cardíaca isquémica o isquemia cerebral grave, la disminución del aporte de oxígeno podría disminuir el efecto antianginoso de nitroglicerina.

Se recomienda precaución en pacientes dializados mediante la monitorización de signos vitales, ya que existe riesgo de hipotensión.

En pacientes con predisposición al glaucoma de ángulo cerrado, se debe tener en cuenta que los nitratos orgánicos y nitritos pueden aumentar la presión intraocular.

La administració de nitroglicerina debe realizarse con precaución en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o insuficiencia cardíaca aguda, con una monitorización clínica y hemodinámica debido a la posibilidad de hipotensión y taquicardia.

Los nitratos orgánicos (como la nitroglicerina, el dinitrato de isosorbida, el mononitrato de isosorbida o el tetranitrato de eritritilo) pueden presentar una disminución de sus efectos antiisquémicos (tolerancia), fundamentalmente en tratamientos crónicos con dosis elevadas. Para evitar una posible reacción de retirada del tratamiento, la supresión de este no debe realizarse bruscamente. Se recomienda disminuir progresivamente la dosis y espaciar los intervalos de administración durante un período de 4-6 semanas.

La administración de nitroglicerina puede provocar cefaleas transitorias. Si ésta persiste pese a la administración de analgésicos, se puede requerir la disminución de la dosis de nitroglicerina e, incluso, la interrupción del tratamiento. Ver sección 7.

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

- Los pacientes en tratamiento con este medicamento, no deben recibir simultáneamente medicamentos que contengan inhibidores de la 5 fosfodiesterasa tales como sildenafil, vardenafil, tadalafil o avanafil (ver *contraindicaciones*). El sildenafil ha demostrado potenciar los efectos hipotensores cuando se administra con fármacos dadores de óxido nítrico (como el nitrito de amilo) o con nitratos, de acuerdo con sus conocidos efectos sobre la vía óxido nítrico/guanosina-monofosfato cíclico (GMPc).
- No deben utilizarse concomitantemente agonistas de la guanilato ciclasa soluble (GCs) (por ejemplo riociguat) que es el receptor para el óxido nítrico (ON) con nitroglicerina, debido a la posible potenciación del efecto reductor de la presión arterial (vasodilatación) (ver *contraindicaciones*).
- Se recomienda no administrar ergotamina y fármacos relacionados a los pacientes que estén recibiendo nitroglicerina sublingual, dado que la ergotamina puede desencadenar angina de pecho. Si no es posible evitar su administración, se recomienda la monitorización de los síntomas y signos clínicos del ergotismo.
- El tratamiento concomitante con medicamentos vasodilatadores (papaverina, vincamina, etc.), antihipertensivos (antagonistas de los canales del calcio, betabloqueantes, diuréticos, entre otros), antidepresivos tricíclicos y neurolépticos puede potenciar el efecto hipotensor de la nitroglicerina. Puede ser necesario ajustar la dosis de alguno de los medicamentos.
- La ingestión de ácido acetilsalicílico y de otros antiinflamatorios no esteroideos puede disminuir la respuesta terapéutica a nitroglicerina y aumentar sus efectos hemodinámicos.
- Debe evitarse la ingesta excesiva de alcohol, ya que la administración concomitante de alcohol con nitratos puede producir hipotensión y síncope.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

No se conoce si la nitroglicerina puede afectar a la capacidad reproductora o provocar daño fetal. Por esta razón, solo se administrará a mujeres embarazadas si el posible beneficio para la madre compensa los riesgos posibles para el feto.

Se desconoce si la nitroglicerina se excreta en la leche materna, por lo que se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el riesgo de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

La nitroglicerina puede producir sofocos, vértigo, hipotensión, etc., especialmente al inicio de tratamiento. Por lo tanto, se recomienda precaución en caso de conducir o manejar máquinas peligrosas.

### **Reacciones adversas**

A continuación, se detallan las reacciones adversas clasificadas por grupo de órganos y sistemas y frecuencia. Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ); muy raras  $< 1/10.000$ ; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

\* Especialmente al inicio de la terapia y después del incremento de la dosis.

\*\* Cefalea y mareo, persistentes tras el alivio de la angina, pueden minimizarse eliminando el comprimido de nitroglicerina antes de que se haya disuelto por completo. La hipotensión inducida por nitroglicerina puede provocar isquemia cerebral.

Sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Metahemoglobinemia	
Trastornos psiquiátricos				Inquietud	
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas ** (pueden ser severas y persistentes; pueden aparecer inmediatamente tras su uso)	Mareos**, somnolencia	Síncope	Isquemia cerebral	
Trastornos del oído y del laberinto					Vértigo
Trastornos cardiacos		Taquicardia	Empeoramiento de angina de pecho, bradicardia, cianosis		Palpitaciones
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática*	Rubefacción, colapso circulatorio		Palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Respiración anormal	
Trastornos gastrointestinales			Náuseas, vómitos	Dispepsia, halitosis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Dermatitis exfoliativa, erupción medicamentosa	Hiperhidrosis, urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia			
Exploraciones complementarias		Presión arterial disminuida			

## **Sobredosis**

En caso de sobredosis se puede producir un cuadro de hipotensión severa, shock, cianosis y metahemoglobinemia.

El tratamiento de la hipotensión depende de la magnitud de la misma: la medida inicial consiste en elevar las extremidades inferiores y, en caso necesario, vendarlas de forma centrípeta.

Si esta medida no es suficiente, se administrará fenilefrina o un fármaco simpaticomimético y, en determinadas ocasiones, se requerirá una expansión del volumen plasmático mediante la administración de plasma o soluciones de electrolitos.

En una sobredosis severa debe realizarse un lavado gástrico para disminuir la absorción de nitroglicerina. La metahemoglobinemia se tratará mediante la administración de azul de metileno por vía intravenosa a dosis de 1 a 4 mg/kg de peso.