



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

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

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

INFORME DE SERVICIO SOCIAL

*“DESARROLLO DE COMPRIMIDOS OSMÓTICOS BICOMPARTIMENTALES
DE GLIPIZIDA DE 10 mg PARA LIBERACIÓN CONTROLADA DE 12 HORAS”*

PROYECTO GENÉRICO: OBTENCIÓN DE MATERIAS PRIMAS, PRINCIPIOS
ACTIVOS, MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS.

ALUMNA: DEYANIRA ALBARRAN RODRIGUEZ
MATRÍCULA: 2143024535

ASESORAS: DRA. LUZ MARÍA MELGOZA CONTRERAS
M. EN C. GABRIELA MARISOL GARCÍA HERNÁNDEZ

LUGAR DE REALIZACIÓN: EDIFICIO N-110, LAB. DE FARMACOTECNIA,
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA, UNIDAD XOCHIMILCO

FECHA DE INICIO: OCTUBRE 1 DE 2018
FECHA DE TÉRMINO: ABRIL 1 DE 2019



Índice

1. Introducción	8
1.1 Diabetes <i>Mellitus</i> o tipo II	8
1.2 Forma farmacéutica de administración oral	9
1.2.1 Glipizida	9
1.3 Forma farmacéutica de liberación modificada (FFLM)	11
1.3.1 Bombas osmóticas	15
1.3.2 Comprimidos osmóticos bicompartimentales (<i>push-pull</i> , <i>PPOP</i>)	17
1.4 Factores que afectan la velocidad de liberación del fármaco	19
1.4.1 Solubilidad	19
1.4.2 Membrana semipermeable	19
1.4.3 Presión osmótica	20
1.4.4 Tamaño de orificio de liberación	21
1.5 Mecanismos de liberación	21
1.6 Cinéticas de liberación.....	22
1.6.1 Modelo de orden cero.....	22
1.6.2 Modelo de primer orden.....	22
1.6.3 Modelo de Higuchi.....	23
1.6.4 Modelo de Korsmeyer-Peppas	23
1.7 Componentes de la bomba osmótica bicompartimental de Glipizida	25
1.7.1 Crospovidona (Kollidon CL-SF).....	25
1.7.2 Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K4M y K100M).....	26
1.7.3 Cloruro de sodio (NaCl).....	27
1.7.4 Polivinilpirrolidona (Povidona K90).....	27
1.7.5 Óxido de polietileno (Polyox WSR N-80)	28
1.7.6 Opadry® CA	28
2. Objetivos	29
<i>General</i>	29
<i>Específicos</i>	29
3. Materiales y métodos	29
3.1 Materiales	29
3.2 Equipos e instrumentos.....	30



3.3	Formulación.....	31
3.3.1	Formulación I, lote I.....	31
3.3.2	Formulación II, lote II.....	31
3.4	Mezclado	32
3.5	Tableteado	32
3.6	Pruebas físicas	33
3.6.1	Variación de peso, medición del espesor y diámetro.....	33
3.6.2	Resistencia a la ruptura (Dureza)	33
3.6.3	Friabilidad	33
3.7	Recubrimiento	34
3.7.1	Preparación de la suspensión de recubrimiento	34
3.7.2	Aspersión de la suspensión de recubrimiento	34
3.8	Perforación mecánica	35
3.9	Perfiles de disolución <i>in vitro</i> de 12 h en fluido intestinal simulado, sin pancreatina	36
3.9.1	Preparación de SR de fluido intestinal simulado sin pancreatina	36
3.10	Identificación de glipizida por espectroscopía UV-vis en tabletas Glinase XR.....	38
3.10.1	Preparación del estándar de referencia de glipizida	38
3.10.2	Preparación de la muestra para identidad de tabletas Glinase XR de 10 mg	38
3.11	Perfil de liberación <i>in vitro</i> de 24 h en fluido intestinal simulado sin pancreatina, de tabletas comerciales <i>Glinase XR</i>	38
4.	Resultados	40
4.1	Formulación y mezclado	40
4.2	Compresión.....	40
4.3	Pruebas físicas para los comprimidos bicompartimentales	41
4.3.1	Variación de peso, medición del espesor y diámetro	41
4.3.2	Resistencia a la ruptura (Dureza)	42
4.3.3	Friabilidad	43
4.4	Recubrimiento	43
4.5	Perfiles de disolución <i>in vitro</i> de 12 horas en fluido intestinal simulado sin pancreatina	45
4.5.1	Perfil de liberación bomba osmótica bicompartimental con 10 % ganancia en peso de membrana semipermeable de <i>Opadry</i> [®] CA.	45



4.5.2	Perfil de liberación con bomba osmótica bicompartimental con 12 % ganancia en peso de membrana semipermeable de <i>Opadry</i> [®] CA.	48
4.5.3	Perfil de liberación bomba osmótica bicompartimental con 10 % y 12 % de ganancia en peso de membrana semipermeable <i>Opadry</i> [®] CA.	51
4.6	Identificación de glipizida por espectroscopía UV-vis de Glinase XR	53
4.7	Perfil de liberación <i>in vitro</i> de 12 h en fluido intestinal simulado sin pancreatina, de tabletas Glinase XR	54
5.	Objetivos y metas alcanzadas	59
6.	Conclusiones	59
7.	Recomendaciones	60
8.	Referencias bibliográficas	61
9.	Anexos	65
9.1	Cálculo de la SA de fosfatos.....	65
9.1.1	SV de NaOH 0.2 N.....	65
9.1.2	Cálculos para la preparación de SR de fluido intestinal simulado sin pancreatina..	65
9.2	Cálculos del rendimiento del proceso de recubrimiento.	66
9.3	Información complementaria.....	68



