

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:
DISEÑO Y EVALUACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS

**“DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE TABLETAS ORALES DE LIBERACIÓN
CONTROLADA DE GLIPIZIDA MEDIANTE UN SISTEMA OSMÓTICO
BICOMPARTIMENTAL”**

IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA

QFI GABRIELA MARISOL GARCÍA HERNÁNDEZ

MATRÍCULA: 2171802058

COMITÉ TUTORIAL

Co-tutora: Dra. Luz María Melgoza Contreras

Co-tutor: Dr. Efrén Hernández Baltazar

Asesor: M en C. Enrique Amador González

Julio de 2019

**“DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE TABLETAS ORALES DE LIBERACIÓN
CONTROLADA DE GLIPIZIDA MEDIANTE UN SISTEMA OSMÓTICO
BICOMPARTIMENTAL”**

Visto Bueno (Vo.Bo.) del Comité Tutorial

Co-tutor: Dra. Luz María Melgoza Contreras

Co-tutor: Dr. Efrén Hernández Baltazar

Asesor: M. en C. Enrique Amador González

**“DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE TABLETAS ORALES DE LIBERACIÓN
CONTROLADA DE GLIPIZIDA MEDIANTE UN SISTEMA OSMÓTICO
BICOMPARTIMENTAL”**

Jurado del Examen de Grado

Presidente: Dr. Leopoldo Villafuerte Robles

Vocal: Dra. Viridiana Gisela Llera Rojas

Secretaria: Dra. Luz María Melgoza Contreras

RESUMEN

Los sistemas osmóticos bicompartimentales resultan una opción adecuada para la modulación de la liberación de principios activos con características específicas de solubilidad y permeabilidad (clasificación biofarmacéutica II).

La Glipizida es un principio activo que cumple con estas características, motivo por el cual se toma como fármaco modelo para este trabajo. Si bien estos sistemas presentan amplias ventajas sobre el régimen de dosificación frente a formas de liberación convencional, el inicio de la liberación es un punto en el cual se debe prestar especial atención.

El tiempo de latencia y la modulación de la liberación para 24 horas son los puntos en los que se orientó este trabajo. Para atender estos problemas se desarrollaron formulaciones en tres distintas etapas, en la primera, a partir de una formulación base se hizo uso de Crospovidona, excipiente que se utiliza como disgregante, pero en este caso su uso se enfocó en acortar el tiempo de inicio de liberación del principio activo, durante la primera etapa se usó en concentraciones de 2.5%, 8.75% y 15%, se realizaron las evaluaciones para estos sistemas, con los resultados obtenidos se planteó una segunda etapa, se emplearon las concentraciones de 2.5%, 5% y 7.5%, ya que disminuyeron los tiempos de latencia, también la concentración final liberada. Siendo esta etapa en las que se obtuvieron mejores resultados, alcanzando concentraciones de 91.5%, 86% y 81% respectivamente. Como último paso el trabajo se enfocó en la modulación de la liberación, para esto se varió la ganancia en peso del recubrimiento, partiendo del 10% que fue el utilizado durante todas las pruebas iniciales, agregando ahora el 12% y 14% .con el objetivo de modular la liberación del principio activo durante las 24 hora propuestas como objetivo del trabajo. Los resultados obtenidos indican que bajo las condiciones de trabajo se obtuvo la modulación de la liberación de Glipizida durante 12 horas, con tiempo de latencia de 57 minutos.

Agradecimientos institucionales

Se agradece al CONACyT por el apoyo brindado al becario 624581 para la realización de estos estudios de posgrados, bajo la asignación del CVU 825479

Agradecimientos personales

A mi familia y amigos.

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
1.0 INTRODUCCIÓN.....	16
2.0 MARCO TEÓRICO.....	17
2.1 Sistemas de liberación modificada.....	17
2.2 Sistemas osmóticos.....	18
2.3 Bomba osmótica bicompartimental.....	19
2.4 Estructura de una bomba osmótica bicompartimental.....	19
2.4.1 Componentes principales de una bomba osmótica bicompartimental.....	20
2.4.2 Principio activo:.....	21
2.4.3 Agente osmógeno:.....	21
2.4.4 Capa de empuje.....	21
2.4.5 Polímero de empuje.....	21
2.4.6 Membrana semipermeable.....	22
2.4.7 Orificio de liberación.....	22
2.5 Modulación de la liberación en un sistema osmótico bicompartimental.....	23
2.6 Materias primas utilizadas en la bomba osmótica bicompartimental.....	24
2.6.1 Glipizida.....	24
2.6.2 PVP K 90.....	25
2.6.3 HPMC K100M y HPMC K4M.....	26
2.6.4 Celulosa microcristalina (Avicel PH 102).....	27
2.6.5 Óxido de polietileno (Polyox ® WSR N80).....	28
2.6.6 Crospovidona.....	28
2.7 Preformulación.....	29
2.7.1 Pruebas reológicas.....	29
2.7.2 Velocidad de flujo.....	30

2.7.3	Ángulo de reposo	31
2.7.4	Densidad del polvo.....	31
2.7.5	Índice de compresibilidad y Hausner como indicativos de la fluidez de un polvo..	32
2.7.6	Morfología de la partícula.....	34
2.7.7	Distribución de tamaño de partícula.....	35
2.7.8	Determinación de pérdida de peso por secado.....	36
2.7.9	Estabilidad fisicoquímica, compatibilidad fármaco excipientes.....	36
2.8	Mezclado	37
2.9	Friabilidad de núcleos para recubrir.....	37
2.10	Recubrimiento	38
2.10.1	Recubrimiento de sistemas osmóticos	39
2.11	Agentes formadores de poros	40
2.12	Validación de métodos analíticos.....	40
2.13	Perfiles de disolución	43
2.14	Fluido intestinal simulado	43
2.15	Tiempo de latencia, (Lag time)	43
2.16	Modelado cinético.....	44
2.16.1	Cinética de liberación de orden cero.....	44
2.16.2	Cinética de liberación de primer orden	45
2.16.3	Modelo cinético de Korsmeyer-Peppas	45
2.16.4	Modelo cinético de Higuchi.....	46
3.0	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	48
4.0	HIPÓTESIS.....	49
5.0	OBJETIVOS.....	50
5.1	Objetivo general	50
5.2	Objetivos particulares.....	50

6.0 MATERIALES Y MÉTODOS.....	52
6.1 Caracterización de principio activo (Glipizida)	54
6.1.2 Pérdida de peso por secado.....	54
6.1.3 Punto de fusión.....	54
6.1.4 Morfología de la partícula.....	54
6.1.5 Distribución de tamaño de partícula.....	55
6.1.6 Identidad por espectrofotometría infrarroja	55
6.1.7 Identidad por espectrofotometría ultravioleta.....	55
6.2 Caracterización de excipientes.....	55
6.2.1 Compatibilidad fármaco excipiente por calorimetría diferencial de barrido (CDB). 55	
6.2.2 Hinchamiento de polímeros	56
6.2.3 Pruebas reológicas.....	56
6.2.3.1 Velocidad de flujo y ángulo de reposo	56
6.2.3.2 Densidad aparente y compactada del polvo.....	57
6.3 Evaluación del proceso de mezclado	57
6.4 Validación del método analítico.....	57
6.5 Proceso de fabricación de los núcleos.....	58
6.5.1 Elaboración de la capa de fármaco	58
6.5.2 Elaboración de la capa de empuje	58
6.5.3 Presión de compactación	59
6.5.4 Fabricación de núcleos.....	59
6.6 Control de calidad de los núcleos	60
6.7 Recubrimiento	60
6.8 Resistencia del recubrimiento.....	60
6.9 Perfil de liberación	61
7.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	62

7.1 Caracterización de la Glipizida, principio activo.....	62
7.1.2 Pérdida de peso por secado.....	62
7.1.3 Morfología de la partícula.....	62
7.1.4 Distribución de tamaño de partícula por microscopía óptica y por difracción de rayo láser.....	63
7.1.6 Determinación del punto de fusión de la Glipizida.....	65
7.1.7 Identidad por espectrofotometría infrarroja de la Glipizida.....	65
7.1.8 Identidad por UV de la Glipizida.....	66
7.1.9 Compatibilidad fármaco excipientes por calorimetría diferencial de barrido.....	68
7.2 Hinchamiento de polímeros.....	70
7.3 Pruebas reológicas para excipientes.....	72
7.4 Evaluación del proceso de mezclado.....	73
7.5 Validación del método analítico para la cuantificación de Glipizida.....	74
7.6 Efecto de la presión de compactación en la dureza de los núcleos.....	75
7.7 Control de calidad de los núcleos de Glipizida.....	76
7.8 Perfiles de liberación de Glipizida.....	77
7.9 Liberación de Glipizida de los sistemas reformulados.....	81
7.9.1 Propuestas de reformulación para núcleos de glipizida.....	82
7.9.2 Modificaciones realizadas a los núcleos osmóticos de glipizida.....	83
7.9.3 Reformulación de núcleos de Glipizida.....	85
7.9.4 Perfiles de liberación de sistemas osmóticos de Glipizida reformulados.....	87
7.9.5 Modificación en la ganancia en peso del recubrimiento para la modulación de la liberación, incremento de 12 % de ganancia en peso.....	90
7.9.6 Modificación en la ganancia en peso del recubrimiento para la modulación de la liberación 14 % de ganancia en peso.....	95
8.0 CONCLUSIONES.....	100
9. REFERENCIAS.....	101

Índice de figuras

Figura 1: Componentes principales de una bomba osmótica bicompartimental (Piyush, 2012).....	20
Figura 2: Representación del mecanismo de liberación de principio activo en un sistema osmótico bicompartimental (Malaterre, 2009).....	24
Figura 3: Estructura química de la Glipizida (Pub Chem "Glipizide", 2018).....	25
Figura 4: Estructura química del PVP (Rowe, 2006)	26
Figura 5: Estructura química del HPMC (Rowe, 2006)	27
Figura 6: Estructura química de la celulosa microcristalina (Saigal, 2009).....	27
Figura 7: Estructura química de la Crospovidona (Hernández 2014)	29
Figura 8: Descriptores comúnmente usados para la morfología de partículas, (USP 39, métodos físicos, microscopía óptica, método 776).....	34
Figura 9: Descriptores de diámetro comúnmente usados para la medición de tamaño de partícula (USP 39, método 766).....	35
Figura 10: Representación del proceso de recubrimiento, (Turton 2008, Toschkoff 2013)	39
Figura 11: Estructura de un sinker y sus dimensiones convencionales en mm.....	61
Figura 12: Fotografía por microscopía óptica con un aumento de 40x de una suspensión de Glipizida en glicerina.	63
Figura 13: Representación del diámetro de las partículas de Glipizida ajustada al modelo probit.....	63
Figura 14: Distribución de tamaño de partícula determinada por difracción laser en una suspensión de Glipizida en aceite mineral.	64
Figura 15: Espectro de IR para la identidad de Glipizida.....	66
Figura 16: Espectro de absorción de Glipizida por espectrofotometría UV. Solución en metanol de 20µg/mL mostrando una λ maxima de 274.9nm	67
Figura 17: Termograma de DSC a) Glipizida, b) Polyox WSR N80 y una mezcla 1:1 de c) Polyox WSR N80 y Glipizida	68
Figura 18: Termograma de DSC a) Glipizida, b) PVP K90 y una mezcla 1:1 de c)Glipizida y PVP K90.	68

Figura 19: Termograma de DSC a) Glipizida, b) Crospovidona y una mezcla 1:1 de c)Glipizida y Crospovidona.	69
Figura 20: Termograma de DSC a) Glipizida, b) HPMC K4M y una mezcla 1:1 de c)Glipizida y HPMC K4M.....	69
Figura 21: Porcentaje de hinchamiento de tabletas de 300mg de polímeros HPMC K100M, HPMC K4M, Polyox WSR® N80 y PVP K90, en agua durante 24 horas.	71
Figura 22: Proceso de mezclado de Glipizida en un mezclador de pantalón de 500 mL ...	73
Figura 23: Curva de calibración para la evaluación de la linealidad del método espectrofotométrico para Glipizida.	74
Figura 24: Presiones de precompresión y compresión de las tabletas osmóticas de Glipizida	76
Figura 25: Formulaciones iniciales, perfil de disolución de Glipizida en fluido intestinal simulado sin pancreatina, aparato 2, 10% de ganancia en peso.	77
Figura 26: Porcentaje máximo de glipizida liberado después de 24 horas.....	80
Figura 27: Tiempo de latencia en la liberación de Glipizida de las formulaciones iniciales acorde a modelo de mejor ajuste con error estándar.....	81
Figura 28: Perfiles de disolución de las formulaciones con modificación de HPMC K4M y concentraciones crospovidona de 0, 2.5, 5 y 7.5% respectivamente y 10 % de ganancia en peso.de recubrimiento.	87
Figura 29: Porcentaje máximo de glipizida liberado, en sistemas con un recubrimiento de 10% de ganancia en peso.....	89
Figura 30: Tiempo de latencia en la liberación de glipizida, formulaciones definitivas, recubrimiento de 10 % de ganancia en peso.....	90
Figura 31: Perfil de liberación de formulaciones definitivas con un recubrimiento de 12% de ganancia en peso.....	91
Figura 32: Porcentaje máximo liberado de Glipizida formulaciones definitivas 12% ganancia en peso.	94
Figura 33: Tiempo de latencia formulación definitiva 12 % ganancia en peso.....	94
Figura 34: Perfil de disolución, formulación definitiva 14% ganancia en peso.....	95
Figura 35: Porcentaje máximo liberado de Glipizida para formulaciones con un recubrimiento de 14% de ganancia en peso.....	97

Figura 36: Tiempo de latencia formulaciones de Glipizida con 14% de ganancia en peso de recubrimiento..... 98

Índice de tablas

Tabla 1: Sistemas orales de liberación modificada comúnmente utilizados en formas farmacéuticas comerciales. (Qiu, 2017)	18
Tabla 2: Principales componentes, uso y concentraciones convencionales dentro de los sistemas osmóticos bicompartimentales (Zhang, 2011)	23
Tabla 3: Características fisicoquímicas de la Glipizida (PubChem, Drug Bank "Glipizide", 2018).....	25
Tabla 4: Tipo de sustitución y porcentaje de grupos Metoxi e hidroxipropoxi de HPMC (USP 38).	26
Tabla 5: Clasificación de la fluidez del polvo de acuerdo con su ángulo de reposo (Riley, 1970) (USP, 38).....	31
Tabla 6: Propiedades de flujo de un polvo de acuerdo a los valores obtenidos por el índice de Compresibilidad y Hausner (FEUM 11 ^a ed.).....	34
Tabla 7: Características de validación requeridas para los diferentes métodos analíticos. (USP 39, 1225)	41
Tabla 8: Interpretación de los mecanismos de liberación difusional a partir de películas poliméricas. (Costa, 2001)	46
Tabla 9: Excipientes y reactivos utilizados para el desarrollo experimental	52
Tabla 10: Equipos utilizados durante el desarrollo experimental	53
Tabla 11: Presiones de compactación para la fabricación de los núcleos.....	59
Tabla 12: Resultados obtenidos de las prueba de pérdida de peso por secado de una muestra de Glipizida.USP	62
Tabla 13 : Diámetros reportados por el equipo Horiba para la distribución de tamaño de partícula de Glipizida.	65
Tabla 14: Picos característicos reportados para la identidad de Glipizida por IR.....	66
Tabla 15: Características reológicas de los excipientes integrados en la formulación de los sistemas osmóticos de Glipizida.....	72
Tabla 16: Parámetros evaluados para la validación del método analítico por espectrofotometría UV/Visible para la cuantificación de Glipizida	75
Tabla 17: Resultados de las pruebas físicas realizadas a las formulaciones FD01, FD02, FD03 y FD04 n=20 tabletas.....	76

Tabla 18: Formulaciones iniciales de un sistema osmótico bicompartimental de Glipizida.	77
Tabla 19: Modelos de ajuste de perfiles de disolución para formulaciones iniciales	78
Tabla 20: Tiempo de latencia de liberación de Glipizida, formulaciones iniciales acorde al modelo cinético de mejor ajuste (primer orden).	79
Tabla 21: Formulaciones definitivas, formulaciones correspondientes a la etapa de ajuste dentro de los núcleos de Glipizida.....	85
Tabla 22: Modelado de la liberación de glipizida, formulaciones definitivas al 10 % de ganancia en peso	88
Tabla 23: Tiempo de latencia en la liberación de glipizida, formulaciones definitivas 10 % de ganancia en peso.....	88
Tabla 24: Modelado cinético de la liberación de Glipizida, formulaciones definitivas con 12 % de ganancia en peso de recubrimiento (GP).....	92
Tabla 25: Tiempo de latencia de la liberación de Glipizida, formulaciones definitivas acorde al modelo de ajuste cinético con 12 % de ganancia en peso de recubrimiento (GP).	93
Tabla 26: Modelado cinético de formulaciones definitivas de Glipizida con 14% de ganancia en peso (GP) de recubrimiento.....	96
Tabla 27: Formulaciones definitivas de Glipizida con 14 % de ganancia en peso (GP) de recubrimiento.	97

1.0 INTRODUCCIÓN

El desarrollo de formas farmacéuticas de liberación controlada ha tomado gran auge debido a su factibilidad para favorecer el apego de los pacientes a un tratamiento; claro ejemplo de éstas son los sistemas osmóticos, donde se encuentran los comprimidos osmóticos bicompartimentales, mismos que serán revisados durante este trabajo. Este tipo de sistemas están compuestos, como su nombre lo dice por dos capas, una capa de fármaco que es muy similar a la composición de una tableta de liberación convencional, una capa de empuje la cual está constituida por un agente osmótico que será el encargado de la captación de agua dentro del sistema y un polímero que al entrar en contacto con el agua se hinchará, por lo que el volumen ocupado inicialmente se verá aumentando de manera considerable expulsando la capa de fármaco del sistema por un orificio sobre la superficie de la tableta, misma que se encontrará recubierta por un polímero semipermeable. Los polímeros de recubrimiento que se utilizan en los sistemas osmóticos para que cumplan con este requisito deben estar constituidos por dos agentes principales, uno soluble en agua y por lo tanto será un formador de poros y el otro un polímero insoluble el cual dará estructura y soporte al sistema.

Una limitación que se presenta en estos sistemas dado la característica de funcionamiento es que para que se inicie la liberación es necesario que se genere la presión suficiente dentro del sistema, por tanto el tiempo de latencia (tiempo *lag*) se verá aumentado en comparación a formas de liberación convencional, para tratar de atacar este problema se propuso el uso de Crospovidona, en estudios anteriores se ha observado como este súper disgregante favorece la disminución de este retardo en el tiempo de liberación. Para la propuesta de medicamento a desarrollar se utilizó como principio activo Glipizida, este fármaco modelo se caracteriza por tener una clasificación biofarmacéutica II, es decir posee baja solubilidad y alta permeabilidad, esto lo hace ideal para la incorporación en sistemas osmóticos bicompartimentales de liberación controlada.

2.0 MARCO TEÓRICO

2.1 Sistemas de liberación modificada

Estos sistemas son desarrollados para modular la absorción o el sitio de liberación, logrando efectos clínicos específicos que no se podrían lograr con formas de liberación convencional (formas de dosificación de liberación inmediata) (Qiu, 2017).

Los sistemas de liberación modificada incluyen sistemas de liberación sostenida, los cuales están formulados para que el principio activo esté disponible en un periodo de tiempo extendido después de la ingestión.

Cuando se trata de formas farmacéuticas de liberación retardada, se refiere a que la liberación se dará en algún momento distinto a la ingestión (Wilson, 2011).

Las necesidades terapéuticas del paciente irán acorde a la patología o sintomatología a tratar, en muchas ocasiones los tratamientos deberán ser de uso prolongado e inclusive de por vida, este tipo de situaciones dificulta el apego al tratamiento por parte de los pacientes. Existen distintas estrategias para tratar de aminorar estos problemas, una de ellas serán las formas farmacéuticas de liberación sostenida, ya que presentan la ventaja de ser ingeridas con menor frecuencia y sostienen el efecto terapéutico durante periodos prolongados, evitando errores de medicación por omisión de dosis, además disminuyen la frecuencia de eventos adversos (Qiu, 2017).

En la tabla 1 se observa una clasificación de los sistemas de liberación modificada y el mecanismo de funcionamiento.

Tabla 1: Sistemas orales de liberación modificada comúnmente utilizados en formas farmacéuticas comerciales. (Qiu, 2017)

Sistema		
Matriz	Reservorio	Osmótico
Matrices hidrofílicas <ul style="list-style-type: none"> • Erosión/difusión del fármaco • Hinchables/erosión controlada 	Membranas Combinación de matrices y membranas	Osmóticos elementales Bombas osmóticas
Matrices hidrofóbicas <ul style="list-style-type: none"> • Homogéneas (fármaco disuelto) • Heterogéneas (fármaco disperso) 		
Formas comunes de dosificación		
Tabletas monolíticas multiparticuladas Tabletas recubiertas Tabletas multicapa	Sistemas multiparticulados, Sistemas monolíticos recubiertos.	Tabletas multicapa recubiertas

2.2 Sistemas osmóticos

El desarrollo histórico de los sistemas osmóticos data de la década de los 50's cuando Rose y Nelson desarrollaron el primer dispositivo que funcionaba bajo este fundamento, la bomba de Rose Nelson. La primera bomba osmótica elemental fue desarrollada en la década de los 70's, era una tableta recubierta por una membrana semipermeable y un orificio en la superficie, este sistema presentaba como limitación que sólo resultaba funcional para fármacos de alta solubilidad, tras una serie de investigaciones surgió en la década de los 80's como alternativa la bomba osmótica bicompartimental (Liu, 2008). Una tableta constituida por dos capas, recubierta y con un orificio de liberación que funcionaba para fármacos de baja solubilidad.

En los últimos años los sistemas osmóticos se han destacado dentro de los sistemas de liberación de fármacos más prometedores, un gran número de artículos y patentes sustentan esta información (Yang, 2018).

Las bombas osmóticas son un sistema de liberación de fármacos que generalmente presentan etapas dentro de la cinética de liberación muy cercanas al orden cero (Nakajima, 2018), con esto se evita las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas del paciente, logrando que el efecto terapéutico sea constante a lo largo del tratamiento.

Actualmente existe una amplia variedad de sistemas osmóticos, una clasificación de ellos puede ser la bomba osmótica elemental, bombas osmóticas multicompartimentales donde encontramos a la bomba osmótica bicompartimental y los sistemas osmóticos tipo sándwich, sistemas osmóticos monolíticos, bombas osmóticas por porosidad controlada, sistemas multiparticulados, sistemas osmóticos líquidos (Hernández, 2014).

2.3 Bomba osmótica bicompartimental

Es una forma de administración de fármacos ideal, mantienen cinéticas de liberación de orden cero, es decir permiten concentraciones plasmáticas constantes, independientes al pH del medio, además son resistentes a las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal (Rabti, 2014), (Zhao, 2015).

2.4 Estructura de una bomba osmótica bicompartimental

Una bomba osmótica bicompartimental está constituida por dos capas. La capa superior contiene al fármaco, el agente osmótico y excipientes hinchables, generalmente de carácter polimérico (Figura 1). Cuando el sistema capta agua la otra capa conocida como capa de empuje, que contiene agentes osmóticos y polímeros empieza a hincharse permitiendo realizar la liberación debido a la presión osmótica generada dentro del sistema, este núcleo permite que el fármaco

se disuelva o disperse y siga una cinética de liberación de orden cero, resultado de la presión generada por el hinchamiento de la capa de empuje (Malaterre, 2009).

Estas capas se forman de manera independiente y posteriormente se unen mediante compresión para formar un solo núcleo bicapa. El núcleo de la tableta se recubre luego con una membrana semipermeable. Después de aplicar el recubrimiento, se realiza una pequeña perforación a través de la membrana mediante un láser o un taladro mecánico en el lado de la capa de fármaco de la tableta. Cuando el sistema se coloca en un entorno acuoso, el agua es captada en la tableta por un agente osmótico en ambas capas. Esta captación de agua permite la formación *in situ* de una suspensión del fármaco. La exposición simultánea atrae agua hacia el compartimento push, causando que se expanda volumétricamente, y la expansión de esta capa empuja la suspensión del fármaco por el orificio fuera del sistema.



Figura 1: Componentes principales de una bomba osmótica bicompartimental (Piyush, 2012)

2.4.1 Componentes principales de una bomba osmótica bicompartimental

Los sistemas osmóticos bicompartimentales están conformados de manera característica por una serie de componentes que facilitan su adecuado funcionamiento.

