



Casa abierta al tiempo



**Universidad Autónoma Metropolitana  
Unidad Xochimilco**

## **Reporte de Servicio Social**

# **“Desarrollo y evaluación de comprimidos *push-pull* de glipizida”**

**Presenta:** Ángel Ricardo González Morales

**Matricula:** 2133061142

**Lugar de realización:** Laboratorio de Farmacotecnia, edificio N, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

**Periodo de realización:** 15 de Enero al 15 Julio del 2018

**División:** Ciencias Biológicas y de la Salud

**Carrera:** Químico Farmacéutico Biólogo

**Nombre del plan, programa o proyecto:** Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos

**Asesor Interno:** Dra. Luz María Melgoza Contreras

**Asesor Externo:** M en C.F. Gabriela Marisol García Hernández

## Índice

1.	Introducción-----	1
2.	Marco Teórico-----	2
2.1	Sistemas de liberación modificada-----	2
2.1.1	Formas de liberación retardada -----	2
2.1.2	Formas de liberación prolongada -----	2
2.1.3	Formas de liberación controlada -----	3
2.2	Bombas Osmóticas-----	3
2.3	Características de las bombas osmóticas-----	3
2.3.1	Solubilidad -----	3
2.3.2	Presión Osmótica -----	4
2.3.3	Orificio de liberación -----	5
2.4	Recubrimiento de película -----	5
2.5	Membrana semipermeable -----	6
2.6	Clasificación de los sistemas osmóticos -----	7
2.6.1	Bomba Osmótica Elemental (BOE) -----	8
2.6.2	Bomba Osmótica de Composición Simple (SCOT)-----	8
2.6.3	Bombas Osmóticas Multicompartimentales -----	8
2.6.4	Bomba Osmótica Bicompartimental -----	8
2.6.5	Bombas Osmóticas con liberación dirigida al colon (OROS-CT®) -----	9
2.6.6	Sistemas Osmóticos Tipo Sándwich (SOTS) -----	9
2.6.7	Bombas osmóticas con una segunda cámara no expandible -----	9
2.6.8	Bombas osmóticas por porosidad controlada -----	9
2.6.9	Bombas osmóticas OROS push-stick (PSOP)-----	10
2.6.10	Sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS)-	10
2.7	Ventajas y Factores que pueden afectar la liberación de los sistemas osmóticos -----	11
2.8	Medicamentos Osmóticos usados en la actualidad -----	11
2.9	Glipizida -----	13
2.9.1	Características fisicoquímicas -----	13
2.9.2	Mecanismo de acción de las Sulfonilureas -----	13
2.9.3	Farmacocinética-----	14
2.9.4	Glipizida en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS)-----	14
2.9.5	Cinética de liberación-----	15
3.0	Objetivos -----	18
3.1	Objetivo General -----	18
3.2	Objetivos Específicos -----	18
4.0	Materiales y Métodos -----	18

4.1	Elaboración de los comprimidos osmóticos bicompartimentales -----	18
5.0	Pruebas de control de calidad a los núcleos -----	19
5.1	Prueba de dimensiones -----	19
5.2	Variación de peso -----	19
5.3	Friabilidad -----	20
5.4	Resistencia a la ruptura (Dureza) -----	20
6.0	Recubrimiento de película para las tabletas bicapa -----	20
7.0	Perforación de los comprimidos bicompartimentales recubiertos -----	21
8.0	Prueba de disolución <i>In-vitro</i> -----	21
9.0	Actividades Realizadas-----	21
10.	Objetivos y metas alcanzadas -----	22
11.	Resultados y Discusión -----	22
11.1	Pruebas Físicas -----	22
11.2	Proceso de recubrimiento de los núcleos-----	23
11.3	Perfiles de disolución-----	24
11.4	Cinéticas de liberación -----	26
12	Conclusiones -----	28
13	Bibliografía -----	29

## **1.0 INTRODUCCIÓN**

La evolución que tienen los medicamentos implica que nuevas moléculas bioactivas sean descubiertas para mejorar las condiciones de seguridad y eficacia para su consumo. El desarrollo en estas áreas son de lento avance y es necesario la inversión de gran capital por parte de las compañías farmacéuticas en estas investigaciones, ésto se ve reflejado en la evolución de sustancias denominadas excipientes, empleados para las distintas formas farmacéuticas existentes, de esta manera proporciona propiedades que puedan aumentar la seguridad y eficacia de los principios activos.

Con esta idea en constante desarrollo, la tecnología farmacéutica basada en sistemas osmóticos ofrece una serie de ventajas reduciendo el número de administraciones manteniendo las concentraciones en plasma de manera constante sin alterar el efecto del fármaco evitando una reacción adversa controlando así su biodisponibilidad, sin embargo muchos sistemas osmóticos tienen tiempos determinados de liberación, por lo que pueden pasar horas para que el fármaco haga efecto en el paciente. Considerando esto, es importante realizar una investigación centrada en el mejoramiento de los sistemas osmóticos para una liberación de fármaco óptima.

El objetivo principal de este trabajo fue el desarrollo de comprimidos osmóticos bicompartimentales, evaluando el efecto superdisgregante que tiene la crospovidona en diferentes porcentajes sobre el perfil de disolución de glipizida para determinar la cinética de liberación que tiene este sistema.

## **2.0 MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Sistemas de liberación modificada**

Las formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM), de acuerdo con la Real Farmacopea Española, son aquéllas en las que la velocidad y el lugar de liberación de la sustancia o sustancias activas son diferentes a la forma farmacéutica de liberación convencional, administrada por la misma vía (Arroyo, V. *et al.*, 2007).

La terminología empleada para estos sistemas no es lo bastante precisa y todavía no existe armonización. El término “liberación modificada” es el que emplean las farmacopeas europea y americana como alternativa a la expresión convencional de formas *retard*. Estrictamente la denominación de formas *retard* sólo debería utilizarse para las formas de liberación retardada. Las formas de liberación modificada se clasifican en (Montaner I. *et al.*, 2005):

#### **2.1.1 Formas de liberación retardada**

El principio activo es liberado en un momento distinto al de la administración, pero no se prolonga el efecto terapéutico (no hay cambios en ningún otro parámetro terapéutico). Son formas con cubierta entérica, en las que el principio activo es liberado en una zona concreta del intestino delgado. Algunos tipos de formulación son:

Cubierta entérica o sensible al pH. Ejemplo.: especialidades farmacéuticas que contienen AINES (ejemplo.: Voltaren® 50 mg comprimidos gastrorresistentes, Orudis® 50 mg comprimidos entéricos o inhibidores de la bomba de protones (ejemplo: omeprazol 20 mg cápsulas EFG) (Montaner *et al.*, 2005).

#### **2.1.2 Formas de liberación prolongada**

El principio activo se libera inicialmente en proporción suficiente para producir su efecto, y después se libera de forma lenta a una velocidad no necesariamente constante, manteniendo la concentración eficaz durante más tiempo que con las formas de liberación inmediata. (Montaner, I. *et al.*, 2005). Algunos tipos de formulación son:

Matrices inertes lipídicas o hidrófilas: dispersiones moleculares o particulares del medicamento en un sistema generalmente polimérico que resiste la disgregación y regula la liberación (ejemplo.: MST Continus).

Microcápsulas, microgránulos o microesferas: aplicación de una fina cubierta de gelatina u otros materiales de naturaleza polimérica sobre pequeñas partículas que contienen uno o varios principios activos. La permeabilidad de la cubierta condiciona la velocidad de liberación. Las microcápsulas, microgránulos o microesferas pueden comprimirse (Beloken retard®) o introducirse en una cápsula (Skenan®).

### 2.1.3 Formas de liberación controlada

El principio activo se libera a una velocidad constante con el objetivo de conseguir una velocidad de absorción también constante y así disminuir las fluctuaciones de los niveles plasmáticos. Algunos tipos de formulación son:

Bombas osmóticas (Sistema Gastrointestinal). El medicamento y el sistema osmótico se integran en una membrana semipermeable. Cuando el agua penetra en la estructura, el medicamento disuelto se libera de forma constante a través de un pequeño orificio practicado con láser. Ejemplos.: Adalat Oros®, Carduran Neo®.

### 2.2 Bombas Osmóticas

Los comprimidos osmóticos son formas farmacéuticas recubiertas de liberación controlada con unas características de diseño y funcionamiento especiales. En este tipo de sistemas, la presión osmótica controla la liberación de los fármacos, fundamentándose en el aprovechamiento de esta propiedad coligativa de las sustancias no volátiles cuando están en solución.

En esencia, todos los sistemas osmóticos se encuentran constituidos por un comprimido (núcleo) que contiene el fármaco, rodeado por una membrana semipermeable. La liberación del principio activo se logra por el empuje de éste a través de un orificio en la membrana. De este modo se obtiene una cinética de liberación de orden cero. Si se formulan de manera adecuada tanto el núcleo como la membrana, se logra que el proceso de liberación sea independiente del pH del medio y de las condiciones de agitación (Baena, Y. *et al.*, 2006).