Índice de tablas

Tabla 1. Tipos de liberación del fármaco en formas farmacéuticas de liberación modificada.	12
Tabla 2. Solutos farmacéuticos comunes de soluciones saturadas para ejercer presión osmótica. 16	
Tabla 3. Mecanismos de cinética liberación Korsmeyer-Peppas.	24
Tabla 4. Materia prima para el desarrollo de comprimidos osmóticos de glipizida de 10 mg.	29
Tabla 5. Equipos empleados en el desarrollo de comprimidos osmóticos de glipizida 10mg.	30
Tabla 6. Cantidad en porcentaje y peso de principio activo y materias primas que se emplearon en la formulación I, para comprimidos osmóticos de glipizida de 10 mg.	31
Tabla 7. Cantidad en peso y porcentaje por lote, de principio activo y materias primas que se emplearon en la formulación II, para comprimidos osmóticos de glipizida de 10 mg.	32
Tabla 8. Condiciones reales durante el proceso de recubrimiento con Opadry® CA.	35
Tabla 9. Condiciones en el perfil de disolución y toma de muestra durante el perfil de disolución de 12 h. Los tiempos establecidos fueron los mismos para liberación prolongada los 4 perfiles glipizida. FI (sin crospovidona) con g/p del 10 % de Opadry® CA; FII (con 5 % de crospovidona) con g/p 10 % de Opadry® CA; F1 (sin crospovidona) con g/p del 12 % de Opadry®; y FII (con 5 % de crospovidona) con g/p 12 % de Opadry® CA.	37
Tabla 10. Condiciones en el perfil de disolución y toma de muestra durante el perfil de disolución para liberación sostenida de tabletas comerciales Glinase XR de glipizida de 24 h.	40
Tabla 11. Variación de peso, medición del espesor y diámetro de los comprimidos de la formulación I y formulación II.	41
Tabla 12. Prueba de resistencia a la ruptura, formulación FI y FII.	43
Tabla 13. Comparación entre el perfil de liberación de la formulación FI (sin crospovidona) y formulación FII (con 5 % de crospovidona), con 10 % ganancia en peso de membrana semipermeable Opadry®CA. Los resultados mostrados corresponden al promedio de la liberación de 6 tabletas.	46
Tabla 14. Parámetros y coeficientes de determinación de modelos cinéticos de la FI sin crospovidona) y FII (con 5% de crospovidona), con 10 % ganancia en peso de recubrimiento Opadry®CA. Los resultados mostrados corresponden al promedio de la liberación de 6 tabletas.	47
Tabla 15. Comparación entre el perfil de liberación de la formulación FI (sin crospovidona) y formulación FII (con 5 % de crospovidona), con 12 % ganancia en peso de membrana semipermeable Opadry®CA. Los resultados mostrados corresponden al promedio de la liberación de 6 tabletas.	49
Tabla 16. Parámetros y coeficientes de determinación de modelos cinéticos de la formulación FI (sin crospovidona) y FII (con 5% crospovidona) con 12 % ganancia en peso de membrana semipermeable de Opadry®CA. Los resultados mostrados corresponden al promedio de la liberación de 6 tabletas.	50
Tabla 17. Parámetros y coeficientes de determinación de modelos cinéticos del medicamento comercial Glinase XR. Los resultados obtenidos de los modelos matemáticos corresponden al	



tratamiento de los datos de los tiempos 0.75 h a 12.0 h y a promedios de la liberación de 6 tabletas.	56
Tabla 18. Especificaciones del proceso de recubrimiento con Opadry® CA.	66
Tabla 19. Especificaciones en la preparación de la dispersión de recubrimiento	67
Tabla 20.	68
Tabla 21. Promedios de los % de fármaco liberado en cada perfil de disolución, con los cuales se realizaron los gráficos de perfil de disolución en el presente informe.	70

Índice de Figuras

Figura 1. Estructura química de Glipizida (USP, 2007).	9
Figura 2. Perfiles de concentración plasmática de las diferentes formas farmacéuticas de liberación modificada.	12
Figura 3. Modelo gráfico de una bomba osmótica bicompartimental.	18
Figura 4. Vaso disolutor aparato 2 (paletas), empleo de dispositivos de sumersión sinkers, para perfil de liberación de bombas osmóticas bicompartimentales de liberación prolongada de glipizida de 12 h.	36
Figura 5. Vaso disolutor aparato 2 (paletas), empleo de dispositivos de sumersión sinkers, para perfil de liberación de tabletas comerciales de liberación sostenida Glinase XR de glipizida de 24 h.	39
Figura 6. Comprimidos osmóticos bicompartimentales de glipizida de liberación prolongada de 12 h. A) FI (sin crosprovidona); B) FII (con 5 % de crosprovidona).	44
Figura 7. Identificación de glipizida en tabletas de Glinase XR por espectroscopia de UV-vis. Línea roja: estándar de referencia; línea azul: tableta de Glinase XR	54
Figura 8. Comprimidos osmóticos bicompartimentales después del perfil de disolución para liberación prolongada de 12 h de glipizida 10 mg. A) FI (sin crosprovidona) con g/p del 10 % de Opadry® CA; B) FII (con 5 % de crosprovidona) con g/p 10 % de Opadry® CA; C) F1 (sin crosprovidona) con g/p del 12 % de Opadry® D) FII (con 5 % de crosprovidona) con g/p 12 % de Opadry® CA.	69