La capa de fármaco presenta una estructura similar a un sistema de liberación convencional, por lo que sólo se describirán los excipientes que le confieren alguna particularidad al sistema.

2.4.2 Principio activo:

Las bombas osmóticas bicompartimentales están enfocadas a la inclusión de fármacos de clasificación biofarmacéutica del tipo II, es decir que presentan baja solubilidad, pero alta permeabilidad (Malaterre, 2009).

2.4.3 Agente osmógeno:

Este excipiente se encuentra en ambas capas sólo que, en diferentes proporciones, en la capa de fármaco está en menor concentración, en la capa de empuje puede representar hasta el 50% de la proporción total de esta capa, la finalidad de este excipiente es generar un cambio en la presión osmótica dentro del sistema debida a la captación de agua del exterior. Algunos ejemplos de agentes osmógenos y la presión osmótica generada por ellos son: NaCl 356 atm, fructosa 355 atm, KCl 245 atm, sacarosa 150 atm y xilitol 104 atm (Ghosh, 2011).

2.4.4 Capa de empuje

Se encuentra conformada por 2 principales componentes, el agente osmógeno anteriormente explicado y un polímero hinchable, que al igual que el agente osmógeno también se encuentra en la capa de fármaco sólo que en menor proporción.

2.4.5 Polímero de empuje

El polímero hinchable o polímero de empuje cumple la función mecánica de expulsión del principio activo, tras la captación de agua dentro del sistema este polímero tiende a aumentar su volumen, desplazando la capa de fármaco que se encuentra en la capa superior por el orificio de liberación, en la capa de fármaco se encuentra con la finalidad de suspender el principio activo dentro de la capa de fármaco. (Malaterre, 2008)

2.4.6 Membrana semipermeable

Un componente primordial en el recubrimiento son los excipientes formadores de poros, estos se solubilizan creando canales en la membrana de recubrimiento lo que genera una barrera semipermeable, permitiendo el libre paso de agua y evitando la salida de sólidos. Dentro de los ejemplos más comunes de este tipo de excipientes tendremos HPMC, polietilenglicol y lactosa (Dulin, 2010). El acetato de celulosa es comúnmente utilizado como soporte insoluble, se encuentra en distintos grados de acetilación que puede ir desde el 32 al 38%. El contenido de acetilo se describe por el grado de sustitución, es decir, el número promedio de grupos hidroxilo (Keraliya, 2012)

2.4.7 Orificio de liberación

Los sistemas osmóticos bicompartimentales contienen un orificio de liberación, una perforación ya sea mecánica (taladro) o por láser que se encuentra en la membrana sobre la capa de fármaco, este orificio juega un papel medular en la liberación del fármaco, ya que además de la capa de recubrimiento las dimensiones del orificio de liberación serán los encargados de modular la salida de la capa de fármaco. Esto es válido solamente dentro de ciertos intervalos de diámetro, de 0.5 a 1.5 mm no existe diferencia significativa en la liberación (Verma, 2002; Malaterre, 2008; Keraliya, 2012).

Tabla 2: Principales componentes, uso y concentraciones convencionales dentro de los sistemas osmóticos bicompartimentales (Zhang, 2011)

Capa de fármaco		
Materia prima	Ejemplos	Concentraciones
Principio activo	Fármacos clase II	1.5-200 mg
Agente suspensor	PEOs (PM 100,000–1,000,000), HPMCs	0.8:200 p/p en relación al fármaco
Osmógeno	NaCl, KCl, glucosa etc.	0-10% p/p
Aglutinante	PVPs	0-10% p/p
Capa de empuje		
Materia prima	Ejemplos	Concentraciones
Polímero hinchable	PEOs (200,000–6,000,000)	10:100 p/p en relación al fármaco
Osmógeno	NaCl, KCl, glucosa etc.	0–50%
Aglutinante	PVPs	0-10%
Pigmento	1-4%	
Recubrimiento		
Materia prima	Ejemplos	Concentraciones
Formador de poros	PEGs, NaCl, KCl, glucosa, xilitol, PVPs	0-40%
Ganancia en peso	0-20% del peso de la tableta	
Posición del orificio	Capa de fármaco	

2.5 Modulación de la liberación en un sistema osmótico bicompartimental

Existen dos técnicas fundamentales para el control de la liberación en los sistemas osmóticos, el primero es el control del espesor de la membrana semipermeable (Malaterre, 2009), al aumentar el grosor el paso de agua hacia el interior del sistema disminuye, por tanto, la liberación del principio activo se hace más lenta. La modificación de aditivos en la membrana de recubrimiento es también un factor importante en la modulación de la liberación (Verma, 2002).

Cuando el agua permea al interior del sistema se crea gradiente de presión osmótica, bajo el cual el soluto del fármaco se bombea continuamente durante un período prolongado de tiempo a través del orificio de liberación a una velocidad definida por la siguiente ecuación (Ghosh, 2011):

$$\frac{Q}{t} = \frac{P_w A_m}{h_m} (\pi_s - \pi_c) \quad \text{Ec. 1}$$

Dónde:

Q/t= tasa de liberación del fármaco

P_w= Permeabilidad del agua

A_m= Área superficial efectiva

h_m= Espesor de la membrana semipermeable

π_s=Presión osmótica de la solución saturada del excipiente osmóticamente activo.

π_c= Presión osmótica del fluido gastrointestinal

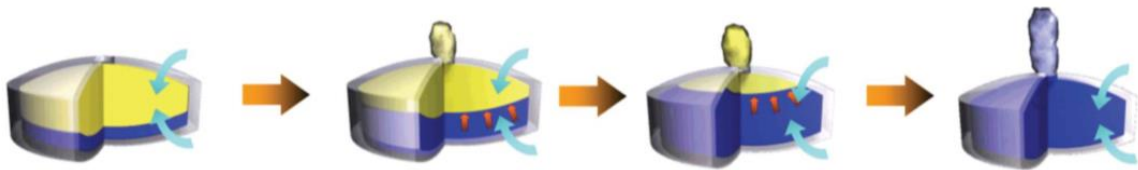


Figura 2: Representación del mecanismo de liberación de principio activo en un sistema osmótico bicompartimental (Malaterre, 2009).

2.6 Materias primas utilizadas en la bomba osmótica bicompartimental

2.6.1 Glipizida

La Glipizida es un agente hipoglucemiante, es una sulfonilurea (figura 3) de segunda generación, utilizada en el tratamiento de diabetes mellitus tipo II. Su mecanismo de acción consiste en la estimulación de la secreción de insulina mediante la unión a una subunidad de alta afinidad del canal de potasio sensible a ATP de células beta del páncreas (Nourparvar, 2004).

Tabla 3: Características fisicoquímicas de la Glipizida (PubChem, Drug Bank "Glipizide", 2018)

Característica	Dato
Nombre IUPAC	N-[2-(4-[[ciclohexilcarbamoil]sulfonil]fenil)etil]-5-metilpirazina-2-carboxamida
Formula condensada	$C_{27}H_{34}N_5O_4S$
Peso molecular	445.54 g/mol
Punto de fusión	200-203 °C
Solubilidad en agua	37.2 mg/L
Solubilidad en DMSO	89 mg/mL
Log P	1.91
pKa	5.9

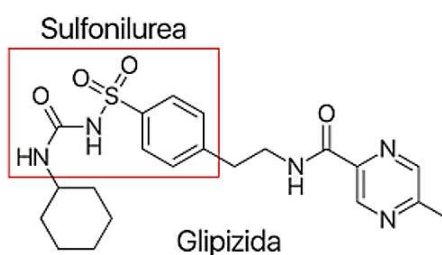


Figura 3: Estructura química de la Glipizida (Pub Chem "Glipizide", 2018)

2.6.2 PVP K 90

Los polímeros de polivinilpirrolidona son ampliamente usados como excipientes farmacéuticos ya que son altamente solubles y no tóxicos, la PVP se caracteriza por el valor K, que es indicativo de su coeficiente de viscosidad (Swei, 2003).

La povidona es un polvo higroscópico, fino, de color blanco a blanco cremoso, inodoro o casi inodoro (Rowe, 2006).

Se usa como aglutinante, potenciador de la disolución y agente suspensor.

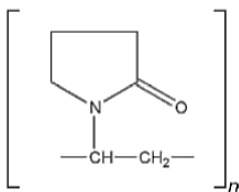


Figura 4: Estructura química del PVP (Rowe, 2006)

2.6.3 HPMC K100M y HPMC K4M

La hidroxipropilmetilcelulosa es uno de los polímeros hidrofílicos más utilizados para sistemas orales de liberación controlada, esto se le atribuye a su gran capacidad de hinchamiento teniendo un efecto significativo en la modulación de la liberación del fármaco (Siepmann, 2012).

HPMC es un propilenglicol éter de metilcelulosa, las propiedades de este polímero se ven fuertemente modificadas por el contenido de los grupos metoxi e hidroxipropoxi, la USP reconoce 4 tipos HPMC 1828, HPMC 2208, HPMC 2906 y HPMC 2910. Los dos primeros números indican el porcentaje de grupos metoxi y los dos últimos de grupos hidroxipropoxi. El porcentaje de composición se encuentra en la Tabla 4.

Tabla 4: Tipo de sustitución y porcentaje de grupos Metoxi e hidroxipropoxi de HPMC (USP 38).

Tipo de sustitución	% Metoxi		%Hidroxipropoxi	
	% Mínimo	% Máximo	% Mínimo	% Máximo
1828	16.5	20.0	23.0	32.0
2208	19.0	24.0	4.0	12.0
2906	27.0	30.0	4.0	7.5
2910	28.0	30.0	7.0	12.0

El HPMC K100M y K4M La serie K corresponde a la sustitución 2208, y los números describen la viscosidad en soluciones acuosas al 2% p/v a 20°C K4M (4000 MPas) y K100M (100 000 MPas) (Rowe, 2006).

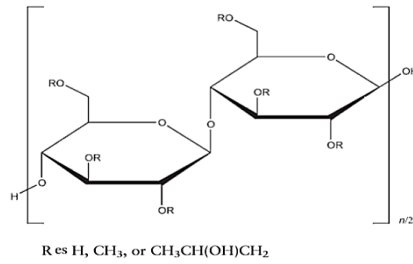


Figura 5: Estructura química del HPMC (Rowe, 2006)

Se pueden usar concentraciones entre el 2% y el 5% p/p como aglutinante en procesos de granulación húmeda o seca. Los grados de alta viscosidad pueden utilizarse para modular la liberación de fármacos en comprimidos matriciales en concentraciones de 10 a 80% (Rowe, 2006).

2.6.4 Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)

La celulosa microcristalina es un polvo blanco, neutro, no reactivo, es excipiente que puede ser usado dentro de las formulaciones con múltiples propósitos, es un derivado de celulosa purificada por una hidrólisis fuerte que remueve todas las porciones amorfas (parcialmente despolimerizada) produciendo cristales altamente consistentes. Se puede considerar como uno de los diluyentes más utilizado en los procedimientos de compresión directa y la fabricación de tabletas por granulación vía húmeda (Saigal, 2009).

Está disponible comercialmente en diferentes tamaños de partículas y grados de humedad que tienen diferentes propiedades y aplicaciones (Rowe, 2006).

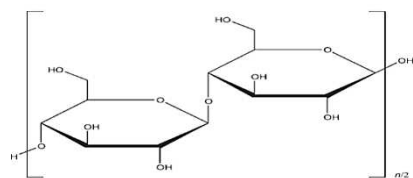


Figura 6: Estructura química de la celulosa microcristalina (Saigal, 2009).

2.6.5 Óxido de polietileno (Polyox® WSR N80)

Es un homopolímero no iónico de óxido de etileno, representado por la fórmula $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$, donde n representa el número promedio de grupos de oxietileno.

El Polyox® WSR N80 tiene un peso aproximado de 200 000 g/mol, debido a una repetición de aproximadamente 4 500 unidades, presenta una viscosidad de entre 55 -90 cP en solución al 5%.

El óxido de polietileno se puede usar como aglutinante en concentraciones de 5 a 85%. Los grados de mayor peso molecular proporcionan una liberación retardada del fármaco a través matrices hidrófilas. La relación entre la capacidad de hinchamiento y el peso molecular es una buena guía cuando se seleccionan productos para usar en formulaciones de liberación sostenida (Rowe, 2006).

2.6.6 Crospovidona

Es una polivinilpirrolidona entrelazada, sintética insoluble en agua, es un polvo higroscópico de color blanco a blanco cremoso, fino, de flujo libre, prácticamente insípido, inodoro o casi inodoro.

Las cantidades de Crospovidona utilizadas como agente desintegrante varían entre concentraciones de 2 al 5% (Rowe, 2006).

La desintegración es un proceso que se logra tras la penetración de fluido fisiológico en la tableta, esta penetración se da por la pérdida de la secuencia en los enlaces partícula-partícula que mantienen la integridad estructural de la forma de dosificación, así que se considera este paso uno de los puntos críticos involucrados en la desintegración. Por lo tanto, se asume que el proceso de absorción en las tabletas de liberación inmediata es impulsado por la acción capilar, como ya fue sugerido en 1955 por Curlin. (Markl, 2017).

Otro mecanismo propuesto y validado para la Crospovidona como desintegrante es la recuperación de la tensión, este mecanismo se deriva desde el proceso de compresión, donde las partículas de ésta se deforman por la aplicación de fuertes presiones de compresión, cuando entra en contacto con el medio de disolución

esta tiende a recuperar el acomodo original produciendo así la disgregación del sistema en el que está presente (Desai, 2016).

Posee una buena compresibilidad en comparación con otros superdisgregantes, tienen una alta capacidad capilar y alta capacidad de hidratación (Gohel, 2007).

Los superdisgregantes como la Crospovidona facilitan la captación de agua en los comprimidos por lo que propician la disgregación del mismo (Hernández, 2014). La inclusión en un sistema osmótico está enfocada en que este efecto facilite la liberación y disminuya el tiempo de latencia en la liberación (tiempo lag).

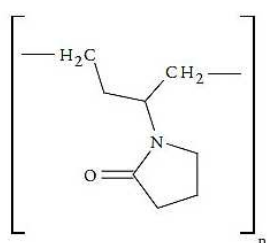


Figura 7: Estructura química de la Crospovidona (Hernández 2014)

2.7 Preformulación

La preformulación es la caracterización de los excipientes y principios activos que participarán en una formulación, se puede considerar que el éxito de las formulaciones radica en conocer de la mejor manera las propiedades fisicoquímicas, tecnológicas, biofarmacéuticas e incluso de compatibilidad (estabilidad fisicoquímica) de los excipientes y principio activo dentro de la formulación (Lima, 2018). La selección de estas pruebas dependerá de la forma farmacéutica a desarrollar y la funcionalidad que se le dará a los excipientes dentro de ella. Como parte de estas pruebas se pueden mencionar evaluaciones reológicas, pruebas de solubilidad, morfología de partícula entre otras.

2.7.1 Pruebas reológicas

La reología es el estudio del flujo y la deformación de la materia cuando se le aplican fuerzas mecánicas. (Léonard, 2017), Existen diversas técnicas de determinación de esta propiedad que en conjunto brindan un panorama explícito

sobre las características de flujo de un polvo o mezcla de ellos. El buen desempeño tecnológico de formas farmacéuticas como tabletas o cápsulas dependerá en gran manera de las características de flujo. A pesar de existir un gran número de pruebas indicativas de estos parámetros, la adecuada interpretación de la correlación que coexiste entre ellas aún resultan ser una evaluación de difícil entendimiento (Goh, 2018). Entre las pruebas más comunes para dilucidar el flujo de un polvo se encuentran, la velocidad de flujo, el ángulo de reposo, morfología y tamaño de partícula, densidad aparente del polvo, densidad compactada, con estas últimas se obtienen parámetros que ayudan a inferir la compresibilidad del polvo, por ejemplo, Índice de Carr (Carr, 1965) (Takeuchi, 2018) e índice de Hausner (Nagel, 2003) (Suñé-Negre, 2011).

Las evaluaciones pueden ser estáticas o dinámicas, teóricamente brindarán la misma información, pero a pesar de eso es necesario realizar más de una prueba para poder dictaminar la característica de flujo de un polvo (Worku, 2017), indicando siempre los parámetros operacionales bajo los que se realizó la prueba.

2.7.2 Velocidad de flujo

La velocidad de flujo de los polvos será resultado de múltiples características de los mismos, como la morfología y tamaño de partícula, pero también se puede ver modificado por características ambientales, la humedad y cargas electrostáticas (Lavoie, 2002). Ésta es una evaluación dinámica del flujo del polvo. La técnica más común para realizarlo es con un embudo de dimensiones conocidas, depositando una cantidad de polvo definida y midiendo el tiempo en que éste tarda en salir, se reporta el peso por unidad de tiempo. Acorde a la ecuación 2.

$$Vf = \frac{P}{t} \quad \text{Ec. 2}$$

Donde:

Vf= Velocidad de flujo
P= Peso en gramos
t= Tiempo en segundos

2.7.3 Ángulo de reposo

El ángulo de reposo se define como la pendiente formada por el polvo medida desde el plano horizontal, éste puede ser estático o dinámico (Al-Hashemi, 2018) Se puede evaluar de manera simultánea a la velocidad de flujo, se mide el ángulo formado entre la superficie y el montículo del polvo. El resultado se puede interpretar de acuerdo con la tabla 5.

Tabla 5: Clasificación de la fluidez del polvo de acuerdo con su ángulo de reposo (Riley, 1970) (USP, 38).

Descripción	Ángulo de reposo
Flujo muy libre	<30°
Flujo libre	30–38°
Flujo aceptable	38–45°
Cohesivo	45–55°
Muy cohesivo	>55°

2.7.4 Densidad del polvo

La densidad del polvo puede expresarse de distintas maneras, las principales serán la verdadera y la aparente. La densidad verdadera del polvo considera todos los espacios existentes en el polvo, es decir espacios interparticulares e intraparticulares (Sun, 2006). En el caso de la densidad de polvo aparente sólo se consideran los espacios entre las partículas del polvo y se puede expresar como la densidad de polvo suelto que es el polvo sin ningún reacomodo mecánico y la densidad del polvo compactado, que es el volumen ocupado por el polvo posterior a la manipulación física, generalmente golpeteos que provocarán la reducción al mínimo de los espacios entre las partículas. La relación que existe de la densidad aparente puede proveer la información necesaria para encontrar parámetros como índice de compresibilidad y Hausner que ayuden a inferir el comportamiento de flujo del polvo.

2.7.5 Índice de compresibilidad y Hausner como indicativos de la fluidez de un polvo.

Índice de Hausner

Al igual que el índice de compresibilidad, el índice de Hausner nos proporciona información para inferir las propiedades de flujo, evaluadas mediante el asentamiento de un polvo bajo condiciones definidas y controladas.

La relación que existe entre el flujo del polvo y la capacidad para comprimirse está relacionada con la interacción entre las partículas. (Suñé-Negre, 2011).

El cálculo del índice de Hausner considera la relación que existe entre la densidad del polvo sin sedimentar, es decir la relación masa/volumen que ocupa el polvo sin haber sido sometido a ninguna fuerza física, simplemente contenido en un recipiente en condiciones definidas y la densidad del polvo sedimentado o compactado, ésta corresponde a la relación masa volumen de un polvo después de someterse a una fuerza física que produjo el reacomodo de las partículas llevándolas a ocupar un menor espacio entre ellas, de acuerdo a la ecuación 3, 4 y 5.

$$\delta i = \frac{\text{Masa del polvo}}{100\text{mL}} \quad \text{Ec. 3}$$

Dónde:

δi = densidad del polvo sin sedimentar

$$\delta f = \frac{\text{Masa del polvo}}{\text{Volumen del polvo compactado}} \quad \text{Ec 4.}$$

Dónde:

δf = densidad del polvo compactado

$$IH = \frac{\delta f}{\delta i} \quad \text{Ec. 5}$$

Dónde:

IH = Índice de Hausner

δf = Densidad compactada

δi = Densidad aparente

Índice de compresibilidad

Fue propuesto por Ralph Carr, Jr. en la década de los 60's. Consideró varios métodos para evaluar el flujo de polvos y una manera de correlacionar estas propiedades evaluadas, destacando la importancia de utilizar múltiples mediciones para tal fin. La información brindada por esta evaluación no sólo ha servido para caracterizar los polvos con distintas finalidades, también ha ayudado a adquirir los conocimientos para la adecuada construcción de equipos de procesamiento como tolvas, diversos alimentadores, etc., (Nagel, 2003). Datos parciales de esta evaluación (relación entre la densidad del polvo sin sedimentar y sedimentado) son conocidos como índice de compresibilidad.

El índice de compresibilidad correlaciona la densidad del polvo sin sedimentar y la densidad del polvo sedimentado con la siguiente ecuación:

$$IC = \frac{\delta f - \delta i}{\delta f} \times 100 \quad \text{Ec. 6}$$

Donde

IC = Índice de compresibilidad

δf = Densidad compactada

δi = Densidad aparente

La relación entre ambos parámetros puede ser interpretada como propiedad de flujo de acuerdo con la tabla 6.

Tabla 6: Propiedades de flujo de un polvo de acuerdo a los valores obtenidos por el índice de Compresibilidad y Hausner (FEUM 11^a ed.)

Índice de compresibilidad	Propiedad de flujo	Índice de Hausner
5-11	Excelentes	1.00 a 1.11
12-17	Buenas	1.12 a 1.18
18 a 22	Aceptables	1.19 a 1.34
26 a 31	Pobres	1.35 a 1.45
35 a 38	Muy pobres	1.46 a 1.59
> 38	Extremadamente malas	> 1.60

Ambos índices ayudaron a inferir el flujo de los polvos con los que se trabajó.

2.7.6 Morfología de la partícula

Las partículas tienen características superficiales propias, debidas a diversos factores, como lo son, la obtención o purificación, y procesos como la fragmentación. Es importante conocer la forma de la partícula ya que brindará la información necesaria para el proceso de fabricación, indicará si es necesario proporcionar un pretratamiento antes de su procesamiento. La forma de la partícula puede ser incluso igual de importante que la determinación del tamaño de la misma (Zhang, 2016). Existen distintos descriptores para definir la morfología de una partícula, figura 8 (USP 39).

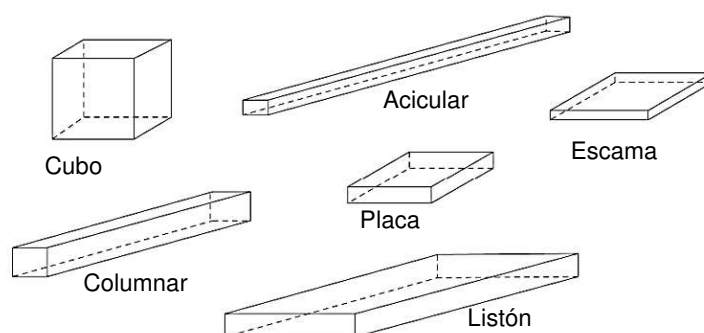


Figura 8: Descriptores comúnmente usados para la morfología de partículas, (USP 39, métodos físicos, microscopía óptica, método 776).

2.7.7 Distribución de tamaño de partícula

La evaluación del tamaño de partícula no es una medición puntual, el tamaño es tan variado que sólo se puede describir como una distribución. Existen distintos métodos para evaluar la distribución de tamaño de partícula. Una clasificación simple de estos métodos es la de directos e indirectos.

Dentro de los métodos directos se encuentra la microscopía, la cual brinda la referencia de la distribución acorde a la evaluación de una muestra representativa del polvo, generalmente en suspensión, para realizar la medición existen distintos referentes para seleccionar la medición, los resultados deberán estar expresados denotando el descriptor que se utilizó para evaluar, en la figura 9 se pueden observar los más comunes.