### 2.3 Características de las Bombas Osmóticas

#### 2.3.1 Solubilidad

La cinética de liberación del fármaco en un sistema osmótico está directamente relacionada con la solubilidad del fármaco en agua para la formación de la solución saturada correspondiente dentro del núcleo. Si se asume que este último está constituido por fármaco puro, es posible calcular la fracción de fármaco liberado con cinética de orden cero según la ecuación 1(F(z)):

$$F(z) = 1 - \frac{S}{\rho}$$

**Ecuación 1. Cinética de liberación del fármaco respecto a la solubilidad y densidad de la tableta.**

Donde S es la solubilidad del fármaco (g/mL) y ρ es la densidad del núcleo de la tableta (g/mL).

Para el diseño de bombas osmóticas elementales se recomiendan solubilidades intermedias (50-300 mg/mL), ya sean intrínsecas u obtenidas por adición de otros componentes. Siendo la solubilidad una de las limitantes para este tipo de diseño,

se han realizado múltiples modificaciones para lograr sistemas que liberen fármacos de baja y muy alta hidrosolubilidad (Hernández, J.y Melgoza, L., 2014).

### 2.3.2 Presión osmótica

La liberación de un fármaco de un sistema osmótico es directamente proporcional a la presión osmótica del núcleo, de acuerdo con lo planteado en la Ecuación 2. Para garantizar una liberación adecuada, es necesario optimizar el gradiente de presión osmótica entre el núcleo y el exterior, lo que se logra con una solución saturada del fármaco (Baena Y. *et al.*, 2006).

$$\frac{dM}{dt} = \frac{A}{h} K \pi C$$

#### Ecuación 2. Liberación del fármaco con relación a la presión osmótica

Donde A y h son el área y el espesor de la membrana, respectivamente; dM/dt es el área de liberación del soluto; K es una constante de la membrana y C es la concentración del fármaco en disolución. De la ecuación 2 se deduce que el lograr una velocidad de liberación constante depende de la correcta selección de la membrana y de la formación de una solución saturada del fármaco dentro del núcleo, que permita obtener una concentración en solución constante, siempre y cuando se haya hecho una adecuada selección del diámetro del orificio de liberación. En el caso de que su solubilidad sea muy baja se debe adicionar un compuesto osmóticamente activo, pero farmacológicamente inerte, hasta alcanzar la concentración de saturación adecuada, consiguiendo de esta manera tener una presión osmótica mayor y constante. Si la membrana semipermeable separa una solución de agua o dos soluciones diferentes con concentración de fármaco diferente existe una tendencia a equilibrar la concentración como resultado del flujo de agua (Hernández, J. y Melgoza, L. 2014).

Algunos de los compuestos osmóticamente activos más empleados son las sales de ácidos inorgánicos solubles en agua (cloruro o sulfato de magnesio; cloruro de litio, potasio o sodio; entre otros), las sales de ácidos orgánicos solubles en agua (acetato de sodio o potasio, succinato de magnesio, benzoato de sodio, entre otros), los carbohidratos (arabinosa, ribosa, glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa, etc.), los aminoácidos solubles en agua (glicina, leucina, alanina, metionina, etc.), y los polímeros orgánicos (carboximetilcelulosa sódica, HPMC, carbómeros, etc.) (Ver tabla 1) (Baena, Y. *et al.*, 2006).

**Tabla 1. Tipos de agentes osmóticos**

Compuesto o mezcla	Presión osmótica (atm)	Compuesto o mezcla	Presión osmótica (atm)
Lactosa-fructosa	500	Manitol-sacarosa	170
Dextrosa-fructosa	450	Sacarosa	150
Sacarosa-fructosa	430	Manitol-lactosa	130
Manitol-fructosa	415	Dextrosa	82
Cloruro de sodio	356	Sulfato de potasio	39
Fructosa	335	Manitol	38
Lactosa-sacarosa	250	Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> .12H <sub>2</sub> O	36
Cloruro de potasio	245	HNa <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> .7H <sub>2</sub> O	31
Lactosa-dextrosa	225	HNa <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> .12H <sub>2</sub> O	31
Manitol-dextrosa	225	HNa <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> anhidro	29
Dextrosa-sacarosa	190	H <sub>2</sub> NaPO <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	28

### 2.3.3 Orificio de liberación

Los sistemas osmóticos contienen al menos un orificio en la membrana para la liberación del fármaco. El tamaño de orificio debe ser optimizado con el fin de controlar dicha liberación. El orificio no debe ser muy grande, puesto que permitiría la difusión del soluto a través de él. Un tamaño menor a 200  $\mu\text{m}$  incrementa la presión hidrostática en el núcleo variando la cinética de liberación y un tamaño mayor a 1000  $\mu\text{m}$  puede permitir la difusión del fármaco a través de él modificando también la cinética.

Se ha demostrado, que, dentro de ciertos límites, el diámetro del orificio no incide en la cinética de liberación del fármaco. Esto se puso en evidencia en el estudio realizado por Liu *et al.*, para el diseño de una bomba osmótica de nifedipino, en el que no se encontraron diferencias significativas entre los perfiles de liberación del fármaco para diámetros comprendidos entre 0.25-1.41 mm. Algunos de los métodos empleados para crear el orificio de liberación son el rayo láser, el taladro mecánico, los punzones modificados, el uso de sustancias solubles que permiten la formación del orificio *in situ* y el de indentación (Hernández J. y Melgoza L., 2014; Baena, Y. *et al.*, 2006).

## 2.4 Membrana de recubrimiento

### 2.4.1 Recubrimiento de Película

Este proceso implica la deposición de una película fina y uniforme de un polímero sobre la superficie del núcleo. El líquido de recubrimiento (en solución o suspensión) contiene el polímero y otros aditivos. Este líquido se aplica en forma de aspersion sobre los comprimidos para que se depositen alrededor del núcleo. Usualmente, el grosor de la capa va 20 - 30  $\mu\text{m}$  y este no modifica la forma original del núcleo.



Actualmente, se utilizan polímeros sintéticos como carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y polietileno. Un polímero muy utilizado es el Eudragit E en una mezcla de 60% de isopropanol y 40% de acetona (Universidad de Antioquia, 2016).

## 2.5 Membrana Semipermeable

Uno de los parámetros más críticos en el diseño de sistemas osmóticos es la membrana semipermeable, la cual es, permeable al agua e impermeable al principio activo y los agentes osmóticos contenidos en el núcleo, y debe ser capaz de mantener estables la forma y las dimensiones del dispositivo para garantizar que su volumen sea constante; además, tiene que resistir las agresiones mecánicas y enzimáticas del Tracto Gastrointestinal (TGI), así como las relacionadas con el pH. Para asegurar la resistencia mecánica, el grosor de la membrana debe estar entre 200 y 300  $\mu\text{m}$ . Sin embargo, esto puede ser un problema en los casos donde el fármaco posee una baja presión osmótica, lo cual conduce a una liberación lenta. En estos casos se recomiendan membranas altamente permeables (Baena, Y. *et al.*, 2006).

Entre los principales polímeros utilizados para este fin están la etilcelulosa, copolímeros derivados de ácido metacrílico, ésteres de celulosa (acetato, triacetato, propionato y butirato de celulosa, entre otros) los cuales su permeabilidad dependerá de su grado de acetilación (Tabla 2) (Hernández, J. y Melgoza, L., 2014).

**Tabla 2. Ejemplos de excipientes para la membrana de recubrimiento de diferentes Sistemas de Bomba Osmótica Oral.**

<b>Agentes de recubrimiento de la membrana del núcleo osmótico</b>			
	<b>EOP/BOE</b>	<b>PPOP/PP</b>	<b>CPOP/PC</b>
<b>Formador de membrana</b>	Acetato de Celulosa	Acetato de celulosa	Etilcelulosa
<b>Formador de poros</b>			HPMC, PEG 4000 y PVP
<b>Plastificante</b>	PEG y Triacetina	PEG 400	Propilenglicol
<b>Disolvente de recubrimiento</b>	Acetona	Acetona	Etanol y $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

**EOP/BOE:** Bomba Osmótica Elemental; **PPOP/PP:** Push Pull; **CPOP/PC:** Porosidad Controlada, **PEG:** Polietilenglicol, **HPMC:** Hidroxipropilmetilcelulosa, **PVP:** Polivinilpirrolidona,  **$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :** Cloruro de metileno

## 2.6 Clasificación de los Sistemas Osmóticos

Actualmente existen tres grupos principales de bomba osmótica oral, los cuales son (Figura 1) (Macedo, H. y Hernández, E., 2011):

1. Las Bombas Osmóticas Mono-Cámara: Dentro de este grupo se encuentran la Bomba Osmótica Elemental (EOP), la de Composición Simple (SCOT) y la Bomba de Núcleo Unitario Autoemulsificado (SEOP/SCPOP)
2. Las Bombas Osmóticas Multi-Cámara: Dentro de este grupo se encuentra la Bomba Osmótica Push-Pull (PPOP), Bomba Osmótica Push Stick (PSOP) y la Bomba Osmótica con Segunda Cámara no Expandible.
3. Las Bombas Osmóticas Orales Modificadas: Dentro de este grupo se encuentran la Bomba Osmótica de Porosidad Controlada (CPOP), Colónica, Bomba Osmótica para fármacos insolubles, tipo Sandwich, Multiparticuladas, Líquidas y Matriz.