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Comparación entre el perfil de liberación de la formulación FI (sin crosprovidona) y formulación FII (con 5 % de crosprovidona) con 10 % ganancia en peso de membrana semipermeable de Opadry®CA. Los resultados mostrados corresponden al promedio de la liberación de 6 tabletas en cada tiempo.	45
Gráfico 2. Comparación entre la formulación FI (sin crosprovidona) y la formulación FII (con 5% de crosprovidona) con 12% ganancia en peso de membrana semipermeable Opadry®CA. Los resultados mostrados corresponden al promedio de la liberación de 6 tabletas en cada tiempo.	48
Gráfico 3. Comparación entre la formulación FI (sin crosprovidona) y la formulación FII (con 5% de crosprovidona) con 10 % y 12% de ganancia en peso de membrana semipermeable	



Opadry®CA. Los resultados mostrados corresponden al promedio de la liberación de 6 tabletas en cada tiempo.	51
Gráfico 4. Perfil de liberación de glipizida de liberación sostenida de 12 horas, los resultados mostrados corresponden al promedio de la liberación de 6 tabletas.....	55
Gráfico 5. Comparación entre la formulación FI (sin crospovidona) con 10 % y 12% de ganancia en peso de membrana semipermeable Opadry®CA contra Glinase XR (Comercial). Los resultados mostrados corresponden al promedio de la liberación de 6 tabletas en cada tiempo.	57
Gráfico 6. Comparación entre la formulación FII (con 5% de crospovidona) con 10 % y 12% de ganancia en peso de membrana semipermeable Opadry®CA contra Glinase XR (Comercial). Los resultados mostrados corresponden al promedio de la liberación de 6 tabletas en cada tiempo.	58

Índice de Ecuaciones

Ecuación 1. Fracción de fármaco liberado con cinética de orden 0.....	19
Ecuación 2. Cinética de liberación de orden cero	22
Ecuación 3. Cinética de liberación de primer orden	22
Ecuación 4. Cinética de liberación de primer orden, logarítmica.	23
Ecuación 5. Cinética de liberación del Modelo Higuchi.....	23
Ecuación 6. Cinética de liberación del Modelo Korsmeyer-Peppas.	23
Ecuación 7.% de friabilidad de FI.....	43
Ecuación 8. % de friabilidad de FII.....	43



Abreviaturas

°C	Grados Celsius
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
FEUM	Farmacopea de los estados Unidos Mexicanos
FFLM	Forma farmacéutica de liberación modificada
FID	Federación Internacional de Diabetes
Kg F	Kilopondio o Kilogramo-fuerza
min	Minuto (s)
mg	Miligramo (s)
mOsmol/kg	Miliosmol por kilogramo
mPa·s	miliPascal por segundo
nm	nanometros
OMS	Organización Mundial de la Salud
s	Segundos
SCB	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica
TGI	Tracto Gastrointestinal
t_{lag}	tiempo de retraso o de latencia
λ	Longitud de onda
μm	Micrómetros



1. Introducción

1.1 Diabetes *Mellitus* o tipo II

La diabetes *Mellitus* o de tipo II es una enfermedad metabólica crónica, se asocia con una deficiencia absoluta o relativa de la producción y/o de la acción de la insulina, hormona que se produce en el páncreas, la cual permite que la glucosa del torrente circulatorio ingrese en las células del cuerpo, donde se convierte en energía. Además, es fundamental para el metabolismo de las proteínas y las grasas (FID, 2019).

En la diabetes tipo II, los altos niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia) son el resultado de la incapacidad de las células del cuerpo de responder totalmente a la insulina (resistencia a la insulina). Durante el estado de resistencia a la insulina, la hormona no es eficaz, lo que deriva en un aumento de la producción de insulina. La diabetes tipo II es la más común, y representa aproximadamente del 85% a 90% de los casos de diabetes en el mundo. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente 62 millones de personas tienen diabetes tipo II en el continente americano (OPS, 2020).

La Federación Internacional de Diabetes (FID) refiere que en 2019 México se encontraba en sexto lugar a nivel mundial con 463 millones de personas con diabetes y se estima que para el año 2030 se incrementará a 578 millones. En este contexto, la prevalencia nacional de diabetes tipo II es de 8.6 millones de personas, es decir, 10.3% de la población total (11.4 % de las mujeres y 9.1 % de los hombres), según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018 (INEGI, 2021).

Por otra parte, en 2019 la FID también calculó que el gasto total en salud debido a la diabetes en personas de 20 a 79 años, en México fue de 17.0 miles de millones de dólares (USD). Esta proyección es conservadora ya que supone que el gasto medio por persona y la prevalencia de la diabetes se mantenga constantes. El gasto debido a la diabetes tiene un impacto significativo en los presupuestos en salud de todo el mundo (FID, 2019).

La clave del tratamiento de la diabetes tipo 2 es la promoción de un estilo de vida que incluya una dieta sana, actividad física regular, no fumar y el mantenimiento de un peso corporal saludable. Si los intentos de modificar el estilo de vida para controlar los niveles de glucosa en la sangre fallan, se suele comenzar la administración oral de medicamentos (FID, 2019).

En la actualidad disponemos de una variedad de opciones de fármacos antidiabéticos, para el tratamiento de la diabetes tipo II. Uno de estos fármacos es la Glipizida, fármaco de interés para el desarrollo de la forma farmacéutica de administración oral, involucrada en el presente informe.