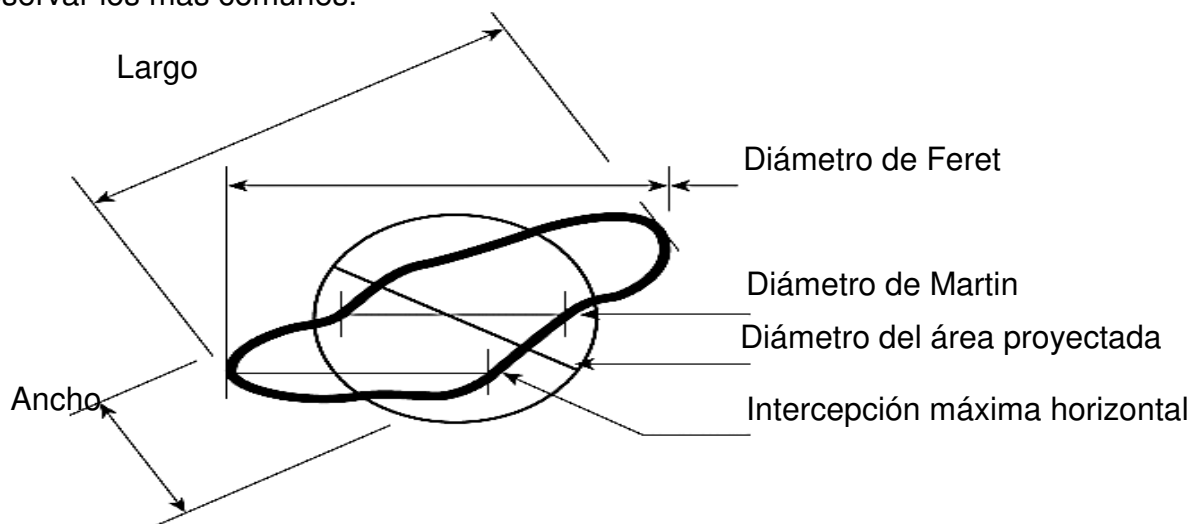


Figura 9: Descriptores de diámetro comúnmente usados para la medición de tamaño de partícula (USP 39, método 766).

La expresión de un resultado basado en el fenómeno óptico de desviación de la luz por el choque de esta con la partícula, el ángulo de difracción es inversamente proporcional al tamaño de la partícula (Rhodes, 2008).

La evaluación de la distribución de tamaño de partícula se expresa con diámetros representativos, usualmente D10, D50 y D90. Con ellos se obtiene información del grado de dispersión de la muestra, con un referente llamado índice de polidispersión.

El índice de polidispersión del tamaño de partícula o también conocido como “span” o “intervalo relativo de masa” se denota por σ_D (Tascón, 2018) y es un descriptor de la distribución del tamaño de partícula, se calcula utilizando la ecuación 7 (Goh, 2018). Un valor de intervalo mayor indica una distribución más amplia del tamaño. (Worku, 2017)

$$\sigma_D: \frac{D_{90}-D_{10}}{D_{50}} \quad \text{Ec. 7}$$

Dónde:

σ_D = Índice de polidispersión

D90= El 90% de las partículas poseen un diámetro menor al valor obtenido

D10= El 10% de las partículas poseen un diámetro menor al valor obtenido

D50= El 50% de las partículas poseen un diámetro menor al valor obtenido

Con esta información se puede considerar que el flujo de los polvos es una respuesta a propiedades intrínsecas como la morfología y tamaño de partícula, de ahí la importancia de la evaluación y el correcto entendimiento de la correlación que existe entre estas propiedades.

2.7.8 Determinación de pérdida de peso por secado

La importancia en la determinación de humedad se centra en que ésta tiene influencia directa en muchas propiedades de los polvos, que van desde las características de flujo hasta la estabilidad fisicoquímica y microbiológica, el mantener la presencia de humedad dentro de los intervalos aceptables de acuerdo a los materiales, dará el soporte necesario para generar formulaciones robustas y estables.

2.7.9 Estabilidad fisicoquímica, compatibilidad fármaco excipientes.

La incompatibilidad entre fármacos y excipientes es uno de los factores de inestabilidad fisicoquímica en un medicamento, por eso resulta primordial que

durante la etapa de caracterización se busquen las técnicas adecuadas para lograr visualizar con anticipación posibles degradaciones del principio activo dadas por la incompatibilidad entre fármaco y excipientes. A pesar de no existir un protocolo definido para encontrar estas incompatibilidades la calorimetría diferencial de barrido es un método termométrico que resulta indicativo de la estabilidad, posibles cambios en los termogramas señalarán cambios fisicoquímicos en los excipientes (Verma 2004, 2005). Esta técnica refleja eventos térmicos como fusión, temperatura de transición vítrea, cristalización, los cuales son característicos del fármaco o excipientes, cuando existe incompatibilidad entre ellos se presenta la degradación de los mismos lo que puede provocar cambios (aparición o desaparición de alguno de estos eventos) en estas transiciones (Patel, 2015).

Este método presenta la ventaja de ser rápido, emplea pequeñas cantidades de muestra, además de fácil interpretación ya que los cambios térmicos en posibles incompatibilidades son fáciles de detectar (Chadha, 2014).

2.8 Mezclado

Es un paso esencial en la obtención de la mayoría de las formas farmacéuticas sólidas (Vanarase, 2013), además, de ser una operación sumamente compleja de generalizar ya que influirán las características de los polvos que participan en la mezcla y el tipo de mezclador a utilizar (Villafuerte, 1999).

2.9 Friabilidad de núcleos para recubrir

La friabilidad es la tendencia de una tableta a perder peso debido a la abrasión, fricción o choque mecánico (Osei-Yeboah, 2015).

Cuando se trata de núcleos que serán recubiertos la prueba de friabilidad cobra mayor importancia, ya que estos serán sometidos a un proceso de desgaste físico

riguroso y deberán soportarlo para garantizar su buen funcionamiento, pero principalmente para asegurar el contenido de principio activo al final del proceso. La FEUM 11ª ed. propone una pérdida de peso no mayor al 1% como un parámetro aceptable, pero existen reportes para que una tableta pueda ser recubierta de manera aceptable no debe tener una pérdida de peso mayor al 0.5% (Porter, 2017).

El porcentaje de friabilidad se obtiene mediante la ecuación 8

$$F = \frac{P_i - P_t}{P_i} 100 \text{ Ec. 8}$$

Donde

F= friabilidad

P_i= peso de las tabletas antes de realizar la prueba

P_t= Peso de las tabletas después de terminar la prueba

2.10 Recubrimiento

El recubrimiento de tabletas es una técnica ampliamente usada ya que puede ser multipropósito, se puede enfocar en uso meramente estético o protección al ambiente, enmascaramiento de sabor y hasta la modificación en la liberación del fármaco (Puri, 2018).

Este proceso es sumamente complejo ya que existirán un gran número de factores que influirán en el resultado final del recubrimiento. El primero será el contacto que se da entre la gota de la aspersion y la tableta, es decir el tamaño de la gota, el impacto y la frecuencia (Bolleddula, 2010). El secado de la gota sobre la tableta será fundamental para la calidad del recubrimiento.

Sobre los parámetros operativos del recubrimiento se pueden considerar fundamentales los relacionados con el bombo de recubrimiento y los relacionados a las tabletas (Toschkoff, 2013).

Los relacionados con el bombo como lo son: el diámetro, la profundidad, la velocidad de giro, la carga, la configuración de los baffles, el número de boquillas de aspersión entre otros.

Con relación a las tabletas se encuentran: la forma del núcleo, el tamaño, la masa, propiedades mecánicas como dureza, friabilidad y coeficiente de fricción.

El proceso de recubrimiento se da de acuerdo con la figura 10, como se puede observar es un proceso cíclico donde se conjuntan todos los parámetros operativos antes mencionados. La eficiencia del mismo está relacionada con el número de veces que las tabletas pasen de manera eficiente por la zona de aspersión.

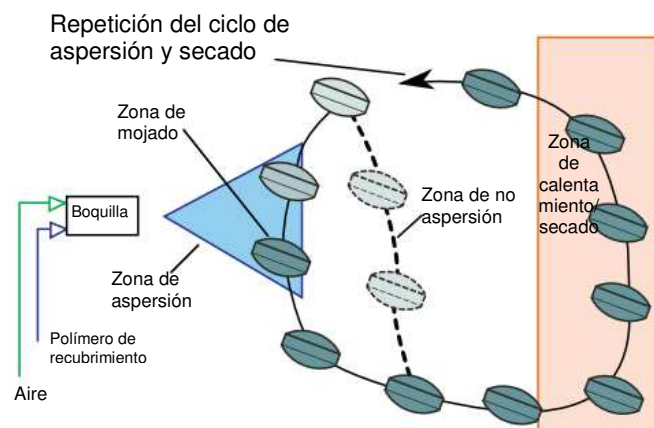


Figura 10: Representación del proceso de recubrimiento, (Turton 2008, Toschkoff 2013)

2.10.1 Recubrimiento de sistemas osmóticos

El recubrimiento en sistemas osmóticos es de gran importancia ya que es una de las variables en las que radica el adecuado funcionamiento de una bomba osmótica bicompartimental (Saho, 2015). Los recubrimientos usados son semipermeables, es decir, permiten el libre paso del agua, pero impiden la salida de solutos (Maroni, 2013, Malaterre, 2009). El acetato de celulosa es uno de los

polímeros comúnmente usados para formar películas semipermeables, este polímero le dará una estructura rígida que se mantendrá a lo largo de la liberación del fármaco.

2.11 Agentes formadores de poros

Durante la liberación estos componentes de la película se solubilizan y permiten el libre acceso de agua dentro del sistema, estos agentes pueden ser orgánicos e inorgánicos, ejemplos de estos pueden ser sales de metales alcalinos como cloruro de sodio, bromuro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de potasio, fosfato de potasio, metales alcalinotérreos como cloruro de calcio, nitrato de calcio, etc., carbohidratos tales como sacarosa, glucosa, fructosa, manosa, lactosa, sorbitol, manitol, dioles, polioles, etc. (Sahoo, 2015)

2.12 Validación de métodos analíticos

La validación de un método analítico es el proceso por el cual se establece, mediante estudios de laboratorio, que las características de desempeño del método cumplen con los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas. (USP 1225). El objetivo de la validación es demostrar que el método es apto para cumplir con el propósito para el que fue diseñado (Guideline ICH Q2A 1995).

La USP 39 clasifica a los métodos analíticos para la validación en cuatro grupos, de acuerdo con la tabla 7

Tabla 7: Características de validación requeridas para los diferentes métodos analíticos. (USP 39, 1225)

Características de desempeño	Categoría I	Categoría II		Categoría III	Categoría IV
		Cuantitativas	Pruebas límite		
Exactitud	Si	Si	*	*	No
Precisión	Si	Si	No	Si	No
Especificidad	Si	Si	Si	*	Si
Límite de detección	No	No	Si	*	No
Límite de cuantificación	No	Si	No	*	No
Linealidad	Si	Si	No	*	No
Intervalo lineal	Si	Si	*	*	No

* Pueden ser requeridas de acuerdo con las características analíticas de la prueba.

La selección de parámetros a evaluar dependerá de la función que desempeña el método.

Los métodos categoría I son los destinados a cuantificación de componentes mayores, principio activo a granel, incluyendo conservadores y producto terminado.

Categoría II: Métodos analíticos para determinar impurezas de principio activo a granel, compuestos de degradación en producto terminado, en esta categoría se incluyen ensayos de cuantificación y pruebas límite.

Categoría III: Métodos analíticos para la determinación de características de desempeño. Por ejemplo, disolución, liberación del fármaco.

Categoría IV: Pruebas de identificación.

La terminología utilizada para los parámetros a evaluar suele denominarse de distintas formas de acuerdo con la fuente de consulta. Pero de manera general se pueden describir los conceptos principales como:

Exactitud: Es el grado de concordancia entre el valor aceptado, ya sea como un valor verdadero convencional, valor de referencia aceptado y el valor encontrado.

Precisión: Expresa el grado de concordancia entre una serie de mediciones obtenidas de un muestreo múltiple de la misma muestra homogénea bajo condiciones preestablecidas, puede ser considerada en tres niveles, repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad.

Especificidad: Es la capacidad de evaluar inequívocamente al analito en la presencia de componentes los cuales se puede esperar que estén presentes, generalmente incluye impurezas, productos de degradación, componentes de la matriz.

Límite de detección: Es la menor cantidad de analito que puede ser detectada pero no necesariamente cuantificada.

Límite de cuantificación: Menor cantidad de analito que puede ser determinada cuantitativamente con precisión y exactitud adecuada en una muestra.

Linealidad: Es la habilidad dentro de un rango para obtener los resultados de prueba, los cuales son directamente proporcionales a la concentración de analito en la muestra.

Intervalo lineal: es la amplitud entre los niveles superior e inferior del analito (incluidos estos niveles) que se demostró que se determinó con un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad, utilizando el método según se describe en el protocolo.

2.13 Perfiles de disolución

Los perfiles de disolución son una técnica que lleva a conocer el posible comportamiento de un medicamento en el organismo. La disolución de un fármaco es prerequisite para la absorción y respuesta clínica de la mayoría de los fármacos administrados por vía oral (Jung, 2012), por tanto, es una herramienta primordial para la caracterización del mismo. Los sistemas osmóticos bicompartimentales presentan una gran correlación *in vitro-in vivo* debido a que son sistemas poco susceptibles a las condiciones gastrointestinales, por tanto, esta prueba será de gran importancia para la caracterización de las formulaciones.

2.14 Fluido intestinal simulado

El pH de las regiones intestinales dentro del tracto gastrointestinal se ve modificado a lo largo del mismo, en la fracción inicial es más alto que el pH estomacal con la finalidad de neutralizar los fluidos estomacales por lo que en el duodeno hay un pH 6.5, yeyuno pH 6.8 e íleon pH 7.5 (Webster, 2017). El fluido intestinal simulado es una solución conformada por fosfato monobásico de potasio, hidróxido de sodio y pancreatina que alcanza pH de 7.5 ± 1 (FEUM, 2014), lo que lo hace un medio ideal para simular la fracción del íleon y encontrar las características adecuadas de liberación de sistemas osmóticos.

2.15 Tiempo de latencia, (Lag time)

Es el tiempo que transcurre desde la administración de la forma farmacéutica hasta la liberación del principio activo de la forma farmacéutica, es decir hasta alcanzar la concentración mínima eficaz (Fernández, 2015). En un enfoque tecnológico podemos describirlo como el punto en el que el fluido fisiológico ha entrado en contacto con la tableta y permitido que por acción capilar el medio penetre y facilite la desintegración y por ende el inicio de la liberación del principio activo (Markl, 2017). Estos periodos suelen modificarse debido a las características tecnológicas de las formas farmacéuticas, en el caso de las liberaciones retardadas, este efecto se ve incrementado de manera no deseada.

2.16 Modelado cinético

Los principales objetivos de una formulación de liberación controlada son lograr la liberación de fármacos aminorando reacciones adversas y efectos tóxicos, alcanzando el blanco terapéutico en un lugar específico durante tiempo prolongado, se pretende que durante éste periodo, la velocidad de liberación a partir de la forma farmacéutica sea constante. Para que esto se pueda lograr es importante conocer la dinámica de liberación que sigue la formulación planteada (Weiser, 2014).

Las formulaciones de bombas osmóticas presentan una correlación *in vitro-in vivo* bastante alta ya que este tipo de sistemas se ven poco afectados por las condiciones del medio en el que se liberan (Ni, Z., 2017). Esto permite que el modelado que se realice *in vitro* proporcione una idea muy próxima a su comportamiento *in vivo*.

Muchos fármacos son administrados en estado sólido y cuando entran en contacto con fluidos corporales inician una serie de procesos que termina en la disolución de los mismos (Siepmann, 2013). La caracterización de la liberación generalmente se adecua a distintos modelos matemáticos para entender mejor el proceso. Dentro de los modelos más comúnmente utilizados encontramos a los de orden cero, primer orden, Higuchi, Korsmeyer-Peppas y Hixson-Crowel.

2.16.1 Cinética de liberación de orden cero

Este modelo es el primero a considerar durante el modelado de un perfil de disolución, aplica generalmente para formas farmacéuticas que no se disgregan y liberan lenta y constantemente el principio activo (Cascone, 2017). Se considera que la velocidad es independiente a la concentración.

La tecnología de liberación de sistemas osmóticos utiliza la presión osmótica para controlar la permeación de agua y así la liberación de fármacos, la liberación de orden cero es la principal en estos sistemas (Peppas,2014; Costa,2001). Este sistema se caracteriza por la ecuación.8

$$Q_t = Q_0 + K_0t \quad \text{Ec.8}$$

Donde

Q_t = Cantidad de fármaco disuelto en el tiempo t

Q_0 = Cantidad inicial de fármaco en solución

K_0 = Constante de liberación de orden cero

2.16.2 Cinética de liberación de primer orden

Se utiliza para describir perfiles de disolución de fármacos solubles en agua liberados desde matrices porosas a partir de la siguiente ecuación. (Cascone,2017; Costa 2001).

$$\log Q_t = \log Q_0 + \frac{K_1t}{2.303} \quad \text{Ec. 9}$$

Donde

Q_t = Cantidad de fármaco disuelto en el tiempo t

Q_0 = Cantidad inicial de fármaco en solución

K_1 = Constante de liberación de primer orden

2.16.3 Modelo cinético de Korsmeyer-Peppas

Cuando se inició el desarrollo de sistemas hidrofílicos con la capacidad de formar poros durante la liberación, surgió la necesidad de plantear un modelo matemático que explicara estos fenómenos simultáneos, (Cascone, 2017), fue en 1983 que Korsmeyer-Peppas plantearon un modelo semiempírico que describe este fenómeno (Korsmeyer, 1983).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n \quad \text{Ec. 10}$$

Dónde

$\frac{M_t}{M_\infty}$ =Fracción del fármaco liberado

t= tiempo

n= Exponente de liberación.

a= Constante de incorporación de características estructurales y geométricas de la forma de dosificación del fármaco.

En 1985 Peppas uso el valor de n para caracterizar la difusión y de acuerdo con la tabla 8.

Tabla 8: Interpretación de los mecanismos de liberación difusional a partir de películas poliméricas. (Costa, 2001)

Exponente de liberación (n)	Mecanismo de transporte de fármaco	Tasa en función del tiempo
0.5	Difusion Fickiana	$t^{-0.5}$
$0.5 < n < 1.0$	Transporte anómalo	t^{n-1}
1.0	Transporte Caso II	Liberación de orden cero
Mayor a 1.0	Transporte super caso II	t^{n-1}

2.16. 4 Modelo cinético de Higuchi

Higuchi desarrolló un modelo teórico para estudiar la liberación de fármacos solubles y poco solubles en agua incorporados en matrices semisólidas o sólidas, la expresión matemática obtenida describe partículas de fármaco dispersas en una matriz uniforme que se comporta como medio de difusión.

$$f_t = Q = \sqrt{D(2C - C_s)C_s t} \quad \text{ec. 11}$$

Donde

Q= Cantidad de fármaco liberado por área

C= Concentración inicial de fármaco

C_s=Solubilidad del fármaco en la matriz

D= Difusividad de las moléculas de fármaco (Constante de difusión)

t= tiempo

El uso de modelos matemáticos empíricos o semiempíricos para la descripción del patrón de liberación de fármacos debe interpretarse cuidadosamente ya que la información que brindan es ajustada al modelo, es decir, en muchos casos bajo condiciones ideales. (Siepmann, 2011).

3.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso crónico o prolongado de medicamentos dificulta el apego al tratamiento por parte de los pacientes, causando serias afectaciones a su salud. Una alternativa para aminorar estos problemas son las formas farmacéuticas de liberación modificada ya que se ingieren con menor frecuencia y sostienen el efecto terapéutico durante periodos prolongados, evitando errores de medicación por omisión de dosis e incluso reducción de eventos adversos.

4.0 HIPÓTESIS

La selección de polímeros considerando su diferencia en peso molecular y la concentración que se usará en la capa de fármaco y de empuje, además del uso de una película de recubrimiento para formar una membrana semipermeable, así como la inclusión de Crospovidona a la formulación de un sistema osmótico bicompartimental permitirá obtener la disminución del tiempo de latencia (fase lag) y la liberación controlada del sistema osmótico que contiene Glipizida durante 24 horas.

5.0 OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

- Elaborar tabletas osmóticas bicompartimentales de Glipizida con una liberación controlada de 24 horas.

5.2 Objetivos particulares

- Realizar estudios de preformulación, temperatura de fusión, pérdida de peso por secado, propiedades reológicas, morfología y tamaño de partícula para caracterizar excipientes y principio activo.
- Evaluar incompatibilidades entre excipientes y principio activo mediante calorimetría diferencial de barrido.
- Desarrollar y validar el método analítico por espectrofotometría UV visible para cuantificar el fármaco durante los estudios de liberación *in vitro*.
- Determinar la capacidad de hinchamiento en agua de los polímeros Polyox® WSR N80, HPMC K100M, HPMC K4M y PVP-K90.
- Establecer las condiciones de trabajo adecuadas para el proceso de mezclado.
- Definir las presiones de compactación ideales para obtener tabletas con durezas que soporten el proceso de recubrimiento.
- Elaborar los comprimidos bicompartimentales en prensa hidráulica utilizando punzones cóncavos de 9 mm.

- Evaluar los parámetros físicos de dureza, friabilidad, diámetro, espesor y variación de peso de los núcleos fabricados.
- Realizar el recubrimiento de los comprimidos bicompartimentales con una membrana continua semipermeable al 10, 12 y 14 % de ganancia en peso.
- Evaluar el contenido y liberación del principio activo de las tabletas de Glipizida, mediante un perfil de disolución durante 24 horas y definir su cinética de liberación.

6.0 MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo se realizó en el Laboratorio de Farmacotecnia (N-110) ubicado en el Edificio N, Unidad Interdisciplinaria de Docencia Investigación y Servicio (UIDIS) de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco.

Tabla 9: Excipientes y reactivos utilizados para el desarrollo experimental

Material	Proveedor/ Lote
Acetona	Meyer/ TT0316145
Avicel PH 102	FMC/ P207818346
Cloruro de sodio	JT Baker 3624-01
Colorante amarillo 8	Meyer/ H0215068
Colorante azul 1	Peack Brand/ 260494
Colorante rojo 33	Drogueria cosmopolita/ 0013437246
Crospovidona (Kollidon CL-SF)	BASF/ 6615222400
Fosfato monobásico de potasio	Meyer/ M0618371
Hidróxido de sodio	Macron/ 0000099037
Hidroxipropilmetilcelulosa HPMC K4M	Colorcon/ WI23012N01
Hidroxipropilmetilcelulosa HPMC K100M	Lote 131826
Metanol	JT Baker / 9070-03
Opadry CA	Colorcon/ TS070851
Óxido de polietileno (POLYOX™ WSR N-80)	Colorcon/ 2F26555512
Povidona K90	BASF /66056188QO

Tabla 10: Equipos utilizados durante el desarrollo experimental

Equipo	Modelo
Balanza digital	Mettler Toledo, mod. AB204-5/TAC
Bomba peristáltica	Watson Marlow, mod. Sci 323
Disolutor	Hanson Research 72L
Durómetro	Pharma Alliance Group Modelo: PAH01
Espectrofotómetro UV-Vis	Varían, Cary 50
Fragilizador	TEMSA Modelo: JTR- 04
Pistola de aspersión	BINKS, mod.460
Prensa hidráulica	Carver, mod.3912
Taladro mecánico	Pros Kit IPK-500
Termómetro infrarrojo	Oakton, mod InfraPro
Vernier digital	VWR Sttainless hardened

6.1 Caracterización de principio activo (Glipizida)

6.1.2 Pérdida de peso por secado

Se realizó acorde al MGA 0671 de la FEUM 11 edición y se siguieron especificaciones de USP 29 método 731. Se colocaron aproximadamente 2 gramos de la muestra en un pesafiltro a peso constante y previamente secado durante 30 minutos, la muestra se sometió a la prueba durante 3 horas a 100°C, el resultado de pérdida de peso acorde a especificaciones no debe ser mayor a 1%.

6.1.3 Punto de fusión

Se realizó en un aparato para punto de fusión Buchi M-565. La muestra pulverizada se empacó en un capilar hasta alcanzar 4 mm de altura del polvo compactado, se colocó la muestra en el equipo y se evaluó de manera automática el punto de fusión, las mediciones se realizaron por triplicado.

6.1.4 Morfología de la partícula

Se realizó mediante microscopia óptica, utilizando un microscopio binocular Ve-Lab. Se pesaron aproximadamente 100 mg de la muestra y se suspendieron en 1 mL de un vehículo inerte (aceite mineral). Se realizó la suspensión de la muestra en el aceite agitando durante 1 minuto en un vortex. Con la ayuda de una pipeta se colocó una gota de la muestra sobre el portaobjetos y se observó, para la descripción de la morfología se siguió el método general de análisis 0566 de la FEUM 11^a ed. Se utilizaron los descriptores morfológicos citados en el método.