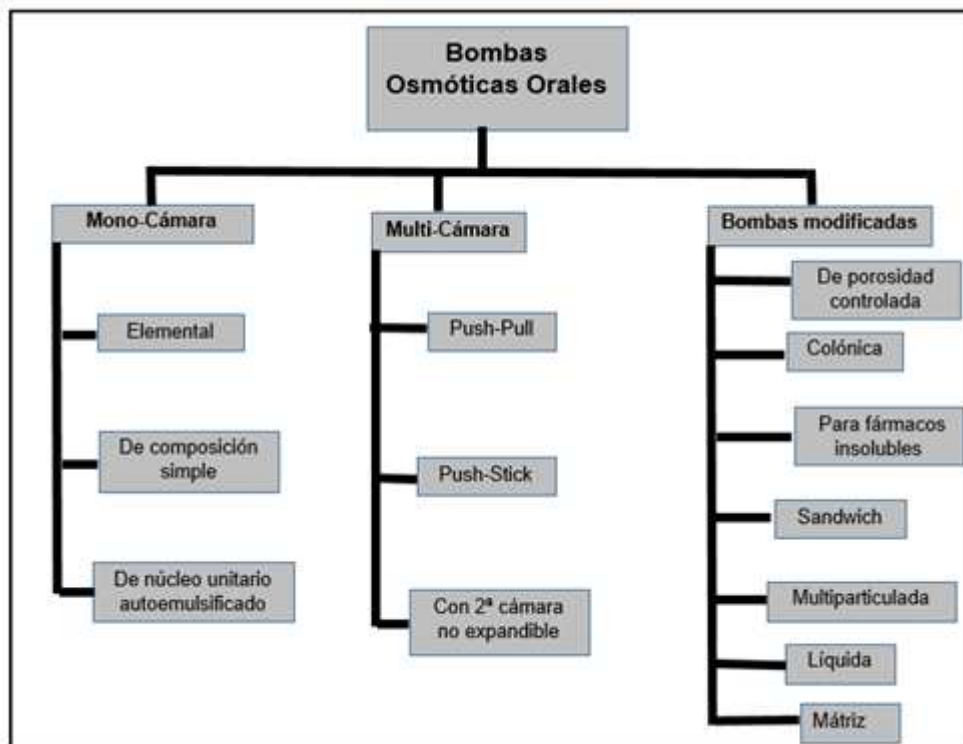


Figura 1. Clasificación de Sistemas de Bomba Osmóticas Oral

### **2.6.1 Bomba Osmótica Elemental (BOE)**

Este dispositivo fue inventado por Theeuwes en 1974 conocido como OROS® (Osmotic Released Oral System) el cual contiene esencialmente un agente osmótico que brinda una presión osmótica adecuada, asimismo se elabora como un comprimido recubierto por una membrana semipermeable, por lo general acetato de celulosa y se perfora un orificio en una de sus caras (Hernández, J. y Melgoza, L., 2014).

### **2.6.2 Bomba Osmótica de Composición Simple (SCOT)**

La tableta es similar en apariencia a otras tabletas administradas por vía oral recubiertas con película, pero consiste en una formulación central osmóticamente activa que está rodeada por una membrana semipermeable. Existen dos puertos de salida perforados con láser en la membrana, uno a cada lado de la tableta. La formulación central está compuesta principalmente de fármacos con pequeñas concentraciones de excipientes.

La membrana semipermeable es permeable al agua pero no a los componentes de mayor peso molecular de los fluidos biológicos. Tras la ingestión, el agua se absorbe a través de la membrana, que a su vez disuelve el fármaco y los excipientes en la formulación central. El fármaco disuelto y los excipientes salen a través de los puertos perforados con láser en la membrana. La velocidad de administración del fármaco es constante y depende del mantenimiento de un gradiente osmótico constante a través de la membrana (U.S. Food and Drug Administration, 2008)

### **2.6.3 Bombas Osmóticas Multicompartimentales.**

Estos dispositivos pueden ser divididos en dos categorías principales, dependiendo si una de las cámaras se expande en la otra (sistema *push-pull*) o si las cámaras son rígidas y mantienen su volumen constante, aun estando en funcionamiento

### **2.6.4 Bomba Osmótica Bicompartimental (PPOP)**

Este sistema es conocido como *push-pull OROS®* consiste en un comprimido bicapa recubierto por una membrana semipermeable y una perforación en la capa de fármaco. La capa inferior o capa de empuje contiene un polímero hidrófilo (agente polimérico osmótico) capaz de formar un hidrogel expandible que empuja el compartimento superior o capa del fármaco. Este comprimido osmótico actúa mediante el efecto combinado de la hidratación de sus dos compartimentos de modo que, inicialmente la capa del fármaco absorbe agua suficiente para formar una suspensión o solución que será expulsada a través del orificio de salida tan pronto como se inicie la formación de un fluido en su interior y se dé la expansión y empuje por parte del compartimento inferior previamente hidratado (Hernández, J. y Melgoza, L., 2014).

### **2.6.5 Bombas Osmóticas con liberación dirigida al colon (OROS-CT®)**

Con el fin de mejorar la distribución del principio activo en el colon, pueden fabricarse sistemas con múltiples unidades individuales contenidas en una cápsula de gelatina dura que se disuelve rápidamente en el estómago. De este modo, pueden quedar repartidos varios dispositivos a lo largo del colon al salir del estómago en forma espaciada de acuerdo con el vaciado gástrico (Baena Y. *et al.*, 2006). El sistema OROS-CT® consiste de 5 a 6 sistemas osmóticos bicompartimentales cubiertos por un recubrimiento entérico, a través de una cápsula de gelatina dura.

### **2.6.6 Sistemas Osmóticos Tipo Sándwich (SOTS)**

Los comprimidos osmóticos tipo sándwich consisten en una capa de empuje en medio de dos capas de fármaco. Recubiertos por una membrana semipermeable y tienen dos perforaciones en cada lado del comprimido. En estos comprimidos la liberación del fármaco ocurre por los dos orificios, lo que puede reducir potencialmente la irritación local por parte del fármaco en la mucosa gástrica (Hernández, J. y Melgoza, L. 2014).

Después de que el sistema entra en contacto con el medio acuoso, la cámara de presión osmótica que contiene agentes poliméricos se hidrata y el fármaco es liberado a través de los orificios de entrega. Este sistema ha sido empleado para nifedipino en el tratamiento de la hipertensión arterial y la angina de pecho (Baena, Y. *et al.*, 2006).

### **2.6.7 Bombas osmóticas con una segunda cámara no expandible**

Este grupo, puede dividirse en dos subgrupos, dependiendo la función de la segunda cámara. En el primer subgrupo, la segunda cámara es usada para diluir la solución del fármaco, liberándola del dispositivo. Esto se hace porque en algunos casos, si el fármaco deja el dispositivo como una solución saturada, puede haber irritación en el tracto gastrointestinal. El segundo subgrupo consiste en dos tabletas tipo BOE en una sola tableta. Cada una de las tabletas BOE puede contener diferentes fármacos. Este dispositivo puede liberar ambos fármacos simultáneamente (Hernández, J. y Melgoza L., 2014).

### **2.6.8 Bombas osmóticas por porosidad controlada**

Este tipo de bombas están basadas en las BOE, pero se diferencian en el tipo de membrana, puesto que en ella contiene aditivos solubles en agua, los cuales después de estar en contacto en un ambiente acuoso se disuelven, resultando en una formación *in situ* de microporos en la membrana. Algunos de estos aditivos formadores de microporos usado en este tipo de sistemas son el cloruro de sodio, urea y cloruro de potasio. A partir de la incorporación de estos aditivos a la membrana, ésta es sustancialmente permeable al agua y a los solutos disueltos provocando que el mecanismo de liberación del fármaco se realice a través de

difusión controlada por la presión osmótica generada desde el núcleo. La velocidad de liberación de estos sistemas depende del espesor de la membrana, del nivel de solubilidad de los componentes de la membrana, de la solubilidad del fármaco y de la presión osmótica (Hernández, J. y Melgoza, L., 2014).

Existen bombas osmóticas modificadas para fármacos insolubles, que constan de partículas de agentes osmóticos recubiertas con una película elástica semipermeable mezcladas con el fármaco insoluble, y comprimidas posteriormente en forma de tableta. Esta tableta se recubre finalmente con una membrana semipermeable en la que se crea el orificio de liberación. Al entrar en contacto con el fluido biológico, el agua penetra a través de las dos membranas hasta llegar a las partículas del agente osmótico, que se hinchan y empujan el fármaco insoluble hacia el orificio de liberación (Baena, Y. *et al.*, 2006).

### **2.6.9 Bombas osmóticas OROS push-stick (PSOP)**

Consiste en una tableta bicapa en forma de cápsula. Cuando la forma de dosificación entra en contacto con el ambiente acuoso, ambos compartimentos absorben agua simultáneamente. Porque el compartimento inferior carece de cualquier orificio, se expande y empuja el diafragma hacia la cámara superior del medicamento, liberando el fármaco través del orificio de entrega. Tiene como principal ventaja la administración de fármacos altamente solubles en agua (clorhidrato de oxibutinina) y prácticamente insolubles en agua (nifedipino, glipizida) (Babasaheb, B. *et al.*, 2014)

### **2.6.10 Sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS)**

El llenado de cápsulas es la tecnología más simple y más común para la encapsulación de formulaciones autoemulsionantes líquidas o semisólidas para la ruta oral. Paralelamente a los avances en la tecnología de cápsulas, la tecnología de líquido Oros (Alza Corporation) ha sido diseñada para la administración controlada de sustancias o péptidos insolubles. Este sistema se basa en principios osmóticos y es un sistema de formulación de autoemulsionante líquido. Consiste en una capa osmótica, que se expande después de entrar en contacto con el agua y bombea la formulación del medicamento a través de un orificio en la cápsula dura o blanda. Las ventajas del llenado de la cápsula son la simplicidad de fabricación, la idoneidad para fármacos altamente potentes a baja dosis y un alto potencial de carga de fármacos (hasta 50% (p / p) (Thakare, P. *et al.*, 2016).