1.2 Forma farmacéutica de administración oral

Una forma farmacéutica es la disposición individualizada a la que se adaptan los fármacos y aditivos para componer un medicamento, esta composición puede tener una mezcla de uno o más principios activos, que presentan ciertas características físicas para su adecuada dosificación, conservación y administración; dicho de otra forma, es la disposición externa que se da a las sustancias medicamentosas para facilitar su administración (SSa-CPFEUM, 2018).

El fármaco es definido como toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica, y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna las condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento (SSa, 2016).

1.2.1 Glipizida

La glipizida es un fármaco miembro de la segunda generación de las sulfonilureas, recetado como medicamento oral para el tratamiento de pacientes con Diabetes *Mellitus* o de tipo II; fue sintetizado por primera vez por *Ambrogi y colaboradores (1971)* en Italia (Ambrogi, *et al.*, 1971)

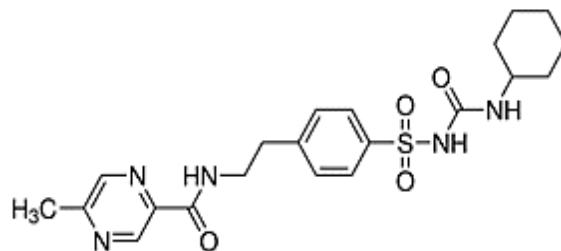


Figura 1. Estructura química de Glipizida (USP, 2007).

La fórmula molecular de glipizida es C₂₁H₂₇N₅O₄S (Figura 1) y tiene un peso molecular de 445.54 g/mol. La glipizida contiene no menos de 98.0 % y no más de 102.0 % de C₂₁H₂₇N₅O₄S, calculado con respecto a la sustancia seca (USP, 2007).

Glipizida es un polvo blanquecino e inodoro con un pKa de 5.9, ácido débil. Es insoluble en agua o disolventes polares, pero soluble en NaOH 0.1 N; es fácilmente soluble (de 1 a 10 partes de



disolvente en volumen requeridas para 1 parte de soluto) en dimetilformamida (FDA, 2009). El punto de fusión de la glipizida va de los 208 °C a 209 °C (Ambrogi, *et al.*, 1971).

La glipizida, al igual que otras sulfonilureas, parece actuar principalmente estimulando la liberación de insulina de las células β pancreáticas. Estudios recientes sugieren que su acción también puede estar asociada con alguna alteración en la farmacocinética de la insulina endógena y aparentemente depende de la glucosa (Brodden, *et al.*, 2012).

Los efectos extrapancreáticos también pueden jugar un papel en el mecanismo de acción de los medicamentos orales sulfonilureas hipoglucemiantes. Dos efectos extrapancreáticos que se han demostrado que son importantes en la acción de la glipizida son un aumento en la sensibilidad a la insulina y una disminución en la producción de glucosa hepática. Sin embargo, el mecanismo por el cual la glipizida reduce la glucosa en sangre durante la administración a largo plazo no se ha establecido claramente. Glipizida es completamente absorbida en el Tracto Gastrointestinal (TGI), en el intestino y metabolizada en cinco diferentes metabolitos en el hígado (FDA, 2009).

Glipizida es un fármaco hipoglucemiante que pertenece a la clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), es decir, tiene baja solubilidad y alta permeabilidad en membranas (su baja solubilidad impide que haya una absorción inmediata tras su liberación). A pesar de ser insoluble en agua su biodisponibilidad absoluta (proporción de fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo) y su disolución se considera un paso limitante de la velocidad en la absorción del TGI. También tiene una semivida de eliminación relativamente corta que va de 2.5 a 4.7 horas, por lo que requiere una dosificación de dos veces al día en un gran número de pacientes, lo que a menudo conduce a un incumplimiento del tratamiento (Pasha, 2017).

Durante la mayor parte de la existencia de la industria farmacéutica, la administración de fármacos ha inducido respuestas simples y de acción rápida, por vía enteral o parenteral. Las formas farmacéuticas convencionales de administración oral se caracterizan por liberar sus componentes activos en su mayoría de manera inmediata hacia el lugar de absorción (Hernández-Herrero, *et al.*, 2010). Actualmente se habla tanto de formas farmacéuticas sólidas de liberación convencional como de otras formas farmacéuticas sólidas de liberación modificada. Dentro de estas últimas, cabe destacar a las formas farmacéuticas de liberación modificada. Las cuales se han convertido en un importante campo de investigación debido a su uso extendido y seguro (Kumar, *et al.*, 2016).



1.3 Forma farmacéutica de liberación modificada (FFLM)

Las formas farmacéuticas de liberación modificada son formulaciones en las que la velocidad y/o el sitio de liberación de los ingredientes activos son diferentes de los de la forma de dosificación de liberación inmediata administrada por la misma vía. Esta modificación deliberada se logra mediante un diseño de formulación y/o métodos de fabricación especial (EMA, 2014).

Cabe destacar que una forma farmacéutica de liberación modificada será utilizada, con el fin de controlar el lugar, el momento, la duración o la magnitud de su acción terapéutica. Además de que las formas de liberación modificada no sólo están destinadas a retardar el efecto terapéutico del principio activo en el medicamento, sino también a prolongar su acción (Suñé-Negre, 2000).

En el caso de sustancias activas medicamentosas de eliminación rápida, puede plantearse una forma farmacéutica de liberación modificada, que lentifique la absorción de dicha sustancia, de forma que las curvas de concentración plasmática resultantes no presenten toxicidad y se mantenga largo tiempo en el área de concentración plasmática de eficacia. En las FFLM, a diferencia de los sistemas de liberación convencional (inmediata), la velocidad de liberación del fármaco es menor que la velocidad de absorción de este en el organismo ($V_{lib} < V_{abs}$), permitiendo que el proceso limitante sea la liberación y no la absorción (Hernández-Herrero, *et al.*, 2010).