6.1.5 Distribución de tamaño de partícula

a) Microscopía óptica

Se utilizó la suspensión preparada para morfología de partícula y auxiliándose del microscopio binocular Ve-Lab y el software VE-MC3, se estableció la longitud como la dimensión a medir, se tomó la longitud de 500 partículas y se ajustó a los modelos matemáticos de distribución de Weibull y Probit para conocer la distribución del tamaño de partícula y el grado de dispersión.

b) Distribución de tamaño de partícula por difracción láser

Se realizó en un equipo Horiba LA-950 Laser Particle Size Analyzer, utilizando la celda de líquidos.

6.1.6 Identidad por espectrofotometría infrarroja

El espectro fue hecho en un FTIR (Brucker Tensor 27) por reflectancia atenuada ATR y se comparó con los reportados bibliográficamente ubicando picos característicos.

6.1.7 Identidad por espectrofotometría ultravioleta

Se preparó en una solución de 20 µg/mL en metanol, utilizando un espectrofotómetro UV/visible Varian Cary® 50 y se realizó un barrido de 200 a 400 nm.

6.2 Caracterización de excipientes

6.2.1 Compatibilidad fármaco excipiente por calorimetría diferencial de barrido (CDB)

Con la finalidad de determinar las posibles incompatibilidades entre el fármaco y los excipientes propuestos se realizó el análisis térmico mediante calorimetría diferencial de barrido usando un equipo TGA 4000 Thermogravimetric Analyzer. En un intervalo de temperatura de 25 °C a 250°C, con una tasa de calentamiento de 10°C/minuto. Se analizaron los excipientes y el principio activo de manera

individual y mezclas en relación 1:1 del fármaco con los distintos excipientes. Si no existía cambio entre las propiedades físicas individuales comparando con las mezclas se consideró que no existían incompatibilidades.

6.2.2 Hinchamiento de polímeros

Se elaboraron 6 tabletas con cada uno de los polímeros de prueba, (PVP K90, Polyox WSR N80, HPMC K100M y HPMC K4M) con un peso de 300 mg en una prensa hidráulica usando punzones de 10 mm a una presión de compactación de 500 psi durante 5 segundos. Las tabletas se colocaron en una caja Petri con el volumen de agua suficiente para que se cubrieran totalmente, durante las primeras 5 horas se tomó el peso de cada tableta, se les evaluó diámetro y espesor los cuales se midieron con un vernier al inicio y durante cada intervalo de prueba y peso, secando cuidadosamente el exceso de agua antes de realizar la evaluación, posteriormente se evaluaron a las 12 y 24 horas. Se reportó el porcentaje de hinchamiento referente al peso obtenido durante la prueba y con esta información se seleccionó el polímero adecuado para cada capa.

6.2.3 Pruebas reológicas

6.2.3.1 Velocidad de flujo y ángulo de reposo

Se siguió el procedimiento descrito en la FEUM 11^a edición MGA 1061 determinación de velocidad de flujo y ángulo de reposo, las pruebas se desarrollaron de manera simultánea utilizando un embudo de vidrio el cual poseía un vástago con un diámetro interno de 15.5 mm. El borde inferior del embudo se colocó una distancia de 12.5 cm con respecto a la superficie de prueba, se pesaron 25 g de muestra de cada polvo y se tomó el tiempo necesario para que saliera el contenido total del polvo, de ser necesario (si no había flujo) se forzaba la salida del mismo y se reportaba como flujo forzado, la determinación se ejecutó por triplicado para cada muestra, para la determinación del ángulo de reposo se

midió la altura del lecho del polvo sobre la superficie y el diámetro de la base del cono del lecho del polvo, con esta información se calculó el ángulo de reposo.

6.2.3.2 Densidad aparente y compactada del polvo

Todos los excipientes se sometieron a pruebas de densidad aparente y compactada, se colocó en una probeta de 100 mL entre 20-25 g del polvo, se acopló a un sedimentador de polvos y se aplicó un golpeteo constante hasta alcanzar volumen constante, o no mayor al 2% entre cada evaluación. Con esta información se calculó índice de compresibilidad y Hausner.

6.3 Evaluación del proceso de mezclado

Para encontrar el tiempo adecuado de mezclado, se efectuó el proceso usando una de las formulaciones propuestas para la capa de fármaco, se utilizó un mezclador de pantalón convencional de 500 mL a 10 rpm, se tomaron muestras de 200 mg (peso de la capa de fármaco) cada 2 minutos durante 14 minutos.

6.4 Validación del método analítico

Se efectuaron las pruebas de exactitud, precisión, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad.

La prueba de exactitud se realizó utilizando una solución estándar de 50 µg/mL de Glipizida en metanol, se ejecutaron las diluciones necesarias para alcanzar las concentraciones de 1, 17 y 33 µg/mL de Glipizida y se llevó a volumen final con fluido intestinal simulado sin pancreatina, la prueba se realizó por triplicado, se leyó en el espectrofotómetro a 275 nm.

Para determinar la precisión se siguió el mismo procedimiento que en la prueba de exactitud, pero se realizó en 2 días y con 2 analistas.

La linealidad se llevó a cabo con una curva de Glipizida en fluido intestinal simulado de concentraciones 1, 9, 17, 25 y 33 $\mu\text{g/mL}$, con los datos obtenidos se realizaron los cálculos para el límite de detección y de cuantificación.

6.5 Proceso de fabricación de los núcleos

Habiendo definido el tiempo adecuado de mezclado se procedió a realizar la mezcla de la capa de fármaco y la capa de empuje durante 10 minutos.

6.5.1 Elaboración de la capa de fármaco

Siguiendo las formulaciones de trabajo se procedió a pesar de manera individual todos los excipientes y principio activo, se incorporaron en un recipiente de 100 mL y se introdujeron así en el mezclador de pantalón, cada capa tenía un peso de 30 g.

6.5.2 Elaboración de la capa de empuje

Para lograr distinguir entre la capa de fármaco y empuje se integró un colorante a la capa de empuje, este procedimiento consistió en integrar el colorante en el osmógeno, (NaCl), de la siguiente forma:

Se colocó en una caja Petri una mezcla 29:1 de NaCl y colorante, se adicionaron 5 mL de agua y se colocó en un horno de secado Felisa[®] a 50 °C, durante 2 horas, cada media hora se movió la mezcla con una espátula para asegurar un secado homogéneo, pasado el tiempo total de secado se pulverizó en un mortero. Esta mezcla fue usada al 30% dentro de la capa de empuje.

Para el mezclado final de la misma se pesaron individualmente los excipientes de acuerdo con la formulación, el tamaño de cada lote de la capa fue de 30 g y se colocaron en un recipiente de 100 mL, se introdujo en el mezclador de pantalón y se sometió a mezclado durante 10 minutos a 10 rpm.

6.5.3 Presión de compactación

Se elaboraron 3 lotes de una formulación base, cada uno se trabajó con diferentes presiones acorde a la siguiente tabla:

Tabla 11: Presiones de compactación para la fabricación de los núcleos

Lote	Presión de precompresión (psi)	Presión de compresión (psi)
1	250	250
2	250	500
3	125	250

Bajo estas condiciones se procedió a pesar de manera individual la capa de fármaco y la capa de empuje de 10 tabletas, se utilizó un punzón cóncavo de 9 mm, en una matriz del mismo diámetro se colocó primero la capa de fármaco y se sometió a la presión de precompresión durante 5 segundos, inmediatamente se adicionó la capa de empuje y se aplicó la presión de compactación, se siguieron las presiones indicadas en la tabla, a los núcleos terminados se les realizaron pruebas físicas de diámetro, espesor, peso y dureza, con el análisis de esta información se seleccionaron las condiciones de trabajo adecuadas.

6.5.4 Fabricación de núcleos

Habiendo definido las condiciones de trabajo se elaboraron los núcleos bicapa, usando presiones de precompresión de 250 psi y de compresión de 250 psi durante 5 segundos, se trabajó en una prensa hidráulica Carver modelo 3912, usando un juego de punzones cóncavos de 9 mm.

6.6 Control de calidad de los núcleos

Se realizaron las pruebas de friabilidad acorde al MGA 1041, se utilizó un fragilizador Temsa, modelo JTR-04, se pesaron aproximadamente 6.5 g de tabletas libres de polvo, se colocaron dentro del tambor del equipo, se ajustó a 25 rpm y la prueba se realizó durante 4 minutos, se retiraron las tabletas y se limpiaron, se pesaron y se calculó el porcentaje de pérdida de peso después del procedimiento.

Resistencia a la ruptura (dureza), Para realizar la evaluación se utilizó un durómetro Pharma Alliance Group Modelo PAH 01 y se siguió la metodología citada en el MGA 1051 de la FEUM 11^a ed., se usaron 5 comprimidos, se colocaron de manera individual entre las dos platinas y se aplicó fuerza hasta la ruptura de la tableta, se calculó y reportó la dureza promedio.

6.7 Recubrimiento

Para el recubrimiento se utilizó el producto Opadry CA®, el cual está compuesto a base del polímero acetato de celulosa. Se preparó, bajo las siguientes condiciones: al 7% de contenido en sólidos, utilizando como disolvente una mezcla de acetona: agua, 95:5, el recubrimiento se realizó usando un bombo convencional de 13 L acoplado a un motor Erweka AR 402, a 20 rpm, el control de temperatura se realizó con un secador Wev pharma mantto en un intervalo de trabajo de 25 a 27 °C, para la alimentación de la dispersión de recubrimiento se usó una bomba peristáltica Watson Marlow sciQ 323 y una pistola Binks, mod.460 de una boquilla.

6.8 Resistencia del recubrimiento

Una vez que se realizó el recubrimiento se probó la efectividad del mismo, se tomaron por triplicado cada una de las formulaciones iniciales a los distintos aumentos en peso, se colocaron en una caja Petri, se realizaron observaciones cada hora corroborando la integridad del núcleo.

6.9 Perfil de liberación

El perfil de liberación se planteó acorde a especificaciones de USP dado que en referencias nacionales no existen tabletas del principio activo. Se adecuó acorde a un sistema de liberación convencional de Glipizida. Al tratarse de un sistema osmótico se hizo uso de un aditamento adicional, sinker (figura 11), descrito en el método 711 de USP, con la finalidad de evitar la movilidad de la tableta pero permitiendo la liberación del fármaco de la misma. El medio de disolución utilizado fue fluido intestinal simulado (FIS) sin pancreatina. Para preparar la solución se utilizaron 6.8g de KH_2PO_4 , se disolvieron en 250 mL de agua, se mezclaron y agregaron 190 mL de solución de NaOH 0.2N y 400 mL de H_2O , la solución resultante se ajustó a un pH de 7.5 ± 0.1 con solución de NaOH 0.2N.

Se utilizaron 900 mL de FIS, la disolución se llevó a cabo utilizando el aparato 2 descrito en farmacopea y sinkers, en la figura 11 se muestran las características de éste.

Se tomaron muestras a los 15, 30, 45, 60 minutos y durante cada hora hasta las 12 horas y a las 24 horas.

Las muestras tomadas fueron de 3 mL y se filtraron con filtros hidrofílicos de acetato de celulosa de $0.45 \mu\text{m}$, se repuso volumen y la temperatura se mantuvo a $37 \pm 2^\circ\text{C}$ durante todo el proceso.

Las lecturas se realizaron en el espectrofotómetro a 275 nm.

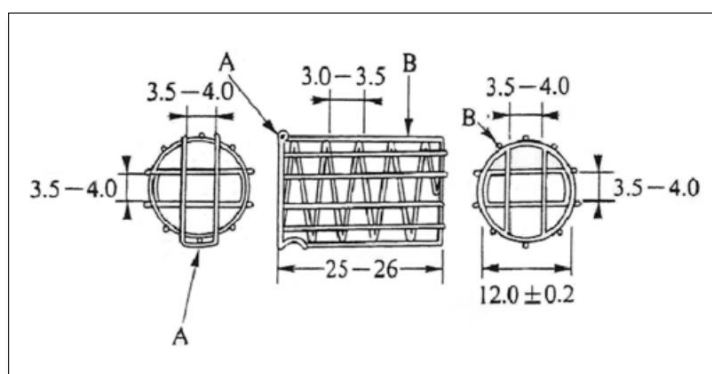


Figura 11: Estructura de un sinker y sus dimensiones convencionales en mm.

7.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1 Caracterización de la Glipizida, principio activo

7.1.2 Pérdida de peso por secado

Los datos de trabajo y el resultado obtenido se muestran en la tabla 12

Tabla 12: Resultados obtenidos de las prueba de pérdida de peso por secado de una muestra de Glipizida.USP

Peso inicial	Peso final	Peso perdido	% Perdido	Especificación de acuerdo a USP 39
1.0083 g	1.0080 g	2.8×10^{-4} g	0.0028 %	No más del 1%

Los resultados alcanzados son acordes con los requisitos solicitados por la USP 39, por lo que se considera que la muestra cumple con la prueba. Es importante destacar que los parámetros de humedad son fundamentales para asegurar que el fármaco se encuentra almacenado en las condiciones adecuadas y evitará posteriores conflictos por degradación o incompatibilidad.

7.1.3 Morfología de la partícula

La información recopilada de la prueba indica que la Glipizida es una partícula fina, en forma de aguja, de ancho y espesor similares, de bordes fragmentados de superficie irregular como se puede observar en la figura 12. Esta morfología corresponde a la reportada para Glipizida (Singh, 2014).



Figura 12: Fotografía por microscopía óptica con un aumento de 40x de una suspensión de Glipizida en glicerina.

7.1.4 Distribución de tamaño de partícula por microscopía óptica y por difracción de rayo láser.

Microscopía óptica

En este método se realizó el ajuste al modelo Probit. En la figura 13 se muestran los resultados obtenidos para el ajuste a este modelo.

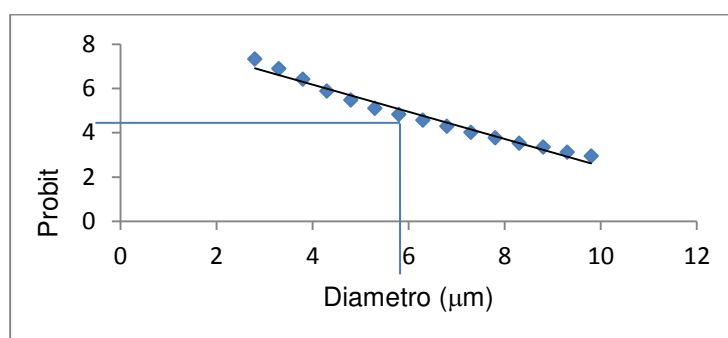


Figura 13: Representación del diámetro de las partículas de Glipizida ajustada al modelo probit.

De la ecuación obtenida (ec 15), podemos calcular el diámetro medio de las partículas, el $D_{50} = 5.91 \mu\text{m}$.

$$y = -0.6121x + 8.6205 \text{ Ec. 15}$$

Para poder tener información completa se realizó un método de medición indirecta, difracción de rayo láser.

Determinación de tamaño de partícula por difracción de rayo láser.

Este método es una medición indirecta del diámetro de las partículas, los resultados obtenidos se muestran en la figura 14.

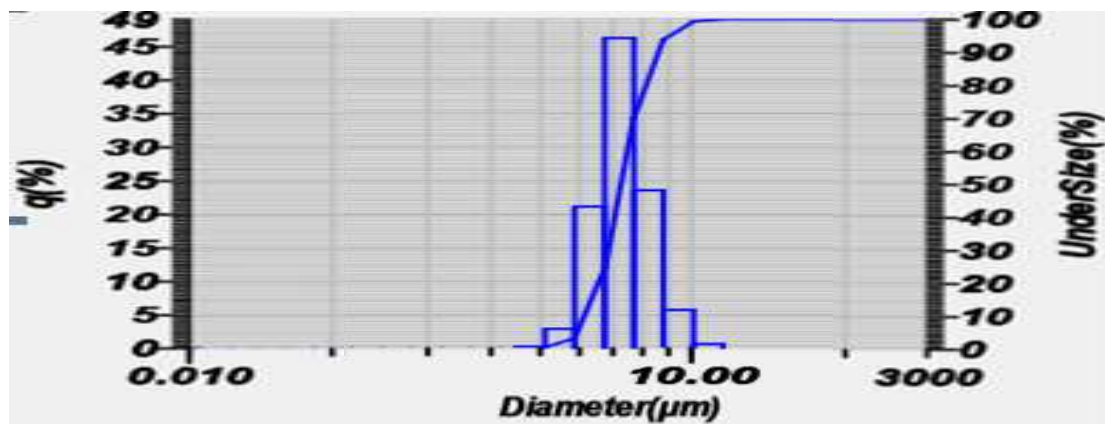


Figura 14: Distribución de tamaño de partícula determinada por difracción laser en una suspensión de Glipizida en aceite mineral.

La figura 14 corresponde a los resultados arrojados por el equipo de difracción de rayo láser (Horiba) para el análisis de distribución de tamaño de partícula, como podemos observar el histograma indica que existe una población unimodal en la distribución del diámetro de partícula, además que el intervalo del diámetro es muy reducido en la Tabla 13 se muestran los diámetros reportados por el equipo y el σD calculado con la Ec.7.

Tabla 13 : Diámetros reportados por el equipo Horiba para la distribución de tamaño de partícula de Glipizida.

D 10 (μm)	D 50 (μm)	D 90 (μm)	σD	Tamaño promedio	Desviación estándar	Coefficiente de variación
6.14	7.25	8.63	0.34	7.34	0.93	12.65

Se considera que el diámetro promedio obtenido por microscopía óptica y difracción laser presenta diferencias en los resultados obtenidos, esto es por los parámetros operacionales de cada prueba, esto no reduce la veracidad de ambos resultados, pero para fines prácticos consideraremos los resultados de difracción de rayo láser. Es importante destacar que el grado de dispersión de la muestra es muy estrecho y lo corroboramos con la figura 14 y con los valores de σD .

7.1.6 Determinación del punto de fusión de la Glipizida

El punto de fusión es un indicativo de la pureza de la muestra, es importante que este valor coincida con los reportados bibliográficamente de 210-213 °C (Singh, 2014) y este es el caso de los resultados obtenidos. La muestra fue evaluada por triplicado obteniendo los siguientes resultados: 210.6 °C, 211.8 °C y 211.6 °C, con valor promedio de 211.3°C y una desviación estándar de 0.6.

7.1.7 Identidad por espectrofotometría infrarroja de la Glipizida

La caracterización por IR sigue siendo considerada una de las mejores pruebas para la identidad de moléculas ya que evidencia grupos funcionales importantes dentro de la misma, cuando existen bancos de datos con parámetros comparativos se puede considerar que la información obtenida es válida.

En el caso de la Glipizida se encuentran los siguientes intervalos de los principales grupos funcionales. Tabla 14 (Khairnar 2016).

Tabla 14: Picos característicos reportados para la identidad de Glipizida por IR

Picos estándar (cm ⁻¹)	Enlace o grupo funcional al que corresponden	Resultado observado
910-665	N-H (Amina)	884
910-665	C-H fuera de plano	840
1320-1000	O=S=O	1035
1700-1400	C=N (Aromáticos)	1372
1700-1400	C=O (Aldehídos)	1485

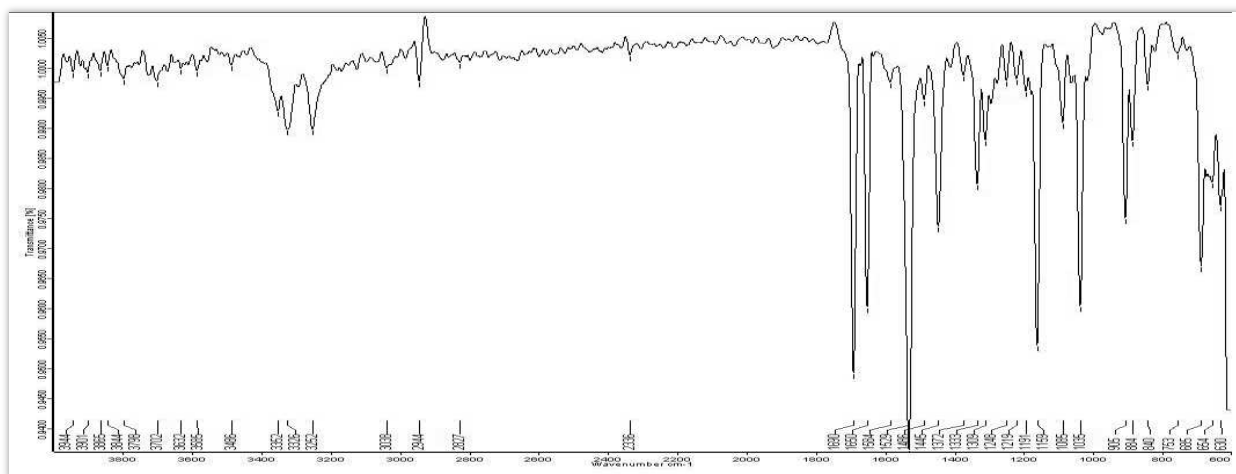


Figura 15: Espectro de IR para la identidad de Glipizida

7.1.8 Identidad por UV de la Glipizida

El espectro obtenido se muestra en la figura 16, la cual denota el patrón característico y el máximo de absorción encontrado y reportado en 275 nm. (Basavaiah, 2013).

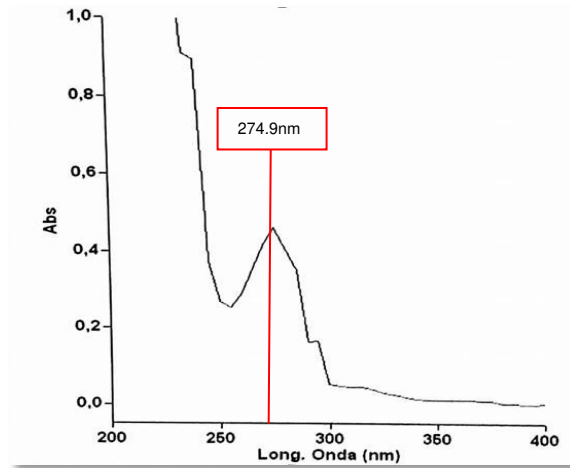


Figura 16: Espectro de absorción de Glipizida por espectrofotometría UV. Solución en metanol de 20 μ g/mL mostrando una λ máxima de 274.9nm

7.1.9 Compatibilidad fármaco excipientes por calorimetría diferencial de barrido

Para lograr identificar posibles incompatibilidades se analizaron mezclas 1:1 del principio activo entre los excipientes propuestos para la formulación (Lever, 2014)

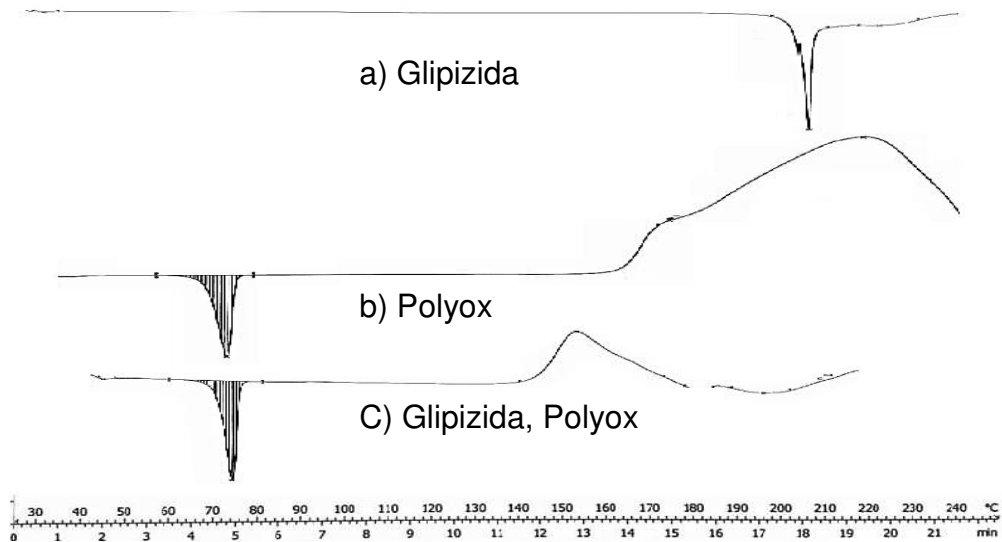


Figura 17: Termograma de DSC a) Glipizida, b) Polyox WSR N80 y una mezcla 1:1 de c) Polyox WSR N80 y Glipizida

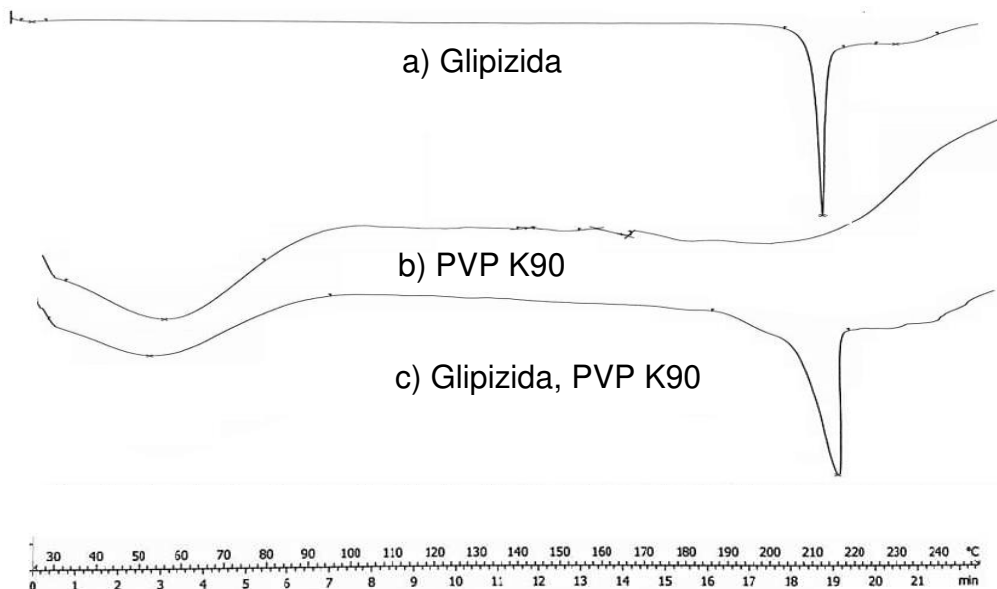


Figura 18: Termograma de DSC a) Glipizida, b) PVP K90 y una mezcla 1:1 de c) Glipizida y PVP K90.