## **2.7 Ventajas y Factores que pueden afectar la liberación de los sistemas osmóticos**

Los sistemas osmóticos para uso oral ofrecen distintas ventajas sobre otros medios de entrega de fármacos y son (Hernández, J. y Melgoza, L., 2014):

1. La liberación del fármaco es independiente del pH gástrico y la presión hidrodinámica del intestino.
2. La liberación de los sistemas osmóticos no se ve afectada por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal.
3. Suelen dar un perfil de liberación de orden cero después de un tiempo lag inicial.
4. Están caracterizados sus mecanismos de acción.
5. Los mecanismos de liberación no son dependientes del fármaco.
6. Estos sistemas permiten formular medicamentos con fármacos de diversas solubilidades.
7. La velocidad de liberación de los sistemas osmóticos es altamente predecible y se puede programar mediante la modulación de los parámetros de control de la liberación.
8. Poseen un alto grado de correlación *in vitro* e *in vivo*.

**Los factores que pueden afectar su velocidad de liberación son:** (Macedo, H. y Hernández, E., 2011)

- La solubilidad del activo
- El tipo y cantidad de agente osmótico
- La naturaleza y espesor de la membrana
- El diámetro del orificio realizado a la membrana para el caso de sistemas osmóticos que requieran perforación.

## **2.8 Medicamentos Osmóticos usados en la actualidad**

Los medicamentos orales que están actualmente en el mercado y que usan la tecnología del Sistema de Bomba Osmótica se resume en la tabla 3 (Macedo, H. y Hernández, E., 2011).

**Tabla 3. Medicamentos vendidos en la actualidad que usan Tecnología Osmótica**

Nombre Comercial	Principal activo	Tipo de osmótico	Uso Clínico	Desarrollador	Año
Acutrium	Fenilpropanolamina	BOE	DRE	Alza	1983
Volmax	Albuterol	BOE	DRE	GSK/Muro Pharmaceuticals	1987
Minipress XL ó Alpress LP	Prazocina	PP	DC	Alza/Pfizer	1992 1989
Procardía XL ó Adalat CC	Nifedipino	PP	DC	Alza/Pfizer-Bayer Osmótica	2000 2005
Concerta	Metilfenidato HCl	PS	DC	Alza/McNeil	1998
Cardura CR	Mesilato de Doxazosin	PP	DC	Alza/Pfizer	1996
Ditropan UD/ Tavor	Cloruro de Oxibutinin	AE	DC	UCB Pharma Osmótica	2002
Tiamato Dilacor XR	Diltiazem HCl	CS	DC	Merck/ Aventis Andrx	1996
Altroprev	Lovastatina	BOE	DM	Andrx	1998
Elafax XR	Venlafaxin HCl	BOE	DNN	Osmotica/Phoenix	1994
Tegretol	Carbamazepina	AE	DNN	Alza/Novartis	2004
Ditropan XL	Cloruro de Oxibutinin	PP	DC	Alza	1994
Glucotrol XL	Glipizida	PP	DM	Alza/Pfizer	1996
Fortamet	Metformina HCl	CS	DM	Andrx	1986
DynaCirc CR	Israpidina	PP	DC	Alza/Novartis	2007
Teczem	Enalapril Diltiazem	PC	DC	Merck/ Aventis	
Acu System C	Vitamina C	PC	DRE	Alza	
Invega	Paliperidona	PP	DNN	Xian-Janssen	

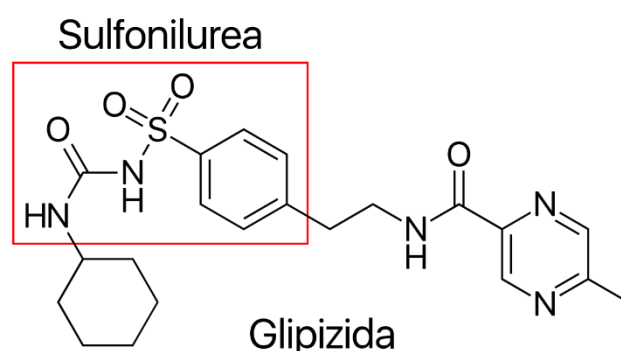
**BOE:** Bomba Osmótica Elemental; **PP:** Push Pull; **CS:** Composición Simple, **PS:** Push Stick, **AE:** Autoemulsificado, **PC:** Porosidad Controlada, **DRE:** Desorden Respiratorio y Estacional, **DC:** Desorden cardiovascular, **DM:** Desorden metabólico, **DN:** Desorden neuronal y nervioso.

## 2.9 Glipizida

Es una sulfonilurea que reduce los valores de glucemia a los normales en pacientes con *diabetes mellitus* no insulino dependiente. Elimina o disminuye la glucosuria y mejora los síntomas de poliuria, polidipsia y prurito. Actúa estimulando la secreción de insulina a partir de las células beta de los islotes del tejido pancreático. El control de la glucemia persiste hasta 24 horas después de la administración de una dosis única de glipizida. Su absorción es uniforme, rápida y prácticamente completa. Los picos de concentraciones plasmáticas aparecen al cabo de 1 a 3 horas después de la administración. Se une a proteínas plasmáticas en 99%. Se metaboliza sobre todo en el hígado y se excreta por la orina. Induce cambios favorables en los perfiles lipoproteicos plasmáticos de pacientes tratados por *diabetes mellitus* (Iruretagoyena, M., 2014).

### 2.9.1 Características fisicoquímicas

Glipizida (1 - ciclohexil - 3 - [[p- [2- (5 - metilpirazinacarboxamida) etil] fenil] sulfonil] urea) es un polvo blanquecino e inodoro con un pKa de 5,9 con una masa molecular de 445.536 g/mol. Es insoluble en agua y alcoholes, pero soluble en NaOH 0.1 N; es libremente soluble en dimetilformamida. Los comprimidos de Glipizida para uso oral están disponibles en dosis de 5 mg y 10 mg (Mylan Pharmaceuticals Inc., 2017).



**Figura 2. Estructura y grupo funcional de la Glipizida**

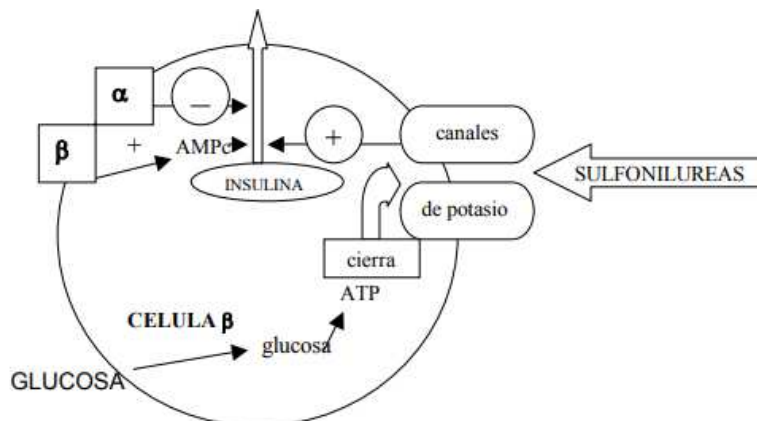
### 2.9.2 Mecanismo de acción de las Sulfonilureas.

La glipizida reduce la glucosa en la sangre mediante la estimulación de las células de los islotes pancreáticos, lo que provoca un aumento en la secreción de insulina. En la imagen 2 se detalla como las sulfonilureas se unen a los receptores de los canales de potasio sensibles al ATP en la superficie celular de páncreas, reduciendo de esta manera la conductancia de potasio y provocando la despolarización de la membrana.

La despolarización estimula la afluencia de iones de calcio a través de los canales de calcio sensibles al voltaje, elevando las concentraciones intracelulares de iones de calcio, lo que induce la secreción o exocitosis, de la insulina. La glipizida no es eficaz en la ausencia de funcionamiento de las células beta, como ocurre en la



*diabetes mellitus* de tipo I, o cuando el número de células beta viables es baja, como ocurre en los casos graves de la diabetes mellitus tipo II (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, 2014).



**Figura 3. Mecanismo de acción de las Sulfonilureas en las células  $\beta$  del Páncreas (Bard y Vivas, 2004).**

### 2.9.3 Farmacocinética:

La glipizida se administra por vía oral y se absorbe rápida y completamente desde el tracto gastrointestinal. La glipizida es la única sulfonilurea que no se debe tomar con la comida. El inicio de acción se produce dentro de los 90 minutos, y la disminución máxima de la glucosa en suero que ocurre dentro de 2-3 horas. La glipizida se distribuye en el líquido extracelular y se une extensamente a las proteínas (99%).

La glipizida se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos, y todos ellos, fármaco inalterado y sus metabolitos se excretan en la orina. La excreción urinaria aumenta cuando la orina es alcalina y disminuye cuando es ácida. La vida de eliminación es de 2-4 horas, y la duración de la acción es de 12-24 horas (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, 2014).