Como se resume en la *Tabla 1* existen diferentes tipos de liberación modificada, dentro los cuales se encuentran la liberación retardada o dirigida, la liberación repetida o diferida, la liberación prolongada y la liberación controlada o sostenida.

Tabla 1. Tipos de liberación del fármaco en formas farmacéuticas de liberación modificada.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA	
Liberación dirigida o retardada	Una forma de dosificación que libera el fármaco en/cerca del sitio de acción fisiológico previsto. Las formas de dosificación de liberación dirigida pueden tener características de liberación prolongada (Kumar, <i>et al.</i> , 2009).
Liberación repetida o diferida	La liberación de fármaco tiene lugar de manera secuencial; es decir, se alterna consecutivamente periodos de cesión y de no cesión del fármaco al torrente sanguíneo (Gómez, 2017).
Liberación prolongada	Una forma de dosificación que permite al menos una reducción del doble en la frecuencia de dosificación en comparación con el fármaco presentado como forma de liberación inmediata (Kumar, <i>et al.</i> , 2009).
Liberación controlada o sostenida	Incluye cualquier sistema de administración de fármacos que logre una liberación lenta de fármacos durante un período de tiempo prolongado, a una velocidad constante (Kumar, <i>et al.</i> , 2009).

Así mismo en la *Figura 2* complementa la información plasmada en la *Tabla 1*. En el gráfico de la *Figura 2* se observan los perfiles de concentración plasmática obtenidos a partir de los diferentes tipos de liberación modificada de formas farmacéuticas orales antes mencionadas (Suñé-Negre, 2000).

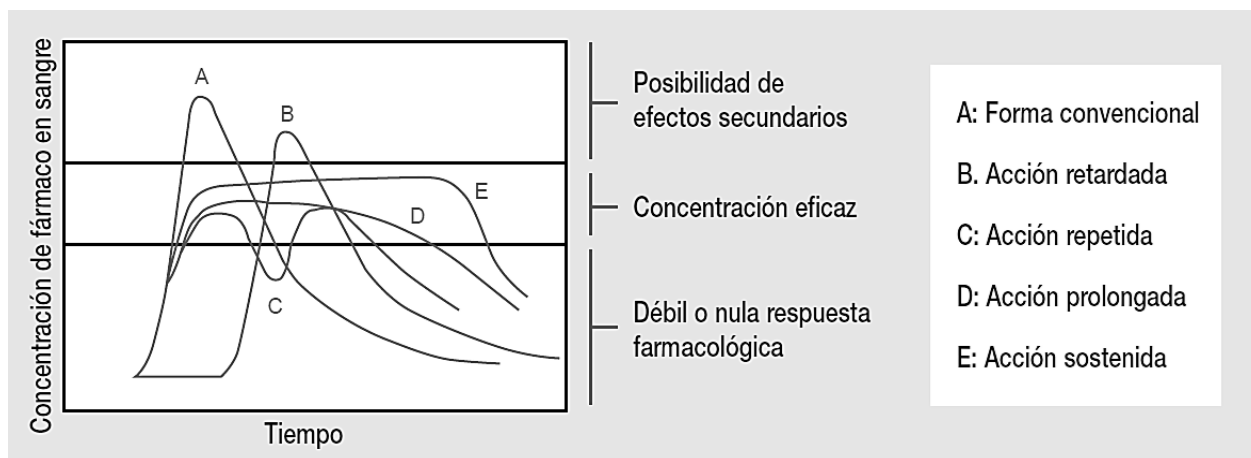


Figura 2. Perfiles de concentración plasmática de las diferentes formas farmacéuticas de liberación modificada.

Adicionalmente, la *Figura 2* considera la liberación de acción convencional o inmediata, representada por el inciso A, refiere a los medicamentos en los que la liberación del fármaco o principio activo no está deliberadamente modificada por un diseño de formulación particular ni por



un método de fabricación especial. En el caso de una forma farmacéutica sólida de liberación convencional, el perfil de disolución de la sustancia activa depende esencialmente de sus propiedades intrínsecas (Paredero, 2008). En el gráfico de la *Figura 2* se observa que el fármaco es liberado desde el momento de su administración, posteriormente se alcanza la concentración eficaz y disminuye.

En segundo lugar, la liberación retardada, hace referencia a la condición en la que la formulación permite retrasar la liberación de el o los fármacos (SSa-CPFEUM, 2018). Los sistemas de liberación retardada están diseñados para dirigir la liberación de medicamentos a un sitio específico del cuerpo. Uno de los métodos empleados para el retrasar la liberación del fármaco se logra al recubrir una forma de dosificación sólida oral con una película polimérica entérica. Estos polímeros, comúnmente denominados poliácidos, poseen grupos funcionales ácidos (como los grupos carboxilo) y exhiben solubilidad dependiente del pH, la película entérica permanece intacta en el bajo pH del estómago y comienza a disolverse en el pH más alto del intestino delgado cuando se produce una ionización suficiente de estos grupos funcionales ácidos (Rajabi-Siahboomi, *et al.*, 2012). De acuerdo con la *Food and Drugs Administration* de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), una forma de dosificación de liberación retardada se define como una "que libera un medicamento (o medicamentos) en un momento que no sea inmediatamente después de la administración" (FDA, 2009).