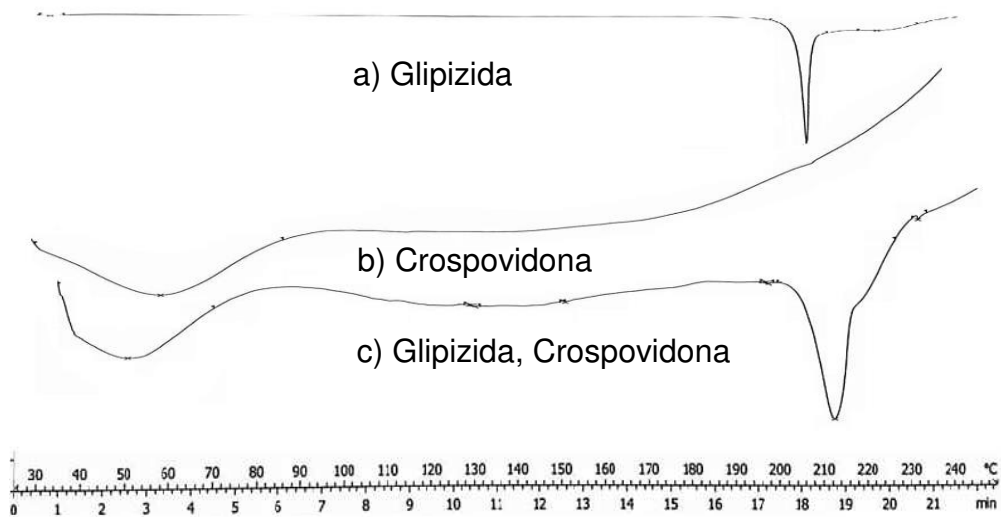


Figura 19: Termograma de DSC a) Glipizida, b) Crospovidona y una mezcla 1:1 de c)Glipizida y Crospovidona.

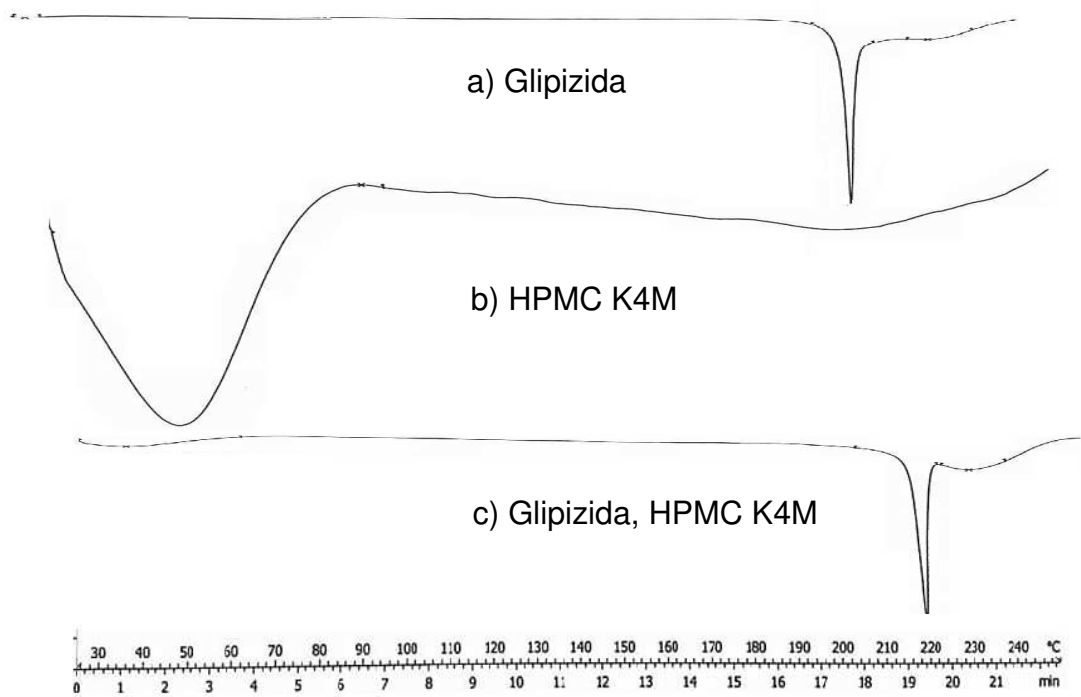


Figura 20: Termograma de DSC a) Glipizida, b) HPMC K4M y una mezcla 1:1 de c)Glipizida y HPMC K4M.

En las figuras 17, 18, 19 y 20 se puede observar el análisis realizado para la incompatibilidad fármaco excipiente en donde la Glipizida exhibe una transición térmica (punto de fusión) en 213°C, misma que tomaremos como referente para destacar alguna incompatibilidad. (Patel, 2015)

En la figura 17 se observa el pico característico de la Glipizida, seguido por el termograma del Polyox con un pico exotérmico a los 226.61°C, y uno endotérmico correspondiente al punto de fusión a los 69 °C. En la mezcla se logra observar el pico característico de punto de fusión del Polyox ® pero el pico de fusión de Glipizida se observa difuso, esto se puede deber a que en esta misma zona se encuentra un pico exotérmico del Polyox® lo que provoca que se pierda visualmente la Glipizida. (Verma, 2005), (Singh, 2015)

Para la figura 18, en la mezcla Glipizida PVP se observa un ligero cambio del pico de la Glipizida, este cambio es atribuible a la mezcla, ya que la Glipizida no se encuentra pura por lo que cambia el punto de fusión característico, aunque el patrón para fármaco y excipiente es similar a los termogramas exhibidos en individual, por lo que se considera no existen incompatibilidades.

La figura 19 para Crospovidona tiene una situación similar, un ligero ensanchamiento del pico del principio activo, atribuible también al cambio de la pureza del principio activo por la mezcla con el excipiente.

Para la figura 20 se encontró la mezcla HPMC Glipizida, el termograma para HPMC presenta un pico endotérmico ancho en 95 °C, mismos que se observa muy difuso y pequeño en la mezcla de HPMC/ Glipizida. (Verma, 2015)

7.2 Hinchamiento de polímeros

Como parte fundamental de un sistema osmótico se encuentran los polímeros hinchables, los cuales forman parte de la capa de fármaco y de la de empuje. En la capa de empuje su función es primordial, ya que es el encargado de expulsar al fármaco fuera del sistema. En la capa de fármaco se encuentra en menor cantidad y no necesariamente con la misma fuerza de empuje, ya que en esta la finalidad de la incorporación será para generar una fuerza que amortigüe la velocidad de salida del fármaco y genere que se suspenda, por tanto, la viscosidad requerida

no será tan grande como en la capa de empuje. Para incluir en las formulaciones se propusieron los polímeros HPMC K100M, HPMC K4M, Polyox WSR® N80, los resultados de la evaluación se muestran en la figura 21.

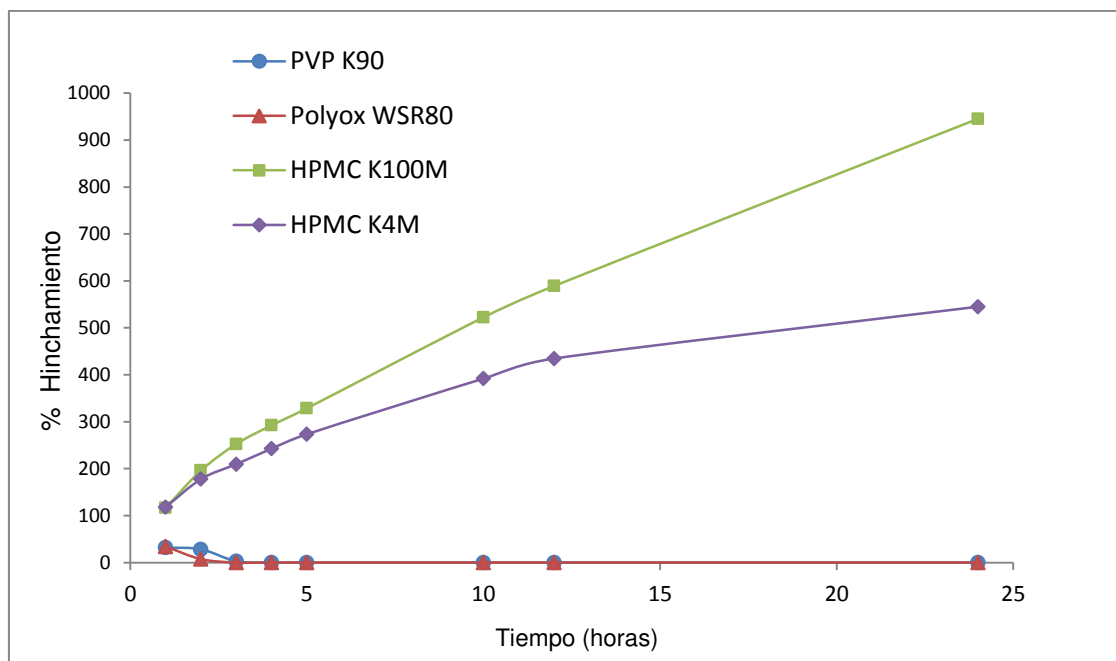


Figura 21: Porcentaje de hinchamiento de tabletas de 300mg de polímeros HPMC K100M, HPMC K4M, Polyox WSR® N80 y PVP K90, en agua durante 24 horas.

Como se muestra en la figura 21 dadas las características de cada polímero se observa como el Polyox WSR® N80 y el PVP K90 se disuelven durante las dos primeras horas de prueba, y aunque la integridad de la tableta se pierde, estos forman una solución viscosa, lo que los hace ideales para ser incorporados dentro de la capa de fármaco, por otra parte el HPMC K100M presenta un incremento de 9 veces su peso inicial, lo que lo hace ideal para ser utilizado como polímero de empuje dentro de la capa del mismo nombre. El HPMC K4M tiene una menor fuerza de hinchamiento ya que sólo incrementa 5 veces su tamaño inicial, con este resultado se decidió hacer uso de él para generar la fuerza de oposición a la capa de empuje dentro de la capa de fármaco y que de manera simultánea con el Polyox® WSR N80 y el PVP K90 puedan generar la suspensión del fármaco en la capa. (Baumgartner, 2002)

7.3 Pruebas reológicas para excipientes

Para llevar a cabo el proceso de fabricación de una forma farmacéutica sólida es importante conocer las características de flujo de los excipientes que se utilizarán, estos datos son importantes ya que en muchas de las operaciones unitarias a las cuales se someterán implican características adecuadas de flujo; de no poseerlas se hará uso de excipientes que ayuden a mejorar estas características. (Al-Hashemi, 2018)

Se evaluaron las características de flujo de cada uno de los excipientes que forman parte de la formulación. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 15

Tabla 15: Características reológicas de los excipientes integrados en la formulación de los sistemas osmóticos de Glipizida.

Muestra	Índice de compresibilidad	Índice de Hausner	Velocidad de flujo g/s	Ángulo de reposo	Interpretación del flujo
Kollidon CL-SF	30.14	1.43	0.52*	-----	Pobre
Polyox WSR N80	14.71	1.17	6.98	4.25	Bueno
PVP K90	17.29	1.21	7.14	19.13	Aceptable
HPMC K4M	24.77	1.33	2.63	28.99	Aceptable
HPMC K100M	27.78	1.38	0.69	32.19	Pobre

* = Flujo forzado

--- = No se pudo determinar

Tras procesar los datos se obtuvieron los índices de compresibilidad, Hausner, velocidad de flujo y el ángulo de reposo para cada uno de los excipientes. En el caso de la Crospovidona (Kollidon CL- SF) el ángulo de reposo y la velocidad de flujo no pudieron ser evaluadas adecuadamente ya que este polvo tiende a

aglomerarse y el flujo fue forzado, lo que nos indica que el flujo de este polvo es pobre, igual que el HPMC K100M, aunque a diferencia de la Crospovidona a este si se le pudieron realizar todas las pruebas propuestas. El PVP K90 y el HPMC K4M tienen propiedades de flujo aceptables, este parámetro indica que se puede hacer uso de ellos sin problemas durante el proceso de fabricación y finalmente el HPMC K100M tiene un buen flujo.

7.4 Evaluación del proceso de mezclado

El mezclado es una operación unitaria crítica ya que de ella dependerá la uniformidad del contenido de las tabletas, por tanto, el definir las condiciones adecuadas para este proceso es primordial en la obtención de resultados homogéneos y reproducibles. La evaluación de esta operación unitaria se muestra en la figura 22, donde se observa la concentración porcentual de Glipizida encontrada en muestras del mezclado tomadas cada 2 minutos durante 14 minutos, las barras de error corresponden al error estándar entre las dos muestras procesadas.

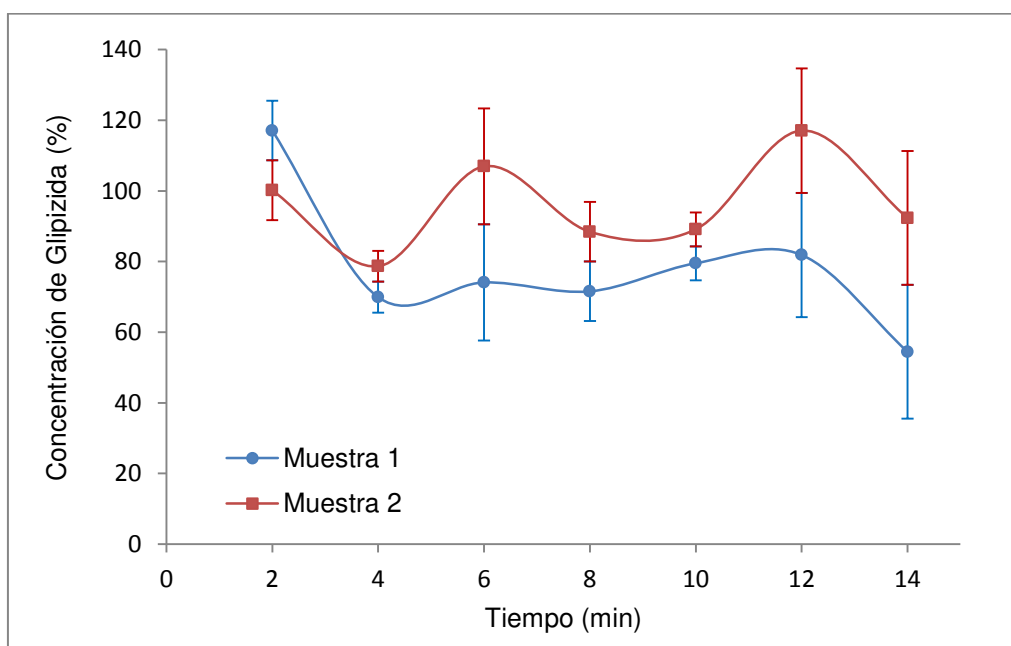


Figura 22: Proceso de mezclado de Glipizida en un mezclador de pantalón de 500 mL

Como se observa en la figura 22, el mezclado es un proceso sumamente irregular ya que implica varios procesos dentro del mismo y dependerá del mecanismo bajo el cual se lleve a cabo, es por eso que para decidir el tiempo ideal del mezclado bajo las condiciones de operación establecidas se optó por tomar el tiempo que mostró un menor error estándar. El tiempo adecuado de mezclado es de 10 minutos.

7.5 Validación del método analítico para la cuantificación de Glipizida

Linealidad del método espectrofotométrico

En la figura 23 se pueden observar las curvas de calibración espectrofotométricas correspondientes a la prueba de linealidad, donde se obtuvo un R^2 promedio de 0.9999 y acorde a estos resultados el método se considera lineal y el intervalo de concentraciones evaluado se considera adecuado de 1 a 33 $\mu\text{g/mL}$

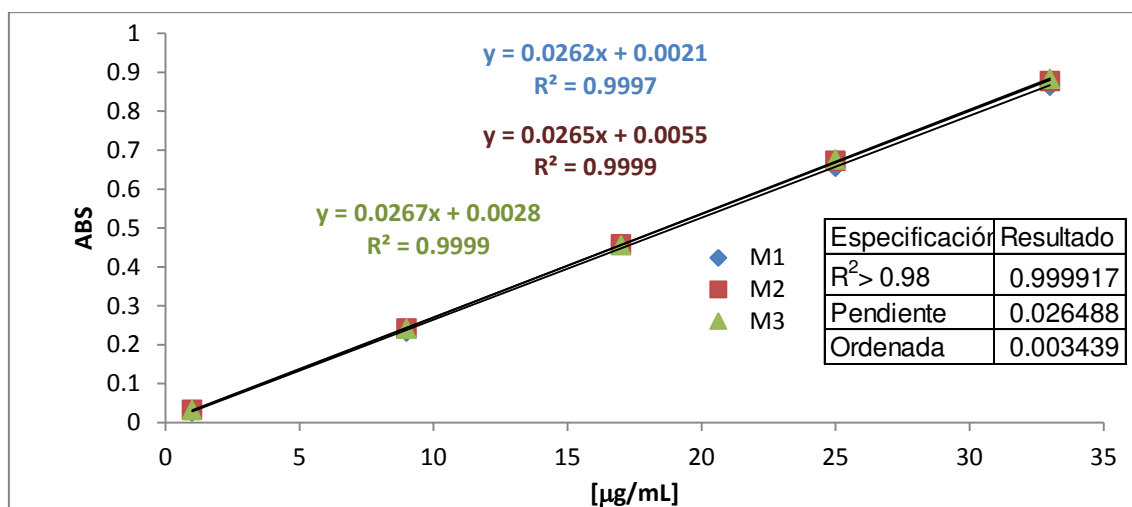


Figura 23: Curva de calibración para la evaluación de la linealidad del método espectrofotométrico para Glipizida. .

Tabla 16: Parámetros evaluados para la validación del método analítico por espectrofotometría UV/Visible para la cuantificación de Glipizida

Parámetro	Criterio de aceptación	Resultado
Intervalo lineal	Comportamiento lineal en la gráfica de concentraciones y respuesta analítica	1 a 33 µg/mL
Intervalo de trabajo	$R \geq 0.99$	R= 0.99
Límite de detección	$LD = \frac{3.3 \times DS}{m}$	0.76 µg/mL
Límite de cuantificación	$LC = \frac{10 \times DS}{m}$	2.31 µg/mL
Exactitud	$-2.306 < T \text{ calculada} < 2.306$, CV < 2%	T calculada=1.19 CV= 1.3%
Precisión	%DER < 2	%DER=0.61

7.6 Efecto de la presión de compactación en la dureza de los núcleos

Al tratarse de comprimidos bicapa se optó por realizar cambios en las presiones de precompresión y compresión para evaluar el impacto que ambas tendrían en la dureza final de la tableta, como se puede observar en la figura 24, es la presión de compresión en la última etapa la que determina la dureza final de los núcleos, por lo que se optó por seleccionar las condiciones de 250, 250 psi.

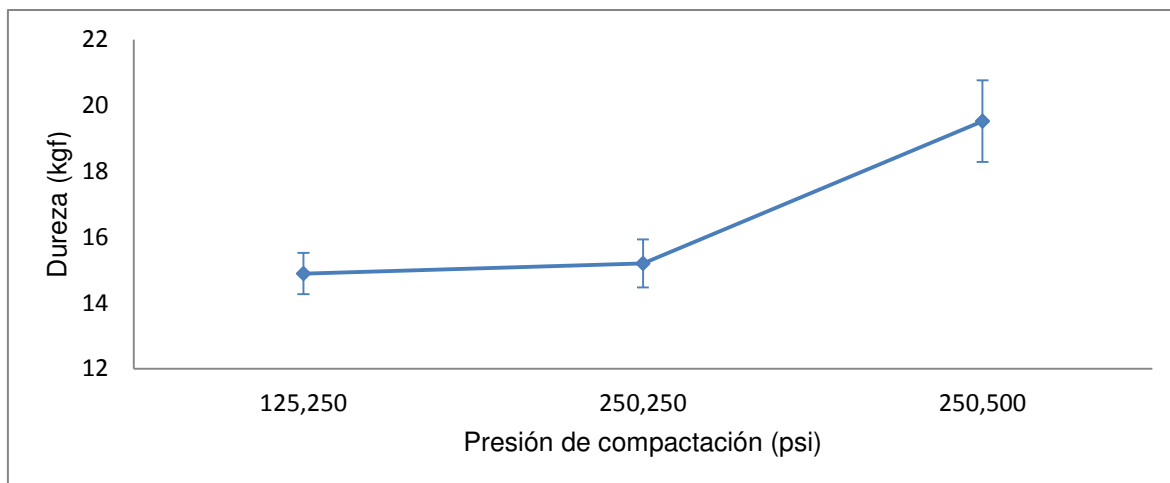


Figura 24: Presiones de precompresión y compresión de las tabletas osmóticas de Glipizida

7.7 Control de calidad de los núcleos de Glipizida

Habiendo definido las condiciones de trabajo y las características buscadas de los núcleos a recubrir, se fabricaron y evaluaron lotes en distintas etapas acorde a estos objetivos, a continuación se muestran los resultados de los parámetros evaluados para cada sistema planteado.

Tabla 17: Resultados de las pruebas físicas realizadas a las formulaciones FD01, FD02, FD03 y FD04 n=20 tabletas

Formulación Definitiva																			
FD01					FD02					FD03					FD04				
Tableta	Diámetro	Espesor	Peso	Dureza	Tableta	Diámetro	Espesor	Peso	Dureza	Tableta	Diámetro	Espesor	Peso	Dureza	Tableta	Diámetro	Espesor	Peso	Dureza
X	9.08	4.81	305	17.3	X	9.04	4.79	303	15.2	X	9.03	4.79	308	15.9	X	9.02	4.81	310	21
DE	0.04	0.05	1.67	1.08	DE	0.02	0.02	1.13	0.72	DE	0.03	0.03	1.28	1.04	DE	0.02	0.03	1.63	1.57
CV	0.45	1.02	0.55	6.24	CV	0.17	0.41	0.37	4.76	CV	0.37	0.59	0.41	6.54	CV	0.25	0.56	0.52	7.49

Los núcleos cumplen con los parámetros establecidos para las pruebas físicas, por lo que se considera tendrán un buen desempeño en su manipulación y procesos posteriores (recubrimiento).

7.8 Perfiles de liberación de Glipizida

Las formulaciones que se propusieron inicialmente (etapa 1) se muestran en la Tabla 18, se destaca el uso de Crospovidona a distintas concentraciones, dicha variación es con el objetivo de observar una disminución de la fase lag durante la liberación. La formulación expresa los excipientes utilizados en capa de fármaco y capa de empuje.

Tabla 18: Formulaciones iniciales de un sistema osmótico bicompartimental de Glipizida.