### 2.9.4 Glipizida en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS)

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) es el marco científico que clasifica las sustancias fármacos basadas en su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal. La disolución y la permeabilidad gastrointestinal son los parámetros fundamentales que controlan la tasa y la extensión de la absorción del fármaco. Las moléculas con 10 mg/ml o menor solubilidad en agua de pH 1 a pH 7 a 37° C presentan los problemas de biodisponibilidad máxima. Los fármacos de Clase II (por ejemplo, glipizida, nifedipino, itraconazol, aceclofenaco, etc.) son aquellos con solubilidades y velocidad de disolución demasiado bajas para ser consistentes con la absorción completa, a pesar de que son membranas altamente permeables.

Distintos métodos (por ejemplo, micronización, estabilización de estados de alta energía, inclusión de tensoactivos, formación de emulsión o sistemas de microemulsión, formación de sal, deposición de disolvente, mezclado ordenado, complejación de ciclodextrina, dispersiones sólidas, etc.) están disponibles para incrementar la solubilidad y la tasa de disolución de los fármacos de Clase II para que la absorción y así la biodisponibilidad de la formulación puede ser mejorada. (Kumar Kataria, M. y Bhandari, A., 2014).

### 2.9.5 Cinética de liberación

La prueba de liberación es un parámetro crítico para evaluar la liberación de fármaco de la forma de dosificación que lo contiene. Con esta prueba se determina la velocidad a la que es liberado un fármaco, el cual representa un paso crítico para la absorción y su biodisponibilidad en el organismo. Las concentraciones obtenidas durante la prueba pueden ser analizadas cuantitativamente con el objetivo de predecir la liberación que tendrá el fármaco en el organismo. De esta forma los modelos matemáticos suelen ser los mayormente empleados para el análisis y predicción de los datos de la prueba de liberación. Este tipo de modelos reciben el nombre de modelos dependientes. Al comparar los perfiles de liberación de 2 fármacos pueden realizarse evaluaciones estadísticas sobre los parámetros del modelo propuesto (García, J., 2017).

Los principales modelos matemáticos a los que se ajustan los comprimidos de liberación prolongada son principalmente la cinética de orden 0, la cinética de Primer Orden, Higuchi y Korsmeyer-Peppas.

**Cinética de orden cero:** Este tipo de cinética se utiliza para describir la liberación de formas farmacéuticas que no se disgregan y que liberan el principio activo de una manera lenta, asumiendo que el área no se ve modificada y que no se obtienen condiciones en el equilibrio (Redondo, L., 2015). La expresión matemática que la define es la siguiente:

La expresión matemática que la define es la siguiente:

$$Q_1=Q_0 +k_0 \cdot t$$

Donde  $Q_1$  se corresponde con la cantidad de fármaco disuelto a tiempo  $t$ ,  $Q_0$  es la cantidad inicial de fármaco,  $t$  es tiempo y  $k_0$  es la constante del proceso.

**Cinética de primer orden:** Este modelo describe típicamente el comportamiento de fármacos solubles en matrices acuosas, en las que su liberación es proporcional a la cantidad de principio activo remanente en su interior (Redondo, L., 2015). La expresión matemática que la define es la siguiente:

$$\ln Q=\ln Q_0 \cdot k \cdot t$$

Donde Q es la cantidad de fármaco liberada en tiempo t, Q<sub>0</sub> es la cantidad inicial de fármaco en la disolución y k es la constante de primer orden que regula el proceso.

**Higuchi:** Este modelo parte de los supuestos que: la concentración inicial de fármaco en la matriz es mayor en comparación a su solubilidad; la difusión sólo ocurre en una dimensión; las partículas del fármaco son mucho más pequeñas que el grosor del sistema; se considera nulo el hinchamiento del sistema; la difusión de fármaco es constante (García, J., 2017). La ecuación simplificada que expresa este modelo se expresa en la ecuación

$$Q = kH\sqrt{t}$$

Donde Q es la cantidad de fármaco a tiempo t, KH es la constante de disolución de Higuchi. Los datos obtenidos se grafican como el porcentaje acumulado de fármaco disuelto, contra la raíz cuadrada del tiempo. Este modelo resulta útil para explicar la liberación de diferentes sistemas de liberación modificada tales como transdérmicos y sistemas matriciales con fármacos solubles.

**Korsmeyer y Peppas:** Este modelo es una relación matemática simple, la cual ayuda a determinar el mecanismo por el cual se libera un fármaco en un medio determinado. Esta relación se originó a partir del estudio de sistemas poliméricos (García, J., 2017). La siguiente expresión expresa la ecuación del modelo:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n$$

Donde  $M_t / M_\infty$  es la fracción de fármaco liberado a un tiempo t, k es la constante de liberación, y n es un exponente que se relaciona con el mecanismo mediante el cual se libera el fármaco. En la tabla 4 se expresa la relación entre los mecanismos y el valor del exponente.

**Tabla 4. Relación de los exponentes del modelo de Korsmeyer-Peppas y los valores del exponente n.**

<b>n</b>	<b>Mecanismo de transporte</b>
0.45 ≤ n	Difusión Fickiana
0.45 < n < 0.89	Transporte no Fickiana
0.89	Caso de transporte II (Liberación de orden Cero)
n > 0.89	Súper caso de transporte II

El valor del exponente  $n$  brinda información sobre la cinética de liberación del fármaco, por lo que si  $n$  es igual a 0.5, la liberación del fármaco tiene lugar a través de un fenómeno de difusión de tipo Fickian (modelo matemático de Higuchi), si  $n$  toma valores entre 0,5 y 1 indica que la liberación del fármaco es debida a un mecanismo de difusión no Fickian o anómalo y cuando  $n$  es igual a 1, el mecanismo de liberación del fármaco depende del proceso de relajación de las cadenas poliméricas. Las principales características de cada una son (Suñe, J., 2002):

- **Tipo I o “Fickniano” (Higuchi).** Se presenta en las matrices inertes en las que el fármaco está disperso en una matriz. La velocidad de liberación disminuye en función del tiempo, debido a que la longitud del trayecto de difusión de las moléculas de principio activo aumenta a medida que el disolvente avanza hacia el centro del comprimido o matriz. La cantidad de fármaco disuelta es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo transcurrido hasta alcanzar una liberación de aproximadamente el 60% de la dosis.
- **Tipo II (Orden Cero).** Este mecanismo se presenta cuando la liberación del principio activo es controlada por el hinchamiento de la matriz o comprimido matricial. La velocidad de liberación del fármaco, en el mecanismo denominado transporte caso II, es controlada por la relajación de las cadenas poliméricas. En este caso, el agua que penetra en el sistema actúa como plastificante, ya que disminuye la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) del polímero. Cuando la  $T_g$  es igual a la temperatura del sistema de liberación, las cadenas del polímero sufren la transformación de un estado cristalino a uno más flexible.
- **Difusión anómala o “no Fickniana”.** En este caso la liberación del principio activo depende simultáneamente de los fenómenos de hinchamiento y de difusión de la matriz.
- **Tipo “supra II”.** El comprimido presenta, en el medio de disolución, una capa superficial totalmente hidratada que sufre erosión continua durante el proceso de liberación. En algunos casos, la liberación de fármaco se acerca a orden cero si la velocidad del medio de disolución hacia el interior del comprimido y la velocidad de erosión (o de disolución, si el polímero es hidrosoluble) se compensan.

### **3.0 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo general**

- Elaborar tabletas osmóticas *push-pull* de glipizida con una liberación controlada de 24 horas.

#### **3.2 Objetivos Particulares**

- Elaborar los comprimidos bicompartimentales en prensa hidráulica con los polímeros HPMC K4M, HPMC K100M y Poliox N80
- Realizar el recubrimiento de los comprimidos bicompartimentales con una membrana semipermeable.
- 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.

### **4.0 MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **4.1 Elaboración de los comprimidos osmóticos bicompartimentales.**

En la elaboración de los comprimidos bicapa de 9mm de diámetro se comprimieron inicialmente la capa de fármaco en una prensa hidráulica (Carver, mod.3912) para posteriormente compactarse la capa de empuje sobre esta última en la misma prensa. Tanto la capa de fármaco como la capa de empuje se comprimieron a 250 psi por 5 segundos.

Para cada formulación se prepararon lotes de 80 tabletas, de las cuales 32 tabletas se usaron para pruebas físicas y el resto se usó para realizar el recubrimiento pelicular

Se realizaron tres formulaciones, las cuales se resumen en la siguiente tabla:

**Tabla 5. Formulaciones propuestas en la elaboración de núcleos**

<b>Formulación</b>	<b>1 (%)</b>	<b>1 (g)</b>	<b>2 (%)</b>	<b>2 (g)</b>	<b>3 (%)</b>	<b>3 (g)</b>
<b>Capa de fármaco “pull” 200mg</b>						
Glipizida	<b>10</b>	3	<b>10</b>	3	<b>10</b>	3
Cloruro de sodio (J.T. Baker)	<b>2</b>	0.6	<b>2</b>	0.6	<b>2</b>	0.6
Óxido de Polietileno (Poliox N-80)	<b>81</b>	24.3	<b>72.25</b>	21.675	<b>66</b>	19.8
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel HPMC K4M)	<b>7</b>	2.1	<b>7</b>	2.1	<b>7</b>	2.1
Crospovidona	<b>0</b>	0	<b>8.75</b>	2.625	<b>15</b>	4.5
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>30</b>	<b>100</b>	<b>30</b>	<b>100</b>	<b>30</b>
<b>Capa de empuje “push” 100mg</b>						
HPMC K100M	<b>70</b>	7	<b>70</b>	7	<b>70</b>	7
Cloruro de sodio (J.T. Baker)	<b>29</b>	2.9	<b>29</b>	2.9	<b>29</b>	2.9
Colorante	<b>1</b>	0.1	<b>1</b>	0.1	<b>1</b>	0.1
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>10</b>	<b>100</b>	<b>10</b>	<b>100</b>	<b>10</b>

## **5.0 Pruebas físicas de control de calidad a los núcleos.**

### **5.1 Prueba de dimensiones**

A 20 tabletas se les midió el diámetro y del espesor con un vernier digital.