La liberación de acción retardada en la *Figura 2* la representa el inciso B, en esta forma farmacéutica 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 recubrimiento entérico, en las que el principio activo es liberado en una zona concreta del intestino delgado (USP, 2019). Como se observa el gráfico de la *Figura 2*, el fármaco es liberado cuando ha transcurrido cierto tiempo desde el momento de su administración, se alcanza la concentración eficaz y disminuye.

La acción repetida o diferida, representada por el inciso C, la liberación de fármaco tiene lugar de manera secuencial; es decir, se alterna consecutivamente periodos de liberación y de no liberación del fármaco. En el gráfico se puede observar que se alcanza la concentración eficaz desde el momento de su administración y disminuye hasta salir de la ventana terapéutica, para volver a aumentar la concentración y nuevamente alcanza la concentración eficaz y disminuye.



En cuanto al tipo de liberación prolongada es una forma de liberación extendida que difiere de la liberación sostenida, puesto que en la liberación prolongada no se incluye una porción del principio activo que juegue el papel de dosis inicial. Los sistemas de liberación prolongada para la administración oral de medicamentos mantienen los niveles terapéuticos en sangre de un medicamento durante un período prolongado. A pesar del mayor costo unitario del sistema de administración en comparación con las formas de dosificación de liberación inmediata convencionales, existe un beneficio económico de ahorro para las formulaciones de liberación prolongada. Los ahorros económicos también pueden resultar de una disminución en las hospitalizaciones y menos tiempo de trabajo perdido, a medida que las enfermedades crónicas se manejan mejor (Rajabi-Siahboomi, *et al.*, 2012).

El inciso D de la *Figura 2* representa la acción prolongada, este tipo de acción está diseñado para liberar el fármaco lentamente y proporcionar un suministro continuo de fármaco durante un período prolongado, pero no necesariamente a una velocidad constante (Kumar, *et al.*, 2009). Como se observa en el gráfico, se alcanza la concentración eficaz desde el momento de su administración y va disminuyendo gradualmente.

Por último, el inciso E representa la liberación sostenida y/o controlada. En primer lugar, la liberación sostenida se define como una modalidad de la liberación extendida que se logra con la liberación rápida de una dosis o fracción del principio activo, seguida de una liberación gradual de la dosis remanente por un periodo de tiempo prolongado. Esta liberación evita los altibajos de concentraciones plasmáticas característicos de la administración sucesiva de formas convencionales y de la liberación repetida (Arias, 2007).

La liberación controlada, posibilita la obtención de nuevas formas farmacéuticas adecuadas al paciente en concreto y a la patología a tratar, considerando la mejor forma de administración y actuación del medicamento que dé lugar a la óptima eficacia y seguridad del fármaco, así como su biodisponibilidad en sangre, principalmente del paciente para usar realmente la medicación prescrita en tiempo y forma. Así, además de mejorar la acción terapéutica de cada principio activo, se consigue mejorar la cooperación del paciente para seguir su prescripción médica (Arias, 2007).

En comparación con las formas farmacéuticas de liberación inmediata, las formas farmacéuticas de liberación controlada o sostenida actúan en determinados órganos, con la posibilidad de dirigir



y localizar la concentración de fármaco libre en el tejido “diana” o lugar específico del organismo (Arias, 2007).

Se visualiza en el inciso E que la liberación de acción sostenida y/o controlada representa una liberación de orden cero, ya que la velocidad de liberación del fármaco es constante, durante la última etapa de liberación, hay una disminución gradual en la velocidad hasta que todo el fármaco sale de la tableta (Missaghi, *et al.*, 2014).

Todos los sistemas de liberación modificada mencionados, están diseñados de tal manera que en su formulación se utilizan barreras físicas o químicas para retardar la liberación de la dosis de mantenimiento, entre las barreras empleadas se pueden mencionar técnicas como el recubrimiento pelicular, la inclusión del fármaco en una matriz polimérica, microencapsulación, la fijación química a resinas de intercambio iónico y la incorporación del fármaco a un sistema osmótico (p.e. bombas osmóticas), recientemente intensificando la investigación en este último sistema, principalmente para fármacos poco solubles en agua (para fines de este informe: Glipizida) (Shah, *et al.*, 2011).

1.3.1 Bombas osmóticas

Los comprimidos osmóticos, o bombas osmóticas son formas farmacéuticas de liberación controlada que están recubiertas. En esencia, todos los sistemas osmóticos se encuentran constituidos por un comprimido (núcleo) que contiene el fármaco, rodeado por una membrana semipermeable. En las bombas osmóticas bicompartimentales, la liberación del principio activo se logra por el empuje de este 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. Un parámetro clave para controlar la liberación de fármaco de los sistemas de bomba osmótica es la permeabilidad de los fluidos gastrointestinales a la membrana (Baena, *et al.*, 2006).

Un sistema osmótico utiliza el principio de presión osmótica para la administración controlada de uno o más agentes activos. La liberación del fármaco del núcleo osmótico depende de la existencia de un gradiente de presión osmótica producida por la interacción entre los agentes osmóticos (osmógenos, véase *Tabla 2*) incluidos en el núcleo y el fluido en el TGI, aunque cabe mencionar



que la liberación del fármaco es independiente del pH, la fuerza iónica y otros factores (Patela, *et al.*, 2010).