Capa de Fármaco 200 mg				
Materia prima	FI01	FI02	FI03	FI04
Composición porcentual				
Glipizida	10	10	10	10
NaCl	2	2	2	2
Polyox WSR-N80	40.5	38	31.75	25.5
PVP K90	40.5	40.5	40.5	40.5
HPMC K4M	7	7	7	7
Crospovidona	0	2.5	8.75	15
Total	100	100	100	100
Capa de Empuje 100 mg				
HPMC K100M	70	70	70	70
NaCl	29	29	29	29
Colorante	1	1	1	1

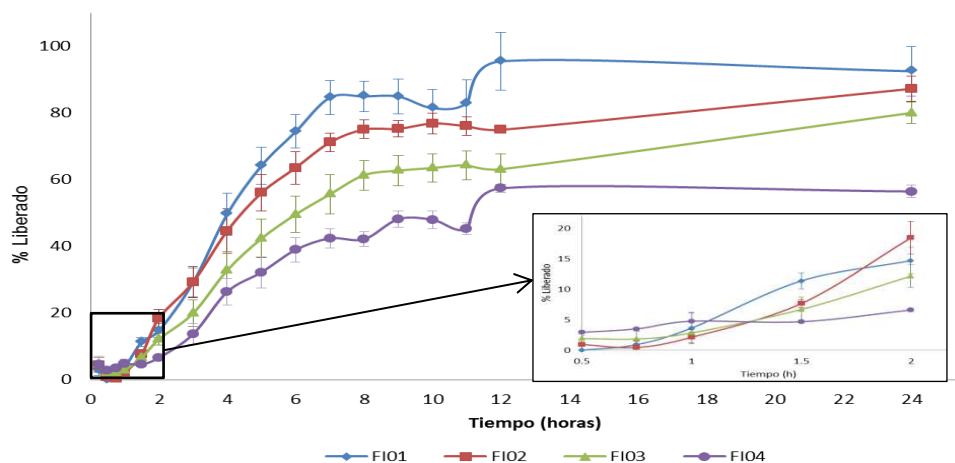


Figura 25: Formulaciones iniciales, perfil de disolución de Glipizida en fluido intestinal simulado sin pancreatina, aparato 2, 10% de ganancia en peso.

En la figura 25 se observa el perfil de liberación de las formulaciones FI01, FI02, FI03 y F104 de Glipizida, los resultados corresponden a un proceso de 24 horas, con la finalidad de caracterizar los sistemas se sometieron a los modelos matemáticos más comunes para modelar las cinéticas de liberación. En la tabla 19 observan dichos resultados, se destaca en negritas el modelo de mejor ajuste, se utilizaron los criterios de R^2 y AIC para elegir el modelo más adecuado.

Tabla 19: Modelos de ajuste de perfiles de disolución para formulaciones iniciales

Formulación	Modelos							
	Orden cero		Primer orden		Korsmeyer-Peppas		Higuchi	
	R^2	AIC	R^2	AIC	R^2	AIC	R^2	AIC
FI 01	0.8358	101.61	0.9119	93.51	0.8811	98.28	0.8242	102.49
FI 02	0.8200	98.73	0.9393	84.59	0.8848	93.80	0.8387	97.30
FI 03	0.8867	88.20	0.9511	77.27	0.9161	85.17	0.8371	92.93
FI 04	0.9100	78.84	0.9456	72.30	0.9241	77.49	0.8264	87.37

Para el modelado cinético de liberación se utilizaron las concentraciones obtenidas de glipizida a partir de la hora 1 hasta las 12 horas, es decir no se consideraron los tiempos de latencia ni el tiempo de agotamiento.

Los resultados obtenidos indican que el mejor modelo al que se ajustan todas las formulaciones fue una cinética de liberación de primer orden, esto demuestra que para el caso específico de las formulaciones existe una relación directa entre el logaritmo natural de la concentración y la velocidad de liberación.

Para lograr observar el comportamiento completo del sistema se realizó un análisis separado por fragmentos de la gráfica, en la figura 26 observamos el fragmento inicial, donde se pretende analizar la fracción de tiempo de latencia de cada curva. Se muestran las primeras dos horas de liberación.

Se analizaron los perfiles utilizando un ANOVA de una sola vía y la posterior comparación de medias con el método de Student-Newman-Keuls, con un nivel de significancia de $\alpha = 0.050$, arrojando una diferencia significativa entre la concentración de Crospovidona colocada y el tiempo lag. Por lo que se decidió

analizar el tiempo lag de cada formulación acorde al modelo cinético de primer orden, los resultados se muestran en la tabla 20.

Tabla 20: Tiempo de latencia de liberación de Glipizida, formulaciones iniciales acorde al modelo cinético de mejor ajuste (primer orden).

Formulaciones iniciales	Tiempo de latencia acorde al modelo (min)	Concentración máxima liberada (%)
FI01	61.70	95.56
FI02	50.72	86.61
FI03	43.01	79.13
FI04	29.14	61.23

En la tabla 20 se observa que el tiempo de latencia disminuye cuando se incrementa la concentración de Crospovidona dentro de la formulación, este resultado es estadísticamente significativo, pero lleva a una problemática, la disminución en la concentración máxima liberada; este resultado también se se presenta en la tabla 20. Es importante destacar que la liberación máxima obtenida en las formulaciones sin Crospovidona, es del 95.56%, comparada con la formulación que contiene la máxima concentración de Crospovidona (15%), que sólo alcanzó el 61.23%, estos resultados no son acordes a lo que se esperaba en el sistema, ya que, aun cuando el tiempo de latencia obtenido es muy bueno, la liberación no cumple con los parámetros mínimos necesarios. A partir de estos resultados y con el objetivo de alcanzar mayores concentraciones liberadas, se realizaron propuestas para reformular los sistemas. Esta disminución en la liberación máxima obtenida se puede deber a la alta concentración de materiales insolubles dentro de la formulación, específicamente la Crospovidona, esto evita que el funcionamiento del sistema se dé de manera adecuada.

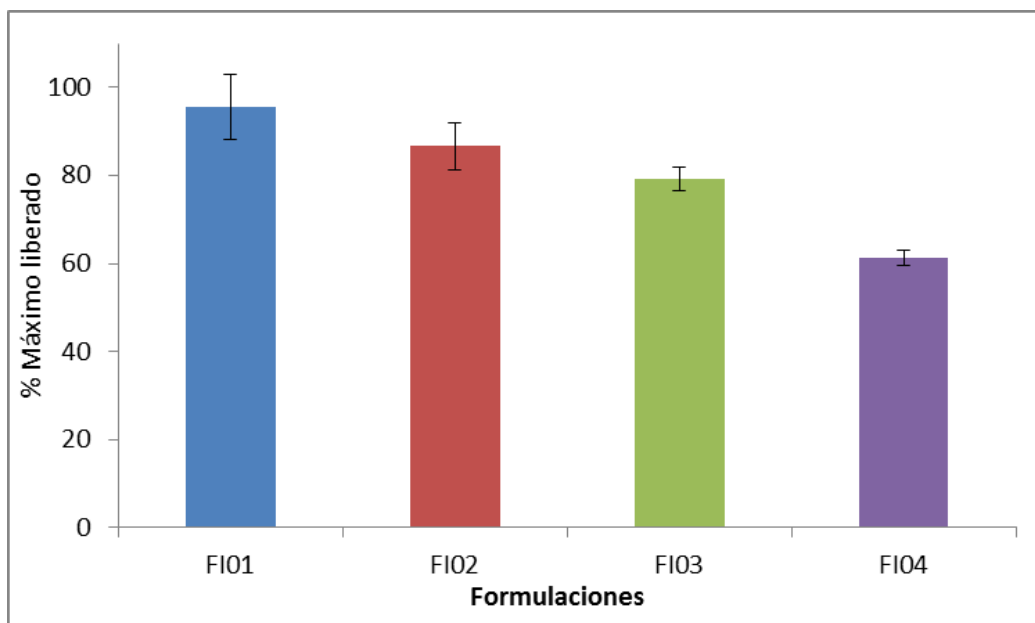


Figura 26: Porcentaje máximo de glipizida liberado después de 24 horas.

El análisis estadístico sobre la liberación total de la glipizida indica que existe diferencia significativa entre las medias de los grupos probados, la figura 26 muestra que específicamente es la FI04 la que presenta diferencia estadísticamente significativa en la liberación final, este resultado se lo podemos atribuir a la concentración de Crospovidona (15%), como se mencionó anteriormente, a pesar de que esta concentración de Crospovidona favorece la disminución estadísticamente significativa del tiempo latencia, también provoca que la liberación final no sea la esperada.

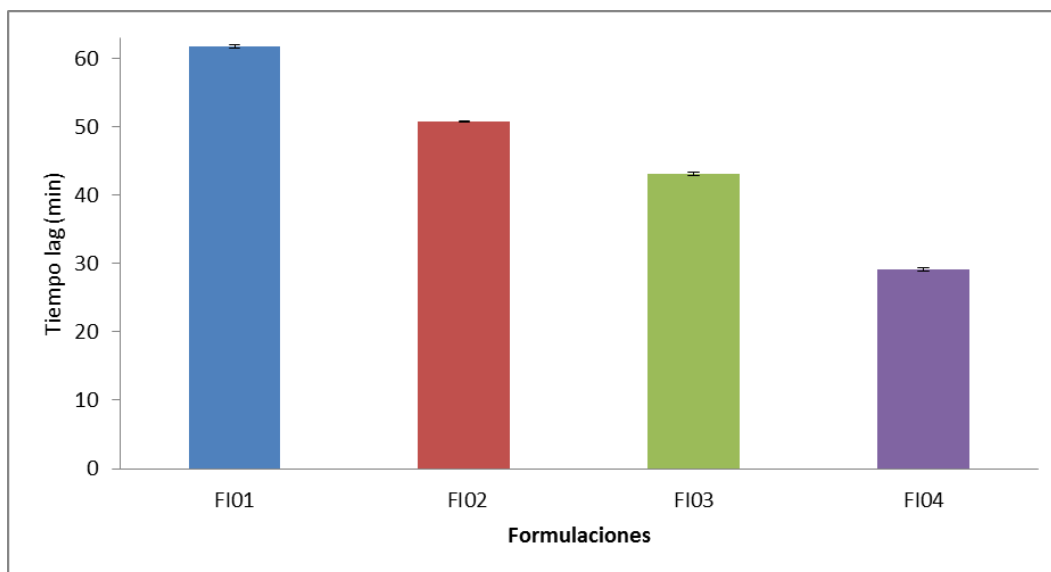


Figura 27: Tiempo de latencia en la liberación de Glipizida de las formulaciones iniciales acorde a modelo de mejor ajuste con error estándar.

Como lo indicó el análisis estadístico, existe una diferencia significativa entre todas las formulaciones planteadas, siendo la formulación FI04, la que presenta mayor concentración de Crospovidona y por tanto una disminución significativa del tlag.

7.9 Liberación de Glipizida de los sistemas reformulados

Los resultados obtenidos en las formulaciones propuestas inicialmente no cumplieron satisfactoriamente el parámetro esperado para concentración máxima liberada, estos resultados se relacionarlos a distintos factores, la concentración de Crospovidona es uno de ellos, previos a la liberación se realizó la prueba de resistencia del recubrimiento en donde se obtuvo que el porcentaje de ruptura en sistemas con alto contenido de Crospovidona es muy elevado aproximadamente el 50% de la unidades. Si bien se observó que a mayor cantidad de Crospovidona en los sistemas, la disminución del tiempo de latencia es muy bueno, no se puede considerar usar concentraciones tan altas de la misma dado que la ruptura del sistema nos lleva a que la liberación no se logre, además de que los porcentajes alcanzados de la liberación no alcanzan los mínimos necesarios para esos sistemas.

7.9.1 Propuestas de reformulación para núcleos de glipizida

Las propuestas que surgieron resultado del análisis de las concentraciones máximas liberadas de Glipizida, y con la finalidad de resolver las problemáticas de la velocidad de liberación fueron las siguientes:

- a) Disminuir la cantidad de Crospovidona, el objetivo de esta modificación fue el resolver la problemática de ruptura de los sistemas. La Crospovidona funciona como un superdisgregante, existen distintas teorías sobre el mecanismo del funcionamiento, hay datos reportados de un mecanismo llamado recuperación de la tensión, (Desai 2017) que indica que cuando se da el contacto con el agua las partículas inicialmente deformadas en el proceso de compresión se hinchan y recuperan su forma inicial, causando un fuerte reacomodo de las mismas, esto sugiere que posiblemente la fuerza generada al interior del núcleo es muy alta para que pueda ser soportada por la película de recubrimiento y al darse la ruptura el paso controlado de agua por la película de recubrimiento y el hinchamiento del polímero de las capas de fármaco y empuje se ven modificados. Al tratarse de un fármaco de clasificación biofarmacéutica II, la solubilidad necesaria no será alcanzada por que se da la saturación del sistema y por lo tanto la insolubilidad, dando como resultado un “estancamiento” de la cantidad liberada del fármaco en el medio de disolución, este puede ser uno de los factores que evita se alcance la concentración máxima liberada cuando la concentración de Crospovidona incrementa dentro de las formulaciones planteadas.
- b) Otra posible explicación para la baja concentración final liberada de Glipizida, está referida a la fuerza ejercida por la capa de empuje. El adecuado funcionamiento de los sistemas osmóticos bicompartimentales es derivado de la proporción empleada de los excipientes que participan en la formulación, los polímeros hinchables que forman parte de esta deben tener la suficiente capacidad de hinchamiento para soportar la liberación durante las 24 horas planteadas. La velocidad a la que libera produce que la concentración máxima liberada se vuelva asintótica a partir de las 12 horas.

Por lo que se optó por realizar cambios en la capa de fármaco y empuje de los polímeros hinchables, ya que se debe tener la precaución necesaria para que se dé un equilibrio entre ambas concentraciones.

Dada la explicación anterior se plantearon distintas modificaciones con la finalidad de subsanar estas deficiencias dentro de la formulación.

7.9.2 Modificaciones realizadas a los núcleos osmóticos de glipizida

- a) Se replantearon las cantidades de Crospovidona disminuyendo la concentración. Se estableció un nuevo intervalo, del 2.5 al 7.5 %.
- b) Para modular la velocidad de salida de principio activo se propuso aminorar la cantidad de polímero hinchable (HPMC K 100M) en la capa de empuje.
- c) Para lograr el equilibrio adecuado entre la fuerza generada por la capa de fármaco, la capacidad de suspender el principio activo dentro de la tableta y la fuerza de oposición necesaria para evitar el flujo inmediato del principio activo se decidió aumentar el polímero hinchable en la capa de fármaco (HPMC K 4M)
- d) Se propusieron distintos incrementos de ganancia en peso (10,12 y 14%) en el recubrimiento con la finalidad de modular la liberación.

Se fabricaron y evaluaron los sistemas con los cambios anteriormente mencionados, se consideraron como parámetros críticos la latencia y la concentración máxima liberada en relación al tiempo para la selección de la formulación adecuada.

Si bien resulta importante contemplar el tiempo de latencia de las formulaciones se debe poner en consideración el parámetro de liberación máxima, por lo que tras los análisis estadísticos se pudo seleccionar a la formulación RF02 como la adecuada para ser la base de las formulaciones finales, hasta este punto se pueden fundamentar distintas decisiones. Retomando las formulaciones iniciales podemos suponer que el contenido de Crospovidona al 15% no resulta viable

para los comprimidos desarrollados, ya que produce la ruptura y por ende una disminución considerable de la liberación, relacionada con la baja solubilidad del principio activo, también sabemos que entre más elevada sea la concentración de Crospovidona aminoramos el tiempo de latencia. Esto resulta sumamente conveniente ya que evitaría que se den disminuciones bruscas de la concentración del fármaco entre los intervalos del régimen de dosificación.

Expresado de otra manera, cuando se administran este tipo de sistemas se espera que la concentración de fármaco sea constante a lo largo del tratamiento, que en muchos casos es de uso crónico, pero a pesar de que este es el objetivo cuando se administra una dosis existe un decaimiento de la concentración plasmática, para mantener constante estas concentraciones la liberación de la siguiente debiera ser inmediata, pero se sujeta a la presencia del tiempo de latencia por lo que este se busca sea el menor posible para evitar estas fluctuaciones, cuando éste sea consumido por el paciente, con esta información se decide no retirar si no solo disminuir las concentraciones de Crospovidona usadas.

Con toda la información recopilada anteriormente se logró plantear las formulaciones de trabajo definitivas, consideradas así por ser las que mejor se ajustaron a los objetivos planteados durante el desarrollo del trabajo. Como puntos clave se consideraron nuevos intervalos de Crospovidona que van desde 0%, 2.5%, 5.0% y 7.5%. La modificación seleccionada como ideal fue la realizada en la capa de fármaco ya que ésta presentó mejores características que el resto de las formulaciones planteadas, además como se mencionó anteriormente el porcentaje de recubrimiento es fundamental para controlar la liberación, por lo que a las formulaciones definitivas se les sometió a un recubrimiento de 10, 12 y 14% de ganancia en peso, las formulaciones propuestas se muestran en la tabla 22.

7.9.3 Reformulación de núcleos de Glipizida

Tabla 21: Formulaciones definitivas, formulaciones correspondientes a la etapa de ajuste dentro de los núcleos de Glipizida

Capa de fármaco 200 mg				
	FD01	FD02	FD03	FD04
	Composición porcentual			
Glipizida	10	10	10	10
NaCl	2	2	2	2
Polyox® WSR-N80	38	35	33	30
PVP K90	41	41	41	41
HPMC K4M	10	10	10	10
Crospovidona	0	2.5	5	7.5
Total	100	100	100	100
Capa de empuje 100 mg				
HPMC K100M	70	70	70	70
NaCl	29	29	29	29
Colorante	1	1	1	1

Cada una de estas formulaciones se sometió a perfiles de liberación, los resultados se muestran en la figura 28.

Con las formulaciones analizadas inicialmente y los cambios planteados para el núcleo y recubrimiento, en la siguiente sección se mostraran los resultados obtenidos para los cambios de las siguientes variables.

- a) Concentración de HPMC K4M. la concentración de este polímero dentro de la capa de fármaco se aumentó considerando el funcionamiento básico de los sistemas osmóticos bicompartimentales. Si se genera una mayor fuerza dentro del sistema el empuje permitirá la liberación del fármaco al exterior del núcleo.
- b) Concentración de crospovidona: al ser un material insoluble con la capacidad de disgregar, el sistema reflejo resultados que no son los esperados, es decir la insolubilidad y la recuperación de la tensión (forma inicial) de la crospovidona impidió el libre paso del principio activo al exterior del núcleo, pero también se observaron resultados favorables sobre el tiempo de latencia, por lo que en ésta misma etapa de resultados se muestran los máximos liberados y el tiempo de latencia generados cuando se utilizan concentraciones de crospovidona menores a las planteadas inicialmente. El intervalo utilizado en esta etapa fue de 2.5, 5 y 7.5 %.
- c) Grosor de la capa de recubrimiento: Se sabe que uno de los parámetros para modular la liberación en un sistema osmótico es el grosor de la capa de recubrimiento, por lo que se seleccionó esta variable como un parámetro más para la modulación de la liberación.

Los resultados mostrados en la siguiente etapa corresponden a los obtenidos tras estas modificaciones.

7.9.4 Perfiles de liberación de sistemas osmóticos de Glipizida reformulados

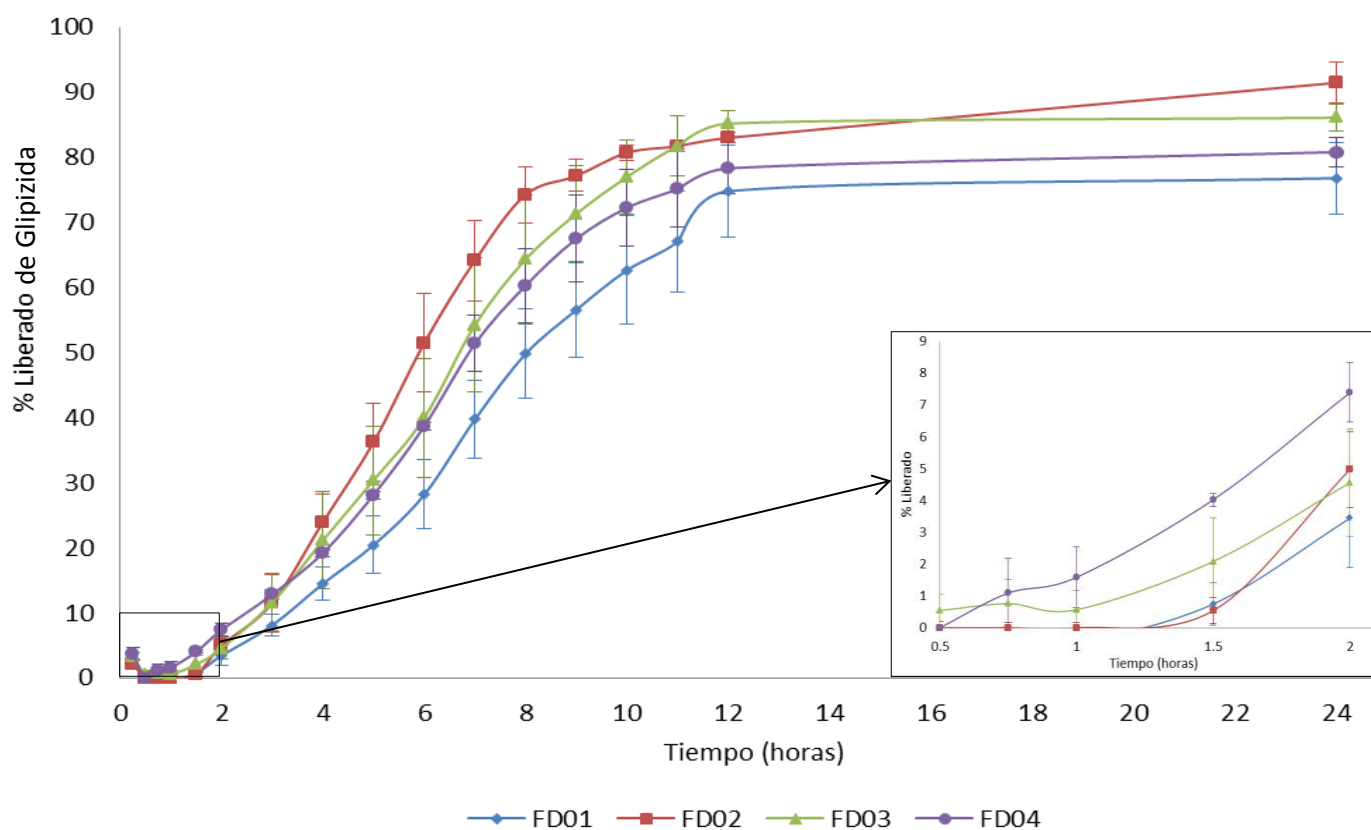


Figura 28: Perfiles de disolución de las formulaciones con modificación de HPMC K4M y concentraciones de crospovidona de 0, 2.5, 5 y 7.5% respectivamente y 10% de ganancia en peso de recubrimiento.

En la figura 28 se observan los perfiles de liberación de las formulaciones definitivas, a diferencia de las formulaciones iniciales en este caso el comportamiento lineal es más prolongado, las concentraciones máximas obtenidas alcanzan niveles aceptables, alcanzando de hasta el 91% en el caso de la FD02.

Los cambios encontrados en este perfil de liberación se pueden adjudicar al incremento en la concentración de polímero hinchable dentro de la capa de fármaco, el incremento del 3% en la concentración permitió observar que la liberación se sostuvo incrementando el tiempo de liberación de 8 a 12 horas. Se decidió modelar estas formulaciones sin considerar el tiempo de latencia ni de

agotamiento, se tomó de 1 a 12 horas, los resultados se pueden observar en la tabla 25.

La FD02 al 10% de ganancia en peso se ajusta al modelo esperado en el intervalo de 1 a 12 horas, lo que nos habla de que con estas condiciones podríamos considerar haber alcanzado el objetivo planteado, es importante recordar que a pesar de que las otras formulaciones no tengan un modelo de ajuste en este periodo correspondiente a cero, no quiere decir que no lo tendrán en algún intervalo de la liberación.