### **5.2 Variación de peso**

Los requerimientos de las farmacopeas en lo que se refiere a la variación de peso se especifican como el porcentaje de desviación del peso medio teórico de una muestra de comprimidos. Los límites de tolerancia están asociados con los márgenes preestablecidos de pesos. Así, de acuerdo con la Farmacopea Europea, se pesan un total de 20 comprimidos sin recubrir y se establece valores límites de aceptación recogidos en la Tabla 6:

**Tabla 6. Límites de aceptación en la variación de peso de comprimidos establecidos para la farmacopea europea 1er edición.**

<b>Peso del comprimido</b>	<b>Desviación máxima para los 18 comprimidos</b>	<b>Desviación máxima para 20 comprimidos</b>
< 80 mg	10%	20%
80-250 mg	7.5%	15%
> 250 mg	5%	10%

### **5.3 MGA 1041. Friabilidad (FEUM, 2014)**

Se empleó para esta prueba el fragilizador Temsa, usando 22 tabletas sin recubrir que pesaran menos de 6.5 g en conjunto, de acuerdo a lo descrito en la monografía. Usando la fórmula descrito en la FEUM se determinó el porcentaje de pérdida de masa promedio de las tabletas para determinar si las tabletas pasan o no la prueba:

$$\left( \frac{P_i - P_t}{P_i} \right) * 100$$

Los comprimidos, pesados previamente, se colocaron en fragilizador con una velocidad de giro de 25 rpm durante 4 minutos.

### **5.4 MGA 1051. Resistencia a la ruptura (Dureza) (FEUM, 2014)**

Se empleó un durómetro (Tablet Hardness Tester, Model PAH 01) usando 10 tabletas para esta prueba colocándolos de manera horizontal y los resultados se expresaron en kg.F y se determinó la desviación estándar.

### **6.0 Recubrimiento de película para las tabletas bicapa.**

El proceso de recubrimiento se realizó en un bombo convencional de 13 litros acoplado a un motor Erweka. Para esto, se adicionaron tabletas placebo de mayor diámetro junto con los comprimidos osmóticos previamente elaborados. Las condiciones que se recomiendan trabajar se resumen en la tabla 7.

**Tabla 7. Parámetros para el proceso de recubrimiento de película.**

<b>Condiciones de recubrimiento</b>	<b>Parámetro</b>
<b>Carga del bombo</b>	1 Kg
<b>Velocidad de rotación</b>	18-25rpm
<b>Velocidad de dosificación</b>	10-15 / min
<b>Presión de aspersión</b>	20-25 psi
<b>Distancia de la pistola de aspersión</b>	10-12 cm
<b>Temperatura del proceso</b>	27-30 °C

La solución de recubrimiento se preparó con una mezcla de acetona y agua en proporción 95:5 respectivamente, utilizando el producto Opadry CA. La mezcla de recubrimiento se preparó para un aumento en peso del 14%.

La mezcla de acetona-agua se sometió a condiciones de alta agitación hasta formar un vórtice en el centro del líquido. El producto Opadry CA se adicionó en el centro del vórtice de manera lenta y constante para evitar la formación de grumos. Una vez incorporado totalmente el producto se tuvo en agitación por 1 hora.

#### **7.0 Perforación de los comprimidos bicompartimentales recubiertos.**

La perforación de los comprimidos se realizó de manera manual con un taladro mecánico (Pros Kit IPK-500) utilizando broca de 0.5 mm, en el centro de la capa de fármaco.

#### **8.0 Prueba de disolución *In-vitro***

Se preparó un medio de fluido intestinal sin enzimas pH  $7.5 \pm 0.1$  y se acondicionó el aparato USP 2 a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ , 50 rpm. Posteriormente las tabletas osmóticas perforadas se colocaron dentro de los sinkers tipo canastilla del disolutor. Se tomaron muestras de 3 mL con jeringa de 5 ml a los 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutos, y posteriormente cada hora hasta los 720 minutos (12 horas) y posteriormente a las 24 horas, estas muestras se filtraron empleando acrodiscos y se realizaron las lecturas a 275 nm en espectrofotómetro UV-visible Cary 50.

Los resultados se analizaron mediante el complemento Ddsolver para el programa Microsoft Excel® 2013 para determinar las cinéticas de liberación que siguen cada una de las formulaciones, los modelos considerados fueron orden cero, primer orden, modelo de Higuchi y modelo de Korsmeyer-Peppas.

#### **9.0 Actividades Realizadas**

- Fabricación comprimidos osmóticos en prensa hidráulica
- Uso de vernier digital, durómetro y fragilizador para pruebas de control de calidad.
- Manejo del equipo para realizar recubrimiento pelicular.
- Se empleó un disolutor USP 2 para realizar el perfil de disolución.



## 10 Objetivos y metas alcanzados

- Elaboración de diferentes formulaciones de comprimidos push-pull de glipizida.
- Realización de pruebas de control de calidad a los comprimidos.
- Realización del perfil de disolución a los comprimidos.
- Determinación de la cinética que sigue cada formulación.

## 11 Resultados y discusión

### 11.1 Pruebas Físicas

Los resultados de las pruebas físicas efectuadas se resumen en la tabla 8. Los comprimidos osmóticos elaborados sin perforar antes del recubrimiento se sometieron a la prueba de friabilidad, las F1 y F2 tuvieron una pérdida de peso del 0.1% y F3 tuvo una pérdida del 0.26%, los cuales se encontraron por debajo del 0.5%, límite permitido para que las formulaciones puedan someterse al proceso de recubrimiento en bombo convencional sin que se presenten grietas o fracturas (Hernández, J.y Melgoza, L., 2014). En cuanto a variación de peso, las tres formulaciones tuvieron una desviación típica menor del 10%, límite permitido por la farmacopea europea para variación de peso (Vila, J., 2001).

**Tabla 8. Valores promedio de pruebas físicas realizadas a los núcleos de glipizida.**

	Número de tabletas	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Peso (mg)
F1	20	9.06 ± 0.05	4.62 ± 0.08	298.8 ± 6.39
F2	20	9.10 ± 0.02	4.72 ± 0.09	301.5 ± 6.09
F3	20	9.02 ± 0.01	4.83 ± 0.07	303.8 ± 5.00

En la tabla 9, el parámetro de dureza F2 y F3 no tuvo diferencias entre los valores máximos y mínimos. En la F1 no hubo semejanza en relación al valor mínimo y máximo, esto puede deberse la variación entre las presiones con las que se elaboró la tableta en la prensa hidráulica. La F1 (19.24 Kg.F), F2 (19.36 Kg.F) y F3 (18.37 Kg.F) tuvieron una dureza aceptable respecto a los resultados en la investigación de Hernández *et al.* con una formulación similar obtuvieron una dureza media de sus núcleos fue 20.70 Kg.F

**Tabla 9. Valores de dureza en los comprimidos de glipizida**

<b>Dureza</b>	<b>Valor mínimo Kg.F</b>	<b>Valor medio Kg.F</b>	<b>Valor máximo Kg.F</b>
F1	16.23	19.24	25.19
F2	18.01	19.36	20.62
F3	16.65	18.27	19.84

### 11.2 Proceso de recubrimiento de los núcleos

El aumento en peso obtenido en el lote fue del 12% con un tiempo total de proceso de 36 minutos 45 segundos.