Un factor importante por optimizar es la presión osmótica entre el núcleo y el medio externo de un sistema osmótico. La manera más simple y predecible para conseguir una presión osmótica constante es mantener una solución saturada de agente osmótico en el núcleo. Si una solución saturada del fármaco no posee suficiente presión osmótica se debe agregar un agente osmótico adicional a la formulación del núcleo, algunos de estos agentes se pueden observar en la *Tabla 2* (Melgoza-Contreras & Hernández-Torres, 2014) (Keraliya, *et al.*, 2012).

Tabla 2. *Solutos farmacéuticos comunes de soluciones saturadas para ejercer presión osmótica.*

Mezcla o compuesto	Presión osmótica (atm)
Lactosa-Fructuosa	500
Dextrosa-Fructuosa	450
Sacarosa-Fructuosa	430
Manitol-Fructuosa	415
Cloruro de sodio	356
Fructuosa	335
Lactosa-Sacarosa	250
Cloruro de potasio	245
Lactosa-Dextrosa	225
Manitol-Dextrosa	225
Dextrosa-Sacarosa	190
Manitol-Sacarosa	170
Sacarosa	150
Manitol-Lactosa	130
Xilitol	104
Sorbitol	84
Dextrosa	82
Ácido cítrico	69
Ácido tartárico	67



Mezcla o compuesto	Presión osmótica (atm)
Sulfato de potasio	39
Manitol	38
Fosfato tribásico de sodio·12H ₂ O	36
Fosfato dibásico de sodio·7 H ₂ O	31
Fosfato de sodio dibásico·12 H ₂ O	31
Fosfato de sodio monobásico·H ₂ O	28
Fosfato de sodio dibásico. Anhidro	21
Lactosa	23
Ácido fumárico	10
Ácido adípico	8

Los sistemas osmóticos son adecuados para la administración de fármacos que tienen solubilidad en agua moderada (Verma, *et al.*, 2002). Por otra parte, para fármacos que tienen bajas o altas solubilidades se han desarrollado bombas osmóticas multicompartimentales. Estos sistemas pueden ser divididos en dos categorías principales: Sistemas en los que las capas son rígidas y mantiene su volumen constante, aun en funcionamiento y sistemas *push-pull* en los que una de las capas se expande en la otra (Rajabi-Siahboomi, *et al.*, 2012). Siendo este último el de interés para el desarrollo del presente informe.

1.3.2 Comprimidos osmóticos bicompartimentales (*push-pull*, PPOP)

El sistema *Push-Pull*, fue desarrollada en la década de 1980, consiste en una tableta comprimida bicapa, el compartimento inferior se denomina capa de empuje y el compartimento superior capa de fármaco o capa de tracción (BPSI, 2010). El núcleo está recubierto con una membrana semipermeable, para la administración de medicamento se realiza sobre la capa de fármaco un orificio usando láser o un taladro mecánico (véase *Figura 3*) (Baena, *et al.*, 2006).

La capa de fármaco inicialmente 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 de la capa de empuje, previamente hidratada, además, esta última capa contiene un polímero hidrófilo y un agente osmótico capaz de formar un hidro gel expandible que empuja a la capa de fármaco, creando presión osmótica dentro

del núcleo y, finalmente, llevando a una liberación constante de medicamento a través del orificio (BPSI, 2010) (Baena, *et al.*, 2006).

Para la obtención de tabletas osmóticas bicompartimentales se emplea la compactación múltiple, este proceso se puede llevar a cabo con una prensa hidráulica, se obtienen comprimidos por compresión directa de dos capas, es decir, tabletas comprimidas múltiples.

Tabletas comprimidas múltiples (MCT) o tabletas multicapa son tabletas comprimidas hechas por más de un ciclo de compresión. Este proceso se recomienda cuando se necesita la separación de ingredientes activos para fines de estabilidad, o si el proceso de mezclado es inadecuado para garantizar una distribución uniforme de dos o más ingredientes activos (Rajabi-Siahboomi, *et al.*, 2012) (Hernández-Herrero, *et al.*, 2010).

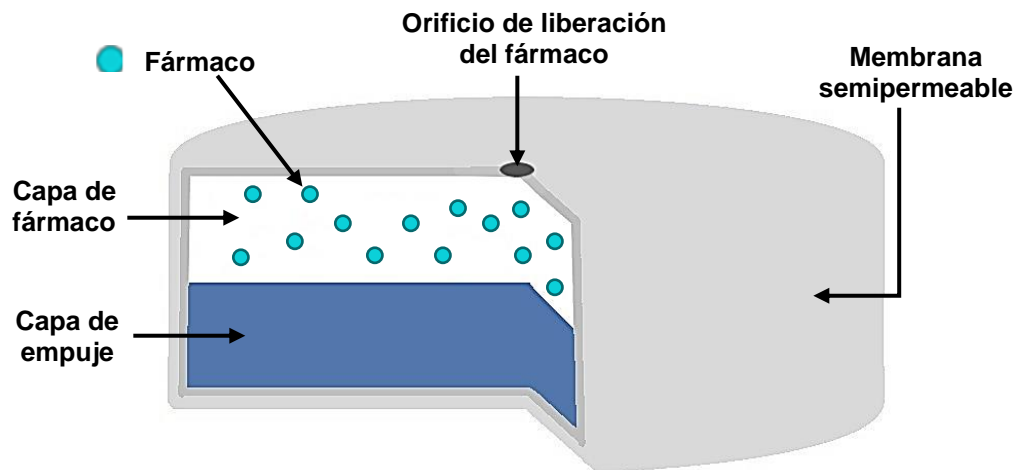


Figura 3. Modelo gráfico de una bomba osmótica bicompartimental.