Tabla 22: Modelado de la liberación de glipizida, formulaciones definitivas al 10 % de ganancia en peso

Formulación Definitiva 10% GP	Modelos							
	Orden cero		Primer orden		Korsmeyer-Peppas		Higuchi	
	R ²	AIC	R ²	AIC	R ²	AIC	R ²	AIC
FD 01	0.9396	83.61	0.8598	94.55	0.9843	66.97	0.6775	105.38
FD 02	0.9311	90.97	0.8645	99.76	0.9285	92.32	0.7298	108.73
FD 03	0.9558	83.98	0.8648	98.51	0.9718	78.99	0.7186	108.03
FD 04	0.9626	79.24	0.8598	94.55	0.9716	76.52	0.7370	104.61

Tabla 23: Tiempo de latencia en la liberación de glipizida, formulaciones definitivas 10 % de ganancia en peso

Formulación 10% GP	Modelos	Tlag (min) acorde al modelo	Concentración máxima liberada (%)	n
FD 01	Korsmeyer-Peppas	103.80	77	1.05
FD 02	Orden cero	57.52	91.47	-
FD 03	Korsmeyer-Peppas	130.31	86	0.85
FD 04	Korsmeyer-Peppas	89.94	81	0.87

En el caso de la FD01 el valor de n=1.05 indica un transporte clase II, en este caso el mecanismo de transporte es particularmente interesante, debido a

que la difusión se produce a velocidad constante si no cambia la geometría del sistema durante el proceso de liberación, es decir es un comportamiento de difusión de orden cero. Para la FD03 y FD04, los valores de $n= 0.84$ y $n=0.87$ respectivamente, en este caso la difusión se considera anómala, descrito así por el modelo cinético de liberación. Podemos observar que a bajas concentraciones de Crospovidona la tendencia en los mecanismos difusionales tiende a una liberación de orden cero.

Para el tiempo de latencia en la liberación de glipizida, este grupo de formulaciones se observó que se incrementó considerablemente, (figura 29) siendo el menor el de la FD02 de aproximadamente una hora, como ya se había mencionado el disminuir la concentración de Crospovidona produce un aumento significativo en el inicio de la liberación, pero permite un aumento en la cantidad máxima liberada.

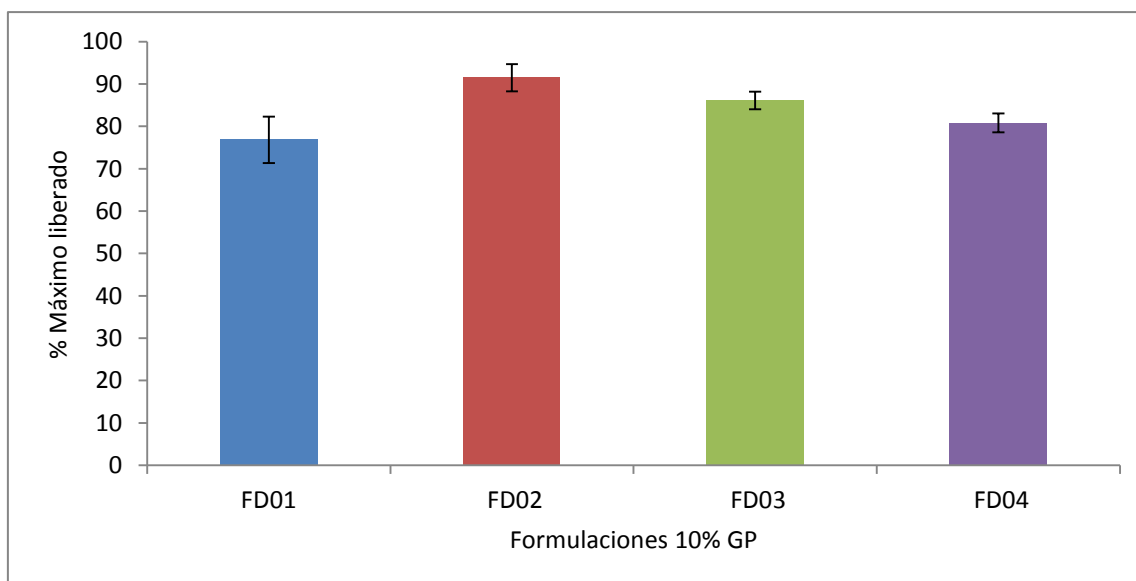


Figura 29: Porcentaje máximo de glipizida liberado, en sistemas con un recubrimiento de 10% de ganancia en peso

En la figura 29 se observan los tiempos de latencia, los cuales, resultaron irregulares, no llevaban la secuencia esperada tal como sucedería si sólo respondieran a la concentración de Crospovidona, lo que indica que la variación

en estas formulaciones responde a la formulación completa y no sólo a la concentración de Crospovidona.

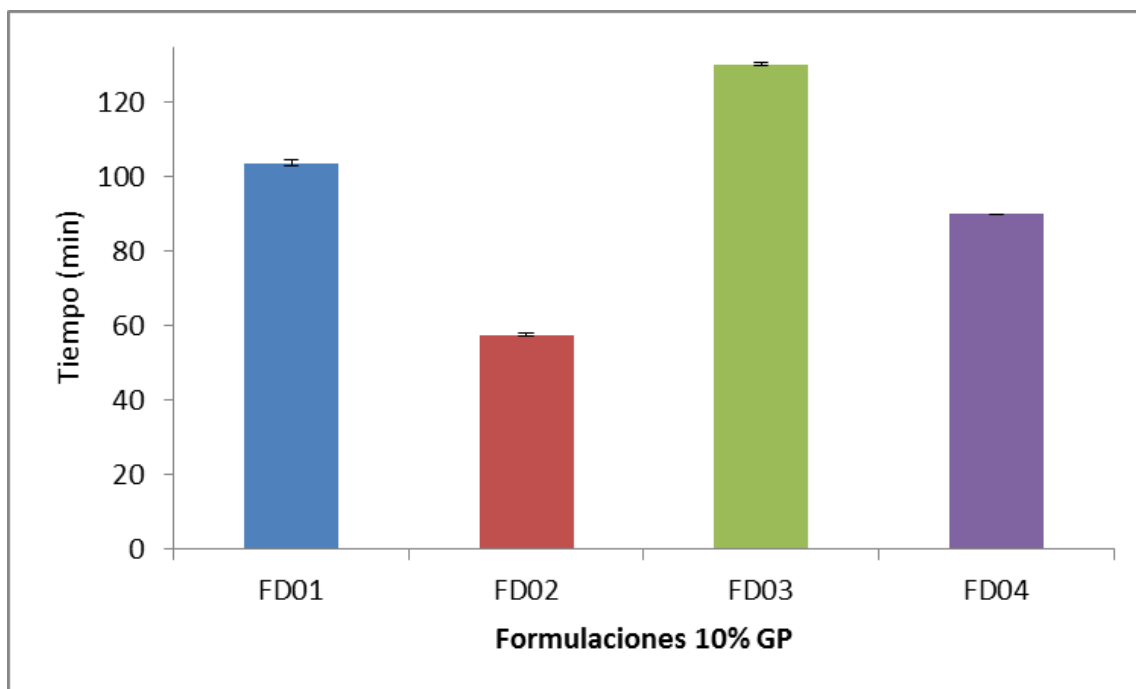


Figura 30: Tiempo de latencia en la liberación de glipizida, formulaciones definitivas, recubrimiento de 10 % de ganancia en peso.

7.9.5 Modificación en la ganancia en peso del recubrimiento para la modulación de la liberación, incremento de 12 % de ganancia en peso.

Uno de los parámetros que se puede modificar dentro de la formulación de un sistema osmótico para modular la salida del fármaco es, el espesor de la membrana (porcentaje de ganancia en peso del recubrimiento). Se optó por seguir esta consideración ya que, si bien el comportamiento de los parámetros de liberación es mejor que en las formulaciones iniciales y en las analizadas para la reformulación, la liberación entra en una etapa de agotamiento a las 12 horas, siendo que se esperaba alcanzara hasta 24 horas. Los incrementos de ganancia en peso para el recubrimiento se llevaron hasta 12 y 14 %. los resultados para el perfil de liberación se observan en la figura 31, donde al incrementar el recubrimiento las diferencias expresadas inicialmente por las variaciones de la

formulación se aminoran considerablemente en estos perfiles, el comportamiento es prácticamente el mismo. A excepción de la formulación 1 en la que el tiempo de agotamiento inicia a partir de las 9 horas.

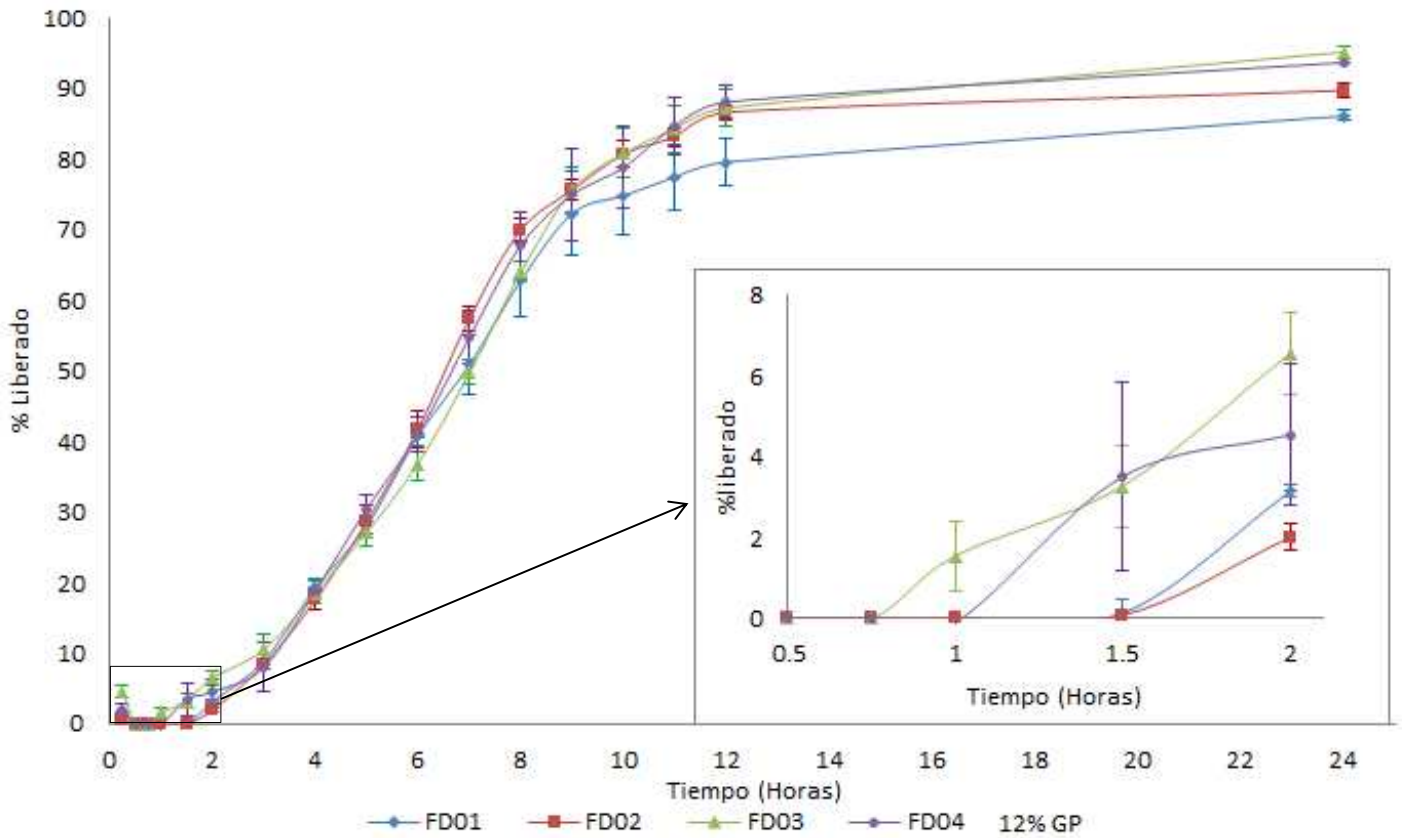


Figura 31: Perfil de liberación de formulaciones definitivas con un recubrimiento de 12% de ganancia en peso.

Para caracterizar adecuadamente se realizó el modelado de los perfiles de liberación, los resultados se encuentran en la tabla 24

Tabla 24: Modelado cinético de la liberación de Glipizida, formulaciones definitivas con 12 % de ganancia en peso de recubrimiento (GP)

Formulación 12% GP	Modelos							
	Orden cero		Primer orden		Korsmeyer- Peppas		Higuchi	
	R ²	AIC	R ²	AIC	R ²	AIC	R ²	AIC
FD01	0.9933	56.90	0.8580	98.69	0.9550	84.62	0.7025	108.31
FD02	0.9287	92.13	0.8299	103.43	0.9491	88.62	0.6864	111.38
FD03	0.9441	87.87	0.8369	101.78	0.9718	79.82	0.6955	109.90
FD04	0.9437	88.43	0.8419	101.86	0.9649	83.17	0.7007	110.15

Los resultados indican que la formulación FD01 se acopla al modelo esperado pero el tiempo de latencia se ve incrementado debido al aumento en el recubrimiento. Para las formulaciones que FD02, FD03 FD04 los valores de n obtenidos se muestran en la tabla 24; todos indican una difusión anómala, es decir no Fickiana, se interpreta como que la difusión es irregular en la tableta. Este cambio se lo podemos adjudicar al aumento del espesor del recubrimiento.

Otro punto que es importante resaltar es que considerando los valores de R² obtenidos podemos considerar que la cinética de liberación se ajustó a 2 modelos (Korsmeyer-Peppas y orden cero), para explicar este comportamiento es importante conocer los valores de n obtenidos para el modelo de Korsmeyer-Peppas, que se observan en la tabla 25, estos valores son un indicativo del comportamiento de la liberación. El valor n = 0,5 indica que el mecanismo principal de la liberación es la difusión. Cuando n está entre 0,5 y 1, existirán los dos mecanismos y se dice que el fenómeno de transporte es anómalo (Andreetta, 2003) Esto indica que el comportamiento de la liberación de Glipizida es el esperado porque la difusión se presentará con un comportamiento muy próximo a una cinética de liberación de orden cero, sustentando con los valores de n que en todos los casos son muy próximos al valor de 1.

Tabla 25: Tiempo de latencia de la liberación de Glipizida, formulaciones definitivas acorde al modelo de ajuste cinético con 12 % de ganancia en peso de recubrimiento (GP).

Formulación Definitiva 12% GP	Modelos	n	Tlag acorde al modelo (min)
FD01	Orden cero	-	80.7
FD02	Korsmeyer-Peppas	0.7	170.5
FD03	Korsmeyer-Peppas	0.9	109.7
FD04	Korsmeyer-Peppas	0.8	146.3

El tiempo de latencia se incrementó hasta aproximadamente 3 horas. La modulación del recubrimiento que se realizó en estas formulaciones implica el engrosamiento de la capa de recubrimiento, por lo tanto, la permeabilidad del agua dentro del sistema se lleva a cabo de manera más lenta, lo que produce que la liberación tarde en iniciar y el tiempo de latencia se prolongue. Esta información se observa con claridad en la figura 33, en donde las FD01 Y FD02 presentan un inicio en la liberación hasta aproximadamente 1.5 horas, fenómeno atribuido a su baja concentración de Crospovidona (0 y 2.5% respectivamente). Las FD03 y FD04 inician antes la liberación, pero comparado con las mismas formulaciones en un menor recubrimiento, el tiempo de latencia se incrementa considerablemente.

Para el porcentaje máximo liberado de Glipizida observamos que los resultados obtenidos son similares entre si y aceptables, comparados con las mismas formulaciones y a 10% de ganancia en peso, son mayores las cantidades liberadas.

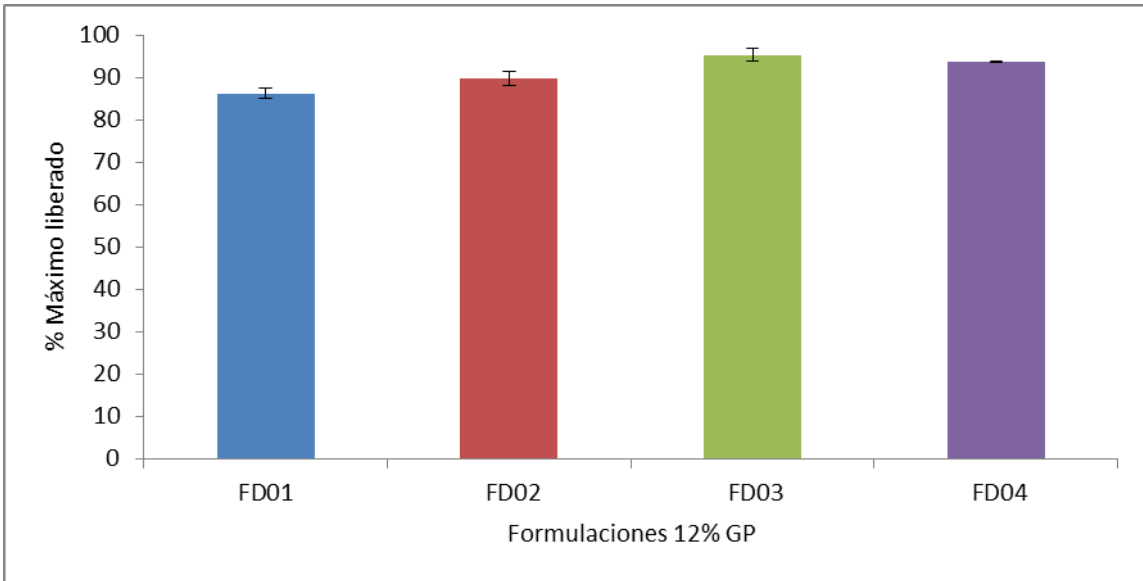


Figura 32: Porcentaje máximo liberado de Glipizida formulaciones definitivas 12% ganancia en peso.

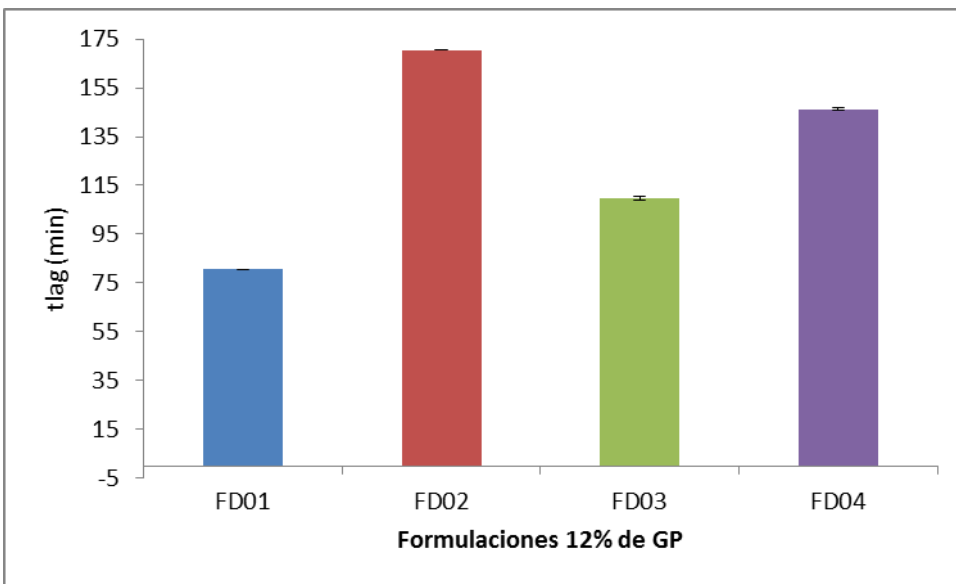


Figura 33: Tiempo de latencia formulación definitiva 12 % ganancia en peso

En la figura 33 se observa el comportamiento irregular durante el periodo de latencia de la liberación

7.9.6 Modificación en la ganancia en peso del recubrimiento para la modulación de la liberación 14 % de ganancia en peso

El último incremento en peso realizado para estas formulaciones se observa en la figura 34

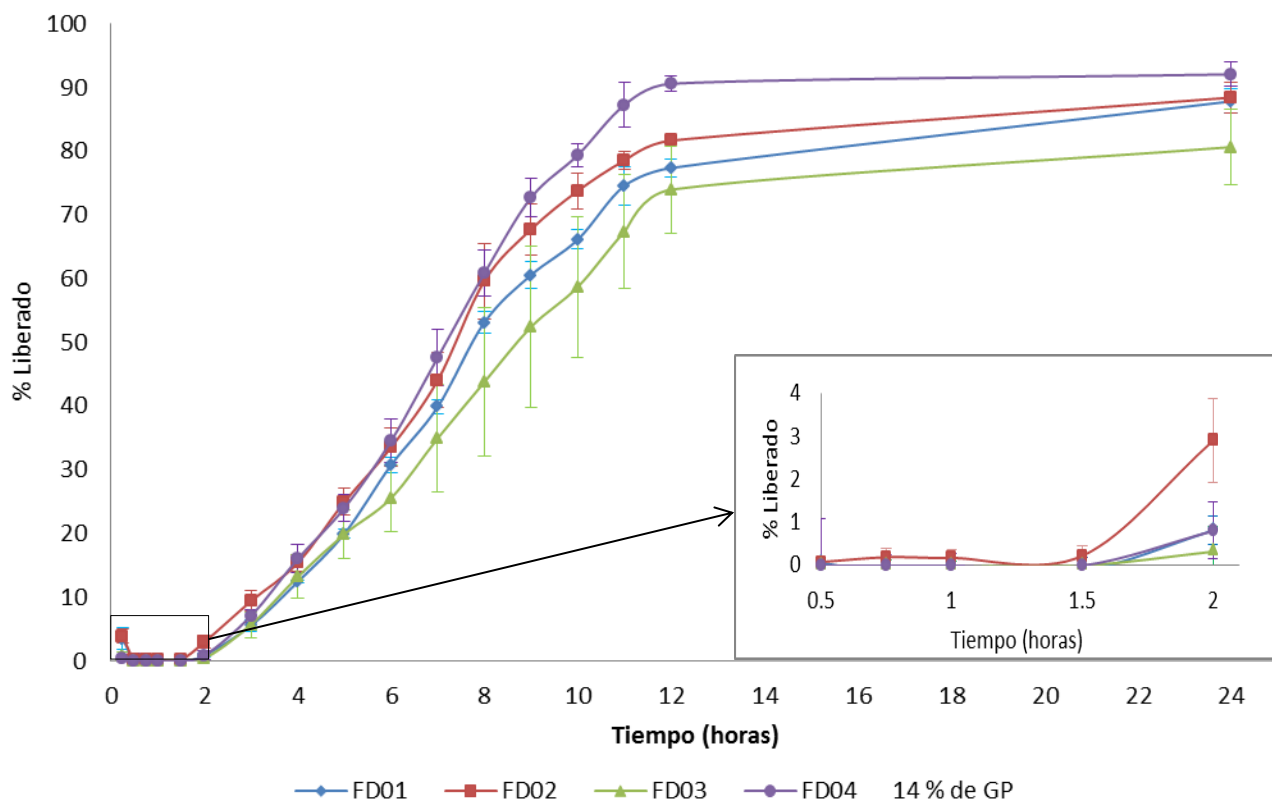


Figura 34: Perfil de disolución, formulación definitiva 14% ganancia en peso

En la figura 34 se muestra el resultado obtenido para los perfiles de disolución obtenidos en las formulaciones definitivas a un 14% de ganancia en peso, el incremento es bajo el mismo objetivo, modular la liberación, la caracterización de la cinética de liberación se observa en la tabla 27.

Tabla 26: Modelado cinético de formulaciones definitivas de Glipizida con 14% de ganancia en peso (GP) de recubrimiento.

Formulación Definitiva 14% GP	Modelos							
	Orden cero		Primer orden		Korsmeyer-Peppas		Higuchi	
	R ²	AIC	R ²	AIC	R ²	AIC	R ²	AIC
FD 01	0.9185	89.86	0.8580	98.69	0.9759	74.88	0.6496	108.81
FD 02	0.9338	88.61	0.8378	100.26	0.9724	78.09	0.6760	109.26
FD 03	0.9220	86.52	0.8396	95.88	0.9907	59.78	0.6481	106.10
FD 04	0.9201	93.79	0.8017	105.61	0.9761	78.99	0.6520	112.92

El resultado de modelo de ajuste para todas las formulaciones corresponde a un modelo de Korsmeyer-Peppas, razón por la cual se analizarán los valores de n, estos valores y el tiempo de latencia se muestran en la tabla 27.