**Tabla 10. Composición para el recubrimiento pelicular**

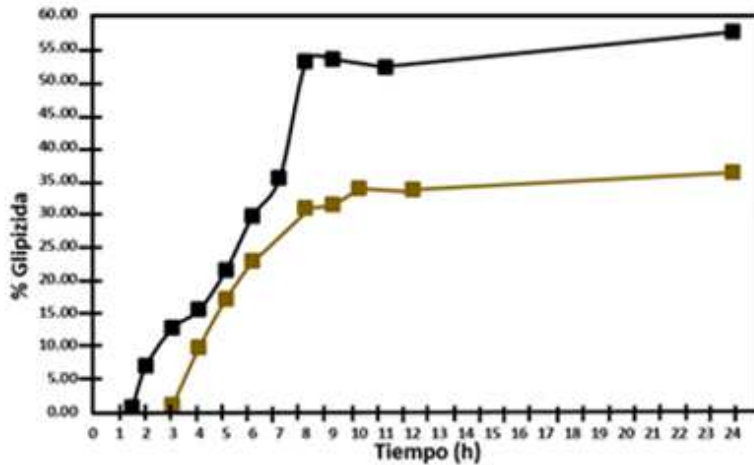
<b>Solución de recubrimiento</b>	
Opadry-CA (g)	148.3 g
Acetona (g)	1872 g
Agua (g)	98.5 g

**Tabla 11. Parámetros para el proceso de recubrimiento de película.**

<b>Condiciones de recubrimiento</b>	<b>Parámetro</b>
<b>Carga del bombo</b>	1 Kg
<b>Velocidad de rotación</b>	18rpm
<b>Velocidad de dosificación</b>	12.5 g/min
<b>Presión de aspersion</b>	25 psi
<b>Distancia de la pistola de aspersion</b>	10 cm
<b>Temperatura del proceso</b>	27-30 °C

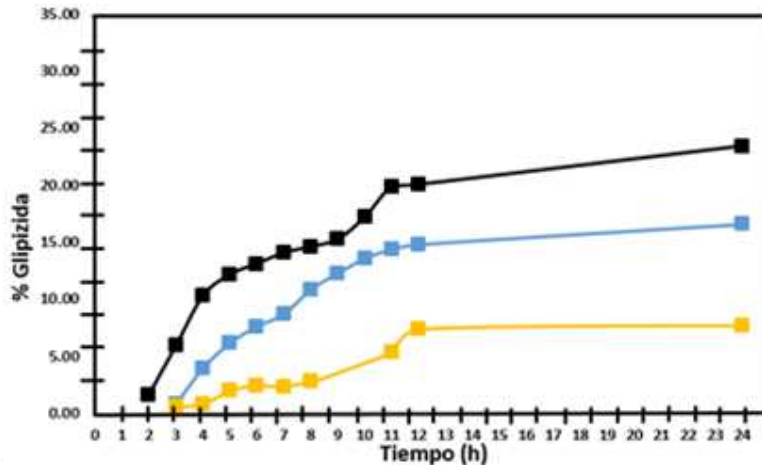
### 11.3 Perfiles de Disolución

Se observan los perfiles de disolución en la figuras 4, 5 y 6. En la figura 4, cabe resaltar el rompimiento de la tableta 2 entre las horas 7 y 8, es por esa razón que hay un aumento en el porcentaje de liberación del fármaco. La formulación tuvo considerables valores de liberación, a pesar de no contener crospovidona en su composición.



Formulación	%Disuelto (24 h)
■ T2 (R)	57.23
■ T1	35.97

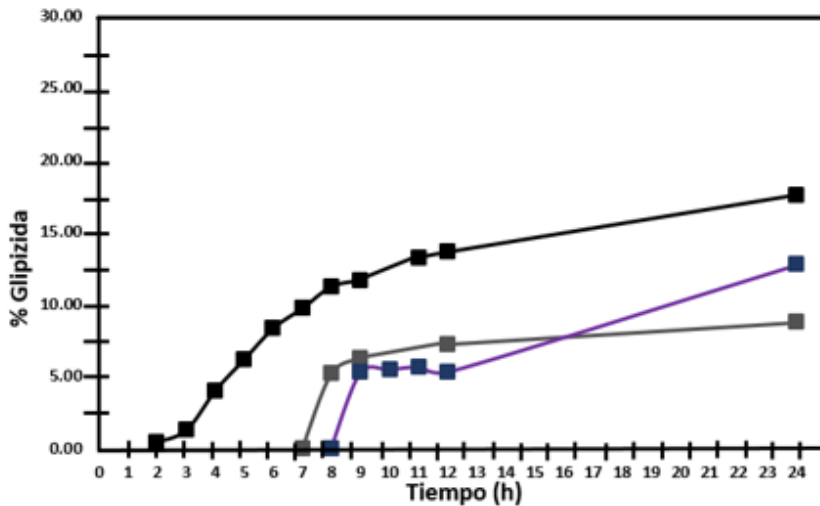
Figura 4. Perfil de disolución de las tabletas 1 y 2 de la Formulación 1 (0% Croscopovidona)



Formulación	%Disuelto (24 h)
■ T3	23.42
■ T1	16.56
■ T2	7.69

Figura 5. Perfil de disolución de las tabletas 1, 2, 3 de la Formulación 2 (8.75% Croscopovidona)

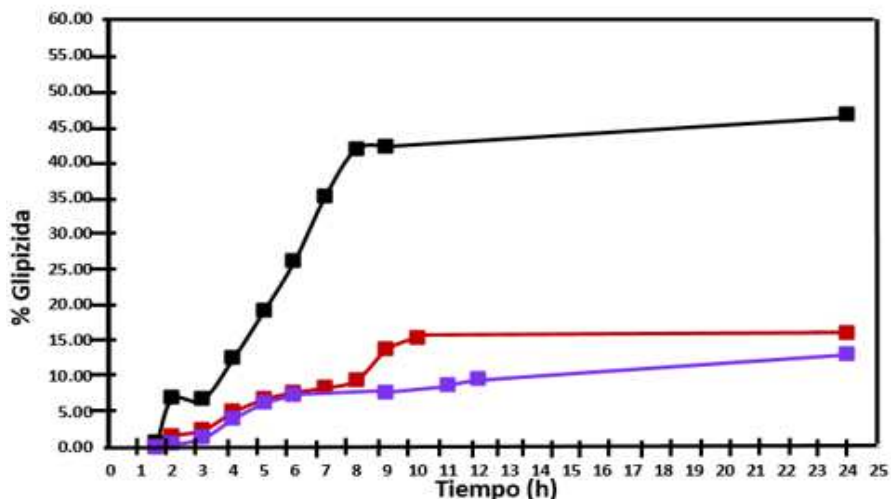
En la figura 5 y 6 se observa una deficiente liberación (7-23% aproximadamente) del fármaco en ambas formulaciones. La cantidad de crospovidona utilizado en la elaboración de estos comprimidos osmóticos fue de 8.75 y 15% respectivamente. La propuesta de emplear crospovidona, al ser un superdisgregante, estaba enfocada en disminuir los tiempos lag y modular la liberación alcanzando concentraciones máximas cercanas al 100%. Sin embargo, algunos autores (Setty C. *et al.*, 2008), (Zhao N. y Ausgsburger L., 2005) mencionan que el empleo de crospovidona en porcentajes superiores al 5% perjudica la liberación del fármaco en comprimidos convencionales, por lo que en este caso no se recomienda el uso de este excipiente en concentraciones superiores a las empleadas para la glipizida.



Formulación	%Disuelto (24 h)
■ T3	12.74
■ T2	17.56
■ T1	8.71

**Figura 6. Perfil de disolución de las tabletas 1, 2, 3 de la Formulación 3 (15 % Crospovidona)**

En la figura 7 se observan los porcentajes de liberación, donde el porcentaje mayor fue la F1 de 46.60%, mientras la F2 y F3 fue de 15.89% y 13% respectivamente. Con estos resultados se confirma que la incorporación de la crospovidona disminuyo el porcentaje máximo de liberación.



Formulación	%Disuelto (24 h)
■ F1	46.60
■ F2	15.89
■ F3	13.00

Figura 7. Perfil de disolución de las Formulaciones 1, 2 y 3

#### 11.4 Cinéticas de liberación

El tiempo considerado para determinar las cinéticas se muestra en la tabla 12. Con el programa Ddsolver se obtuvieron los valores de  $R^2$  y AIC en cada periodo de tiempo correspondiente, la cinética que seguía cada tableta depende de tener la mayor  $R^2$  y menor valor de AIC. Los resultados se observan en la tabla 13.

Tabla 12. Periodos de tiempo empleados para realizar las cinéticas de liberación Formulación

Formulación	Tiempo (h)
F1 Tableta 1	2-10
F1 Tableta 2	1.5-7
F2 Tableta 1	4-10
F2 Tableta 2	3-8
F2 Tableta 3	4-10
F3 Tableta 1	10-24
F3 Tableta 2	9-24
F3 Tableta 3	2-11

**Tabla 13. Comparación entre las R<sup>2</sup> y valores de AIC de los diferentes modelos de cinéticas de cada formulación**

<b>Modelo de cinética de Glipizida</b>									
<b>Formulación</b>	<b>Orden Cero</b>		<b>Primer Orden</b>		<b>Higuchi</b>		<b>Korsmeyer Peppas</b>		
	<b>Parámetros de Ajuste</b>								
	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>AIC</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>AIC</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>AIC</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>AIC</b>	<b>n</b>
<b>F1 Tableta 1</b>	0.9395	41.4453	0.9498	39.7569	<b>0.9780</b>	<b>32.3277</b>	0.9746	34.2622	0.472
<b>F1 Tableta 2</b>	<b>0.9819</b>	<b>-0.2911</b>	0.9814	-0.0766	0.8966	11.9156	0.9774	24.2369	1.012
<b>F1 Promedio</b>	0.9759	22.1057	0.9667	24.3784	0.9297	29.5982	<b>0.9774</b>	<b>22.0843</b>	1.265
<b>F2 Tableta 1</b>	0.9925	-1.7424	<b>0.9935</b>	<b>-2.6879</b>	0.9749	6.7626	0.9927	-1.4480	0.813
<b>F2 Tableta 2</b>	0.8547	-0.2817	0.8564	-0.3486	<b>0.8717</b>	<b>-1.0248</b>	0.8453	0.3703	0.628
<b>F2 Tableta 3</b>	0.9290	27.4988	0.9325	26.9916	<b>0.9500</b>	<b>23.9803</b>	0.9459	25.4359	0.414
<b>F2 Promedio</b>	0.9707	16.1869	0.9744	14.8562	0.9781	13.2745	<b>0.9839</b>	<b>10.8945</b>	0.620
<b>F3 Tableta 1</b>	0.4924	12.2123	0.4960	12.1839	<b>0.5647</b>	<b>11.5980</b>	0.4340	11.8750	0.237
<b>F3 Tableta 2</b>	<b>0.9410</b>	<b>10.2100</b>	0.9401	10.2963	0.9164	12.2995	0.9261	11.8376	2.077
<b>F3 Tableta 3</b>	0.9535	25.7373	0.9607	24.0386	0.9799	17.3654	<b>0.9837</b>	<b>15.8917</b>	0.583
<b>F3 Promedio</b>	0.9100	16.5555	0.9117	16.4232	<b>0.9285</b>	<b>14.9398</b>	0.9213	16.0509	0.353

La tabla 14 muestra las cinéticas que siguen cada una de las tabletas de las tres formulaciones. Cabe destacar que la mayoría de tabletas empleadas siguieron el modelo de Higuchi, lo cual indica un control en la liberación de glipizida mediante difusión, en vez de ser seguir la cinética de orden cero.

**Tabla 14. Cinéticas de liberación de cada tableta.**

<b>Formulación</b>	<b>Tableta</b>	<b>Cinética</b>	<b>Tiempo lag</b>	<b>Comentarios</b>
<b>F1</b>	T1	Modelo Higuchi	1.5 horas	En este caso al haberse elaborado las tabletas en presiones no homogéneas, los resultados son variables afectando la cinética de la formulación.
	T2	Orden Cero	3 horas	
<b>F2</b>	T1	Primer Orden	3 horas	Existe variabilidad de resultados, por lo que se recomienda emplear seis tabletas para realizar un mejor análisis.
	T2	Modelo Higuchi	3 horas	
	T3	Modelo Higuchi	2 horas	
<b>F3</b>	T1	Modelo Higuchi	8 horas	Existe variabilidad de resultados, por lo que recomienda emplear seis tabletas para realizar un mejor análisis.
	T2	Orden Cero	9 horas	
	T3	Korsmeyer-Peppas	3 horas	

La tabla 15 señala las cinéticas que siguen el promedio de cada formulación, en la cual se observa que la F1 fue la única que siguió la cinética de orden cero, mientras que F2 y F3 siguen el modelo de Higuchi.

**Tabla 15. Cinéticas de liberación de cada formulación**

<b>Formulación</b>	<b>Cinética</b>	<b>Comentarios</b>
<b>F1</b>	Orden Cero	Se ajusta al modelo de Korsmeyer-Peppas, el valor de N obtenido fue igual a 1.2, esto indica que la cinética que sigue esta formulación es de Orden Cero. Asimismo, los valores de R <sup>2</sup> y AIC de ambas cinéticas son similares  Con esto queda determinado que la liberación del fármaco es lenta, al no tener crospovidona tuvo porcentajes de liberación superiores respecto a las demás formulaciones.
<b>F2</b>	Higuchi	La liberación del fármaco es difusional (Higuchi), esto puede deberse al empleo de crospovidona en altos porcentajes, al ser este excipiente insoluble en agua no permitió una liberación adecuada de la glipizida.
<b>F3</b>	Higuchi	

## 12 Conclusiones

- La elaboración de los comprimidos osmóticos cumplió con lo establecido en la Farmacopea Europea y FEUM en cuanto a variación de peso y friabilidad respectivamente.
- El proceso de recubrimiento del lote tuvo un aumento en peso del 12%
- Las tabletas sin crospovidona tuvieron una mayor liberación respecto a las otras formulaciones. La incorporación de crospovidona en los porcentajes 8.75% y 15% afectó la liberación de glipizida y por lo tanto modificó considerablemente su cinética, por lo que no se recomienda la incorporación de este excipiente para estas formulaciones.

### 13. Bibliografía

1. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. (2014). Vademécum. Consultado el 01 de Octubre de 2017, <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/g009.htm>
2. Anónimo. (s.f.). Ciencia Explicada. Consultado el 01 de Octubre de 2017, <http://cienciaexplicada.com/glipizida.html>
3. Arroyo, V. *et al.*, (2007). Nuevas Formas Farmacéuticas De Liberación Modificada: Revisión Y Relevancia. Guadalajara.
4. Babasaheb, B. (2014). Osmotic drug delivery system: an overview. International journal of pharmacy & pharmaceutical research.
5. Baena, Y. *et al.*, (2006). Sistemas Osmóticos de Administración Oral. Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas, 192-211.
6. Bard, J., y Vivas, N. (2004). Insulina Y Drogas Para El tratamiento De La Diabetes.
7. Costa, E. *et al.*, (2004). Sistemas Matriciales. Acta Farmacéutica Bonaerense, 259-265.
8. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2011), Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 10 ed. México; 2011.
9. García, J. (2017). Efecto del uso de crosprovidona en comprimidos osmóticos. Consultado el 15 de Enero de 2019, <http://www.eumed.net/libros/img/portadas/1677.pdf>
10. Guangjing, L. *et al.*, (2015). Can semipermeable membranes coating materials influence in vivo performance for paliperidone tri-layer ascending release osmotic pump tablet: In vitro evaluation and in vivo pharmacokinetics study. Elsevier, 128-137.
11. Guzmán, M. *et al.*, (2013). Estudio comparativo de la liberación in vitro de metformina, a partir de dos productos multifuente de liberación inmediata, comercializados en Colombia. Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas, 169-189.
12. Hernández, F. (2001). Notas Galénicas Comprimido. Madrid, España. Consultado el 10 Septiembre 2019, [https://www.tremedica.org/wp-content/uploads/n6\\_NotasGalenicas.pdf](https://www.tremedica.org/wp-content/uploads/n6_NotasGalenicas.pdf)
13. Hernández, J., *et al.*, (2019). Influence of the superdisintegrants in nifedipine release from osmotic push-pull tablets. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 2164-1271.
14. Hernández J. y Melgoza L. (2014). Principales sistemas osmóticos orales. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas.



15. Hernández, J. Y Melgoza, L. (2014). Principales superdisgregantes sintéticos, mecanismos y factores que influyen en su actividad. Consultado 17 Septiembre 2019, <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v43n2/v43n2a02.pdf>
16. Iruretagoyena, M. (2014). Fármacos utilizados en la terapia antidiabética. Consultado el 15 de Octubre de 2017, <https://sdpt.net/par/terapiadiabetica.htm>
17. Kumar Kataria, M., y Bhandari, A. (2014). Formulation and Evaluation of Solid dispersion for Dissolution Enhancement of Nifedipin. Jodhpur, India.
18. López, S. (2018). Sistemas de liberación sostenida de administración oral y parenteral. Consultado el 20 de Enero de 2019, <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/SERGIO%20LOPEZ%20LOPEZ.pdf>
19. Liu, L. *et al.*, (2000). Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery. *Journal of Controlled Release* 67, 309-322.
20. Lopez, S., (2018). Sistemas de liberación sostenida de administración oral y parenteral. Consultado el 15 de Noviembre de 2018 , <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/SERGIO%20LOPEZ%20LOPEZ.pdf>
21. Macedo, H., y Hernandez, E. (2011). ¿Qué sabe usted acerca de... sistemas de bomba osmótica? *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 72-77.
22. Molina, C. (2017). Comprimidos bucodispersables. Consultado el 12 Septiembre 2019, <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/CRISTINA%20MOLINA%20MOLINA.pdf>
23. Montaner, I. *et al.*, (2005). Formas farmacéuticas de liberación y estereoisómeros. Pamplona.
24. Redondo, L. (2015). Estudios de equivalencia in vitro de formulaciones genéricas. Consultado el 20 Febrero, <https://eprints.ucm.es/48872/1/LAURA%20REDONDO%20FLOREZ%20%281%29.pdf>
25. Setty, C. *et al.*, (2008). Development of fast
26. dispersible aceclofenac tablets: effect of functionality of superdisintegrants. *Indian*
27. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 70(2):180-5.
28. Talevi, A. (2016). Procesos Biofarmacéuticos: Su relación con el diseño de formas farmacéuticas y el éxito de la farmacoterapia. La plata: Editorial de la Universidad de la Plata.
29. Thakare, P. (2016). A review on self-emulsified drug delivery system. *PHARMACEUTICAL AND BIOLOGICAL EVALUATIONS*, 140-153
30. Universidad de Antioquia. (2016). Aprende en Línea. Consultado el 01 de Octubre de 2017,

<http://aprendeenlinea.udea.edu.co/lms/moodle/mod/page/view.php?id=130030>

31. U.S. Food and Drug Administration (2008). FORTAMET® (metformin hydrochloride) Extended-Release Tablets. Consultado el 25 de Marzo 2019, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/021574s006lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021574s006lbl.pdf)
32. Vila, J. (2001). Tecnología Farmacéutica Volumen II: Formas Farmacéuticas. Editorial Síntesis.
33. Zhao, N. y Augsburger, L., (2005). The influence of swelling capacity of superdisintegrants in different pH media on the dissolution of hydrochlorothiazide from directly compressed tablets. AAPS PharmSciTech. 2005. 20;6(1):E120-6.