Estos resultados presentan un comportamiento similar al observado en el modelado con un 12% de ganancia en peso por lo que el análisis se fundamenta en el mismo sentido, el comportamiento de la liberación esta correlacionado directamente con los valores de n arrojados por el modelado de Korsmeyer-Peppas, en todos los casos (tabla 27) los valores de n son aproximadamente iguales a 1 dato que se interpreta como una cinética de primer orden (Costa, 2001) En los casos en los que n presenta un valor aproximado a 1 se puede considerar que la cinética de liberación es de orden 1, se considera que el mecanismo de transporte o difusión de la liberación se produce a velocidad constante, esto considerando que la geometría del sistema no cambie durante el proceso de liberación (Fernández 2009)

Los resultados para el tiempo de latencia son altamente homogéneos entre ellos, pero el tiempo en el que se incrementaron es muy alto, todos se aproximan a las tres horas, este resultado era de esperarse y es congruente con lo observado para el 10 y 12 % de incremento en peso, la relación que existe entre el espesor de la membrana y la permeabilidad que esta tiene hacia el medio de disolución disminuye en relación al grosor de la membrana, resultado poco conveniente para el objetivo de las formulaciones. Esta información la podemos confirmar en la

figura 36, observamos como el efecto de la Crospovidona en el inicio de la liberación se ve totalmente abatido por el espesor de la membrana, iniciando la liberación hasta aproximadamente después de 3 horas.

Tabla 27: Formulaciones definitivas de Glipizida con 14 % de ganancia en peso (GP) de recubrimiento.

Formulación Definitiva 14% GP	Modelos	n	Tlag acorde al modelo (min)
FD01	Korsmeyer-Peppas	0.90	162.34
FD02	Korsmeyer-Peppas	0.90	139.02
FD03	Korsmeyer-Peppas	1.28	98.09
FD04	Korsmeyer-Peppas	0.92	158.75

Sobre los resultados del modelado, las formulaciones FD01, FD02 Y FD04 tienen un mecanismo de transporte anómalo o no fickiano, lo que se interpreta como una difusión dependiente de la superficie de la tableta. La FD03 corresponde al modelo de disolución esperado, una liberación de orden cero

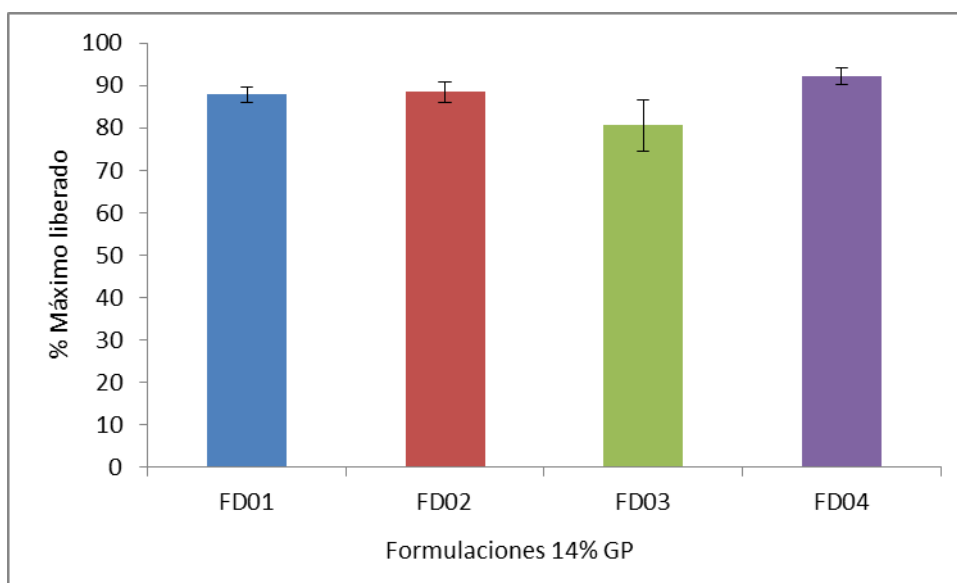


Figura 35: Porcentaje máximo liberado de Glipizida para formulaciones con un recubrimiento de 14% de ganancia en peso.

La liberación máxima obtenida en estos sistemas es aceptable y relativamente homogénea entre sí.

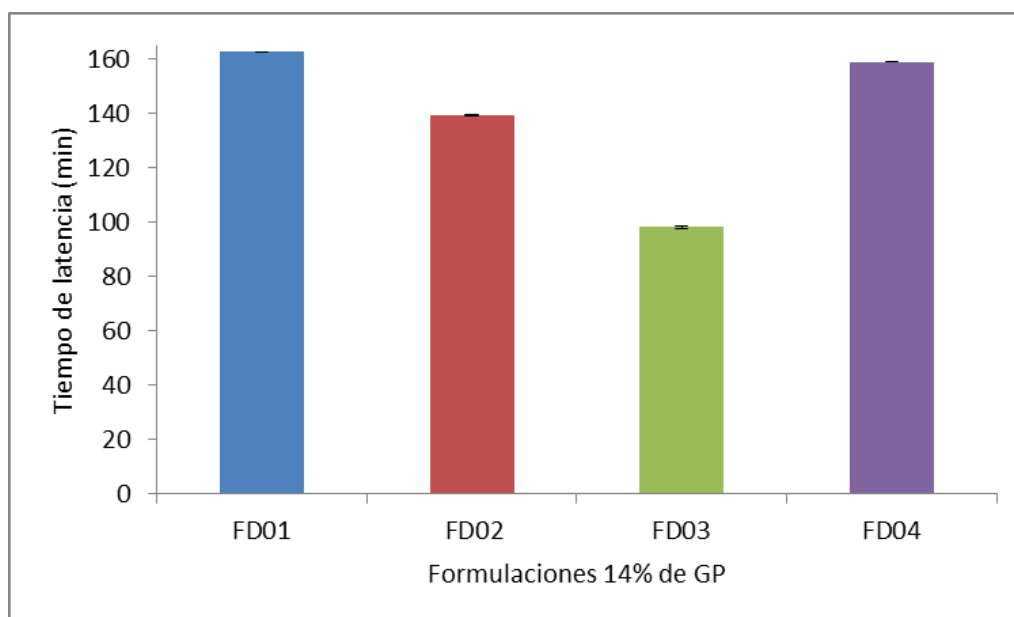


Figura 36: Tiempo de latencia formulaciones de Glipizida con 14% de ganancia en peso de recubrimiento.

El tiempo de latencia es sumamente alto, ya que se ve modificado por el espesor de la membrana de recubrimiento, en este grupo en particular se observan incrementos de hasta aproximadamente 3 horas para todos los casos, lo que refleja que esta modificación modula la liberación, (Malaterre 2009) pero sólo al inicio del proceso, en la etapa de agotamiento no logramos observar modificaciones deseadas en los parámetros de liberación.

Uno de los objetivos planteados inicialmente consistió en la modulación de la liberación, siguiendo los parámetros recomendados para tal efecto donde las principales propuestas bibliográficas son el diámetro del orificio de liberación y la ganancia en peso del recubrimiento ya que al incrementar el grosor de la capa la permeabilidad del sistema se verá reducida y al disminuir la velocidad de flujo de agua dentro del sistema la presión osmótica necesaria para general la expulsión de la capa de fármaco por hinchamiento de la capa de empuje. Dentro de las formulaciones se optó por trabajar con esta última propuesta. Lo que se pudo observar tras ésta modificación fue que la modulación de la liberación se da solo al

inicio del proceso, es decir, cuando el agua alcanza a permear dentro del sistema la liberación se da de la misma forma en todos los sistemas sin importar la ganancia en peso del recubrimiento ni afectar la liberación final, simplemente modifica el tiempo de latencia, situación que es contraproducente para lo esperado, por tal motivo se considera que el aumento en el grosor del recubrimiento para las bombas osmóticas de Glipizida no es conveniente y se opta por trabajar simplemente con el 10% de ganancia en peso.

8.0 CONCLUSIONES

- Los excipientes utilizados para la formulación de los sistemas osmóticos de Glipizida cumplen con las características necesarias para someter a procesos de mezclado y compresión directa.
- La pruebas de calorimetría diferencial de barrido demostraron que no existen incompatibilidades entre excipientes y principio activo.
- El método analítico, espectrofotometría UV/visible, cumple con los requerimientos para la adecuada cuantificación de Glipizida
- El tiempo de latencia de los sistemas osmóticos de Glipizida en formulaciones osmóticas bicompartimentales se ve aminorado cuando se utilizan altas concentraciones de Crospovidona en el sistema (7.5 %y 15%).
- El uso de concentraciones elevadas (7.5 % y 15 %) de Crospovidona disminuye la capacidad de liberación total de Glipizida de un sistema osmótico bicompartimental.
- El porcentaje de ganancia en peso del recubrimiento adecuado para el sistema de Glipizida fue del 10 %.
- La disminución en la concentración de Crospovidona (intervalo de uso de 2.5 -7.5%) permitió el aumento en la liberación total. Comparado con las concentraciones iniciales (2.5 a-15%)
- Las cinéticas de liberación se adecuan a las esperadas para un sistema osmótico, es decir, cinéticas de orden cero.
- Los sistemas osmóticos que contienen 2.5 % de Crospovidona mostraron un tiempo de latencia aceptable y una liberación máxima de Glipizida dentro de los parámetros esperados.

9. REFERENCIAS

1. Al-Hashemi, H. M. B., & Al-Amoudi, O. S. B. (2018). A review on the angle of repose of granular materials. *Powder Technology*.
2. Andreetta, H. A. (2003). Fármacos de acción prolongada: mecanismos de liberación. Usos de distintos modelos. *Acta Farmaceutica Bonaerense*, 22(4), 355-364.
3. Baumgartner, S., Kristl, J., & Peppas, N. A. (2002). Network structure of cellulose ethers used in pharmaceutical applications during swelling and at equilibrium. *Pharmaceutical research*, 19(8), 1084-1090.
4. Bolleddula, D. A., Berchielli, A., & Aliseda, A. (2010). Impact of a heterogeneous liquid droplet on a dry surface: Application to the pharmaceutical industry. *Advances in colloid and interface science*, 159(2), 144-159.
5. Carr, R.L., 1965. Evaluating flow properties of solids. *Chem. Eng.* 72, 163–168.
6. Cascone, S. (2017). Modeling and comparison of release profiles: Effect of the dissolution method. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106, 352-361.
7. Chadha, R., & Bhandari, S. (2014). Drug–excipient compatibility screening—role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 87, 82-97.
8. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. “Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos”. 11a edición. Talleres gráficos de Publicaciones e Impresiones de Calidad, México,D.F., 2012,Tomo I pp 462,463.
9. Costa, P., & Lobo, J. M. S. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *European journal of pharmaceutical sciences*, 13(2), 123-133.
10. Desai, P. M., Liew, C. V., & Heng, P. W. S. (2016). Review of disintegrants and the disintegration phenomena. *Journal of pharmaceutical sciences*, 105(9), 2545-2555.

11. Desai, P. M., Liew, C. V., & Heng, P. W. S. (2016). Review of disintegrants and the disintegration phenomena. *Journal of pharmaceutical sciences*, 105(9), 2545-2555.
12. Dulin, W. (2010). Oral targeted drug delivery systems: enteric coating (pp. 205-219). John Wiley & Sons: Hoboken, NJ.
13. Farmacopea de los EE.UU, USP XXIX & NF 24. 2006, The United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, MD. pp. 417, 2704.
14. Fernández, J. A., Santos, R. G., & Estévez, G. F. (2009). Cinética de liberación de cefalexiana desde un biomaterial compuesto por HAP-200/POVIAC/CaCO₃. In *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* (Vol. 75, No. 3).
15. Fernández, P. L. (2015). Velázquez, farmacología básica y clínica. panamericana.
16. Ghosh, T., & Ghosh, A. (2011). Drug delivery through osmotic systems—an overview. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(2), 38-49.
17. Goh, H. P., Heng, P. W. S., & Liew, C. V. (2018). Comparative evaluation of powder flow parameters with reference to particle size and shape. *International journal of pharmaceutics*.
18. Gohel, M. C., Parikh, R. K., Brahmabhatt, B. K., & Shah, A. R. (2007). Preparation and assessment of novel coprocessed superdisintegrant consisting of crospovidone and sodium starch glycolate: a technical note. *AAPS PharmSciTech*, 8(1), E63-E69.
19. Guideline, I. H. T. (1995). ICH Q2A. Text on Validation of Analytical Procedures.
20. Hernández Torres, J. E., & Melgoza Contreras, L. M. (2014). Principales sistemas osmóticos orales. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 45(3), 7-16.
21. Hernández-Torres, J. E., & Melgoza-Contreras, L. M. (2014). Principales superdisgregantes sintéticos, mecanismos y factores que influyen en su

- actividad. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 43(2), 234-247.
22. Hixson, A. W., & Crowell, J. H. (1931). Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. *Industrial & Engineering Chemistry*, 23(8), 923-931.
23. Jung Cook, H., Jáuregui, A., Rubio Carrasco, K., & Mayet Cruz, L. (2012). Comparación de perfiles de disolución: Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f_2 . *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 43(3), 67-71.
24. Keraliya, R. A., Patel, C., Patel, P., Keraliya, V., Soni, T. G., Patel, R. C., & Patel, M. M. (2012). Osmotic drug delivery system as a part of modified release dosage form. *ISRN pharmaceuticals*, 2012.
25. Khairnar, A. B., Gondkar, S. B. and Saudagar, R. B. (2016), "Development of sandwiched osmotic tablet of Glipizide" *International Journal of Current Research*, 8, (08), 36034-36040.
26. Korsmeyer, R. W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., & Peppas, N. A. (1983). Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *International journal of pharmaceuticals*, 15(1), 25-35.
27. Lavoie, F., Cartilier, L., & Thibert, R. (2002). New methods characterizing avalanche behavior to determine powder flow. *Pharmaceutical research*, 19(6), 887-893.
28. Léonard, L., Cendrine, G., Mathieu, M., & Henri, B. (2017). Characterizing powders in order to determine their flow behavior in a mixer: From small scale observations to macroscopic in-mixer rheology for powders of various flowabilities. *Powder Technology*, 322, 314-331.
29. Lever, T., Haines, P., Rouquerol, J., Charsley, E. L., Van Eckerén, P., & Burlett, D. J. (2014). ICTAC nomenclature of thermal analysis (IUPAC Recommendations 2014). *Pure and Applied Chemistry*, 86(4), 545-553.
30. Li, Q., Wen, H., Jia, D., Guan, X., Pan, H., Yang, Y., & Pan, W. (2017). Preparation and investigation of controlled-release glipizide novel oral

- device with three-dimensional printing. *International journal of pharmaceutics*, 525(1), 5-11.
31. Lima, S. G., Pinho, L. A., Pereira, M. N., Gratieri, T., Sa-Barreto, L. L., Gelfuso, G. M., & Cunha-Filho, M. (2018). Preformulation studies of finasteride to design matrix systems for topical delivery. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 161, 273-279.
32. Liu, L., & Wang, X. (2008). Solubility-modulated monolithic osmotic pump tablet for atenolol delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 68(2), 298-302.
33. Liu, L., & Xu, X. (2008). Preparation of bilayer-core osmotic pump tablet by coating the indented core tablet. *International journal of pharmaceutics*, 352(1-2), 225-230.
34. Malaterre, V., Metz, H., Ogorka, J., Gurny, R., Loggia, N., & Mäder, K. (2009). Benchtop-magnetic resonance imaging (BT-MRI) characterization of push-pull osmotic controlled release systems. *Journal of controlled release*, 133(1), 31-36.
35. Malaterre, V., Ogorka, J., Loggia, N., & Gurny, R. (2009). Approach to design push-pull osmotic pumps. *International journal of pharmaceutics*, 376(1-2), 56-62.
36. Malaterre, V., Ogorka, J., Loggia, N., & Gurny, R. (2009). Evaluation of the tablet core factors influencing the release kinetics and the loadability of push-pull osmotic systems. *Drug development and industrial pharmacy*, 35(4), 433-439.
37. Markl, D., & Zeitler, J. A. (2017). A review of disintegration mechanisms and measurement techniques. *Pharmaceutical research*, 34(5), 890-917.
38. Maroni, A., Zema, L., Loreti, G., Palugan, L., & Gazzaniga, A. (2013). Film coatings for oral pulsatile release. *International journal of pharmaceutics*, 457(2), 362-371.
39. Nagel, K. M., & Peck, G. E. (2003). Investigating the effects of excipients on the powder flow characteristics of theophylline anhydrous powder formulations. *Drug development and industrial pharmacy*, 29(3), 277-287.

40. Nakajima, T., Takeuchi, I., Ohshima, H., Terada, H., & Makino, K. (2018). Push-Pull Controlled Drug Release Systems: Effect of Molecular Weight of Polyethylene Oxide on Drug Release. *Journal of pharmaceutical sciences*, 107(7), 1896-1902.
41. Narang, A. S., Sheverev, V., Stepaniuk, V., Badawy, S. I., Bindra, D., Subramanian, G. A., ... & Millington-Smith, D. (2019). Wet Mass Consistency Reported by In-Line Drag Force Flow Sensor Compared With Powder Rheology and Shaft Amperage. In *Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation* (pp. 651-664). Academic Press.
42. Ni, Z., Talattof, A., Fan, J., Tsakalozou, E., Sharan, S., Sun, D., ... & Zhang, X. (2017). Physiologically Based Pharmacokinetic and Absorption Modeling for Osmotic Pump Products. *The AAPS journal*, 19(4), 1045-1053.
43. Nourparvar, A., Bulotta, A., Di Mario, U., & Perfetti, R. (2004). Novel strategies for the pharmacological management of type 2 diabetes. *Trends in Pharmacological Sciences*, 25(2), 86-91.
44. Osei-Yeboah, F., & Sun, C. C. (2015). Validation and applications of an expedited tablet friability method. *International journal of pharmaceutics*, 484(1-2), 146-155.
45. Patel, P., Ahir, K., Patel, V., Manani, L., & Patel, C. (2015). Drug-Excipient compatibility studies: First step for dosage form development. *The Pharma Innovation*, 4(5, Part A), 14.
46. Peppas, N. A., & Narasimhan, B. (2014). Mathematical models in drug delivery: how modeling has shaped the way we design new drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 190, 75-81.
47. Porter, S., Sackett, G., & Liu, L. (2017). Development, optimization, and scale-up of process parameters: pan coating. In *Developing Solid Oral Dosage Forms (Second Edition)* (pp. 953-996).
48. Puri, V., Brancazio, D., Harinath, E., Martinez, A. R., Desai, P. M., Jensen, K. D., ... & Trout, B. L. (2018). Demonstration of pharmaceutical tablet coating process by injection molding technology. *International journal of pharmaceutics*, 535(1), 106-112.

49. Qiu, Y., & Lee, P. I. (2017). Rational design of oral modified-release drug delivery systems. In *Developing Solid Oral Dosage Forms (Second Edition)* (pp. 519-554).
50. Rabti, H., Salmani, J. M. M., Elamin, E. S., Lammari, N., Zhang, J., & Ping, Q. (2014). Carbamazepine solubility enhancement in tandem with swellable polymer osmotic pump tablet: A promising approach for extended delivery of poorly water-soluble drugs. *asian journal of pharmaceutical sciences*, 9(3), 146-154.
51. Rhodes, M. J., & Rhodes, M. (2008). *Introduction to particle technology*. John Wiley & Sons. 17.
52. Riley, R. E., & Hausner, H. H. (1970). Effect of particle size distribution on the friction in a powder mass. *Int. J. Powder Met*, 6.
53. Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Owen, S. C. (Eds.). (2006). *Handbook of pharmaceutical excipients (Vol. 6)*. London: Pharmaceutical press.
54. Sahoo, C. K., Sahoo, N. K., Rao, S. R. M., Sudhakar, M., & Satyanarayana, K. (2015). A review on controlled porosity osmotic pump tablets and its evaluation. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 53(2), 195-205.
55. Saigal, N., Baboota, S., Ahuja, A., & Ali, J. (2009). Microcrystalline cellulose as a versatile excipient in drug research. *Journal of Young Pharmacists*, 1(1), 6.
56. Siepmann, J., & Peppas, N. A. (2012). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced drug delivery reviews*, 64, 163-174.
57. Siepmann, J., & Siepmann, F. (2011). Mathematical modeling of drug release from lipid dosage forms. *International journal of pharmaceutics*, 418(1), 42-53.
58. Siepmann, J., & Siepmann, F. (2013). Mathematical modeling of drug dissolution. *International journal of pharmaceutics*, 453(1), 12-24.
59. Singh, S. K., Gulati, M., & Kaur, I. (2014). Characterization of solid state forms of glipizide. *Powder Technology*, 264, 365-376.

60. Sun, C. C. (2006). A material-sparing method for simultaneous determination of true density and powder compaction properties—Aspartame as an example. *International journal of pharmaceutics*, 326(1-2), 94-99.
61. Suñé-Negre, J. M., Pérez-Lozano, P., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R., ... & Ticó, J. R. (2011). Optimization of parameters of the SeDeM Diagram Expert System: Hausner index (IH) and relative humidity (% RH). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 79(2), 464-472
62. Swei, J., & Talbot, J. B. (2003). Viscosity correlation for aqueous polyvinylpyrrolidone (PVP) solutions. *Journal of applied polymer science*, 90(4), 1153-1155.
63. Takeuchi, Y., Tomita, T., Kuroda, J., Kageyu, A., Yonekura, C., Hiramura, Y. & Takeuchi, H. (2018). Characterization of mannitol granules and powder: A comparative study using two flowability testers. *International journal of pharmaceutics*.
64. Tascón, A. (2018). Influence of particle size distribution skewness on dust explosibility. *Powder Technology*, 338, 438-445.
65. Toschkoff, G., & Khinast, J. G. (2013). Mathematical modeling of the coating process. *International journal of pharmaceutics*, 457(2), 407-422.
66. Turton, R. (2008). Challenges in the modeling and prediction of coating of pharmaceutical dosage forms. *Powder Technology*, 181(2), 186-194.
67. Vanarase, A. U., Osorio, J. G., & Muzzio, F. J. (2013). Effects of powder flow properties and shear environment on the performance of continuous mixing of pharmaceutical powders. *Powder technology*, 246, 63-72.
68. Verma, R. K., & Garg, S. (2004). Compatibility studies between isosorbide mononitrate and selected excipients used in the development of extended release formulations. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 35(3), 449-458.

69. Verma, R. K., & Garg, S. (2005). Selection of excipients for extended release formulations of glipizide through drug–excipient compatibility testing. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 38(4), 633-644
70. Verma, R. K., Krishna, D. M., & Garg, S. (2002). Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. *Journal of controlled release*, 79(1-3), 7-27.
71. Villafuerte Robles, L. (1999). *Productos Farmacéuticos sólidos operaciones unitarias farmaceuticas* (No. 615 615.1). e-libro, Corp..
72. Webster, G. K., Bell, R. G., & Jackson, J. D. (2017). *Poorly soluble drugs: dissolution and drug release*. CRC Press.
73. Weiser, J. R., & Saltzman, W. M. (2014). Controlled release for local delivery of drugs: barriers and models. *Journal of Controlled Release*, 190, 664-673.
74. Wilson, C. G., & Crowley, P. J. (Eds.). (2011). *Controlled release in oral drug delivery*. Springer Science & Business Media. 49-54
75. Worku, Z. A., Kumar, D., Gomes, J. V., He, Y., Glennon, B., Ramisetty, K. A., ... & Shastri, N. R. (2017). Modelling and understanding powder flow properties and compactability of selected active pharmaceutical ingredients, excipients and physical mixtures from critical material properties. *International journal of pharmaceutics*, 531(1), 191-204.
76. Xavier, C. M., Basavaiah, K., Vinay, K. B., & Swamy, N. (2013). Quality by design approach for the development and validation of glipizide, an antidiabetic drug, by RP-UPLC with application to formulated forms and urine. *Isrn Chromatography*, 2013.
77. Yang, Q., Ma, Y., Shi, K., Yang, G., & Zhu, J. (2018). Electrostatic coated controlled porosity osmotic pump with ultrafine powders. *Powder Technology*, 333, 71-77.
78. Zhang, Y., Liu, J. J., Zhang, L., De Anda, J. C., & Wang, X. Z. (2016). Particle shape characterisation and classification using automated microscopy and shape descriptors in batch manufacture of particulate solids. *Particuology*, 24, 61-68.

79. Zhang, Z. H., Dong, H. Y., Peng, B., Liu, H. F., Li, C. L., & Liang, M. (2011). Design of an expert system for the development and formulation of push–pull osmotic pump tablets containing poorly water-soluble drugs. *International journal of pharmaceutics*, 410(1-2), 41-47.
80. Zhao, Z., Wu, C., Zhao, Y., Hao, Y., Liu, Y., & Zhao, W. (2015). Development of an oral push–pull osmotic pump of fenofibrate-loaded mesoporous silica nanoparticles. *International journal of nanomedicine*, 10, 1691.