Los principales factores que impactan directamente en la velocidad de liberación constante del fármaco para estos sistemas es la correcta selección de la membrana y la formación de una solución o suspensión saturada del fármaco dentro del núcleo, que permita obtener una concentración constante. Esto lleva a considerar tres aspectos críticos en el diseño de este tipo de sistemas: la solubilidad del fármaco (que se refleja directamente en la presión osmótica de la solución, para algunos casos), el orificio y la naturaleza de la membrana (Baena, *et al.*, 2006).

Las variables críticas de formulación para el osmótico *push-pull* incluyen la velocidad de hidratación del polímero, la cinética de hinchamiento, la concentración de agente osmógeno, el tamaño del orificio de salida y la solubilidad del fármaco (Rajabi-Siahboomi, *et al.*, 2012).



1.4 Factores que afectan la velocidad de liberación del fármaco

1.4.1 Solubilidad

La velocidad de liberación del fármaco en una bomba osmótica depende en gran medida de la solubilidad en condiciones de saturación. La solubilidad es la capacidad de un soluto de dispersarse a nivel molecular o iónico en un disolvente con una determinada temperatura y presión. De acuerdo con la Farmacopea de los estados Unidos Mexicanos (FEUM), siempre que se menciona la solubilidad debe entenderse que es el grado de disolución de un polvo dentro de 30 min en un disolvente a la temperatura de 25 °C, con agitación vigorosa durante 30 s a intervalos de 5 min.

De acuerdo con *Baena y colaboradores* (2006) si el comprimido está constituido por fármaco puro, es posible calcular la fracción de fármaco liberado con cinética de orden cero, por medio de la siguiente ecuación:

Ecuación 1. Fracción de fármaco liberado con cinética de orden 0

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

Dónde:

S Es la solubilidad del fármaco (g/mL).

ρ Es la densidad del núcleo de la tableta (g/mL).

De acuerdo con la *Ecuación 1*, en fármacos con una solubilidad menor de 0.05 g/mL debería ser liberado en más de un 95 % con cinética de orden cero, sin embargo, su velocidad de liberación sería muy baja, debido al bajo gradiente osmótico que se generaría (Baena, *et al.*, 2006). El fármaco involucrado en la situación anterior y de acuerdo con el SCB puede ser uno de clase II (baja solubilidad y alta permeabilidad).

1.4.2 Membrana semipermeable

La liberación de los fármacos en los sistemas osmóticos es independiente del pH y la agitación del TGI, por lo que la membrana se convierte en un parámetro crítico en el diseño de bombas osmóticas bicompartimentales y uno de los más importantes en el control de la liberación del fármaco. La membrana debe ser semipermeable, es decir, constituida principalmente por cualquier polímero que sea permeable al agua e impermeable al principio activo y los agentes osmóticos contenidos



en el núcleo, además, debe ser capaz de mantener estable la forma y las dimensiones del comprimido para garantizar que su volumen sea constante. Para asegurar la resistencia de la membrana a la presión dentro del comprimido, se recomienda que el grosor de ésta debe estar entre 200 y 300 μm (Verma, *et al.*, 2002). Es importante resaltar que la velocidad de liberación de un sistema osmótico es inversamente proporcional al espesor de la membrana. Un incremento de la resistencia en la membrana ocurre cuando hay un mayor espesor, lo que provoca que la difusión del agua sea más lenta (Liu, *et al.*, 2000).

Cabe mencionar que 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. En los derivados de celulosa, éstos pueden incrementar su permeabilidad al agua con la adición de agentes plastificantes o de agentes hidrofílicos como los polietilenglicoles PEG 300, 400, 600, 1500, 4000 y 6000. La etilcelulosa pura tiene un uso limitado como membrana de recubrimiento de sistemas osmóticos, debido a su baja permeabilidad al agua, pero combinada con hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) mejora esta propiedad (Verma, *et al.*, 2000). Con los copolímeros derivados del ácido metacrílico se han realizado estudios empleándolos como película de recubrimiento, en combinación con diferentes tipos y varias composiciones de polímero, comprobando su aplicabilidad en el diseño de este tipo de sistemas y estableciendo la posibilidad de utilización de dispersiones acuosas en vez de las orgánicas, comúnmente empleadas (Zhang, *et al.*, 2003).

1.4.3 Presión osmótica

La osmosis se puede definir como el movimiento espontáneo de un disolvente de una solución de menor concentración a una solución de mayor concentración a través de una membrana semipermeable, la cual es permeable sólo para el disolvente e impermeable para el soluto. El fenómeno que surge de la presión osmótica aplicada en la parte de mayor concentración para inhibir el flujo del disolvente se denomina presión osmótica, ésta es una propiedad que depende de la concentración del soluto, el cual contribuye a generar la presión osmótica (Srinkonda, *et al.*, 2006).

Es decir, la presión osmótica generada en el núcleo es directamente proporcional a la liberación de un fármaco de un sistema osmótico. 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



suspensión saturada del fármaco. Como se mencionaba anteriormente, en el caso de que su solubilidad sea muy baja se debe adicionar un compuesto osmóticamente activo, hasta alcanzar la concentración de saturación adecuada, consiguiendo de esta manera tener una presión osmótica mayor y constante (Gupta, *et al.*, 2011).

Siendo la presión osmótica la fuerza impulsora de la liberación del fármaco, es necesario tener en cuenta que la osmolaridad a lo largo del TGI se considera aproximadamente de 300 mOsmol/kg, que en comparación con una solución saturada de un compuesto dentro del núcleo con lleva a una diferencia neta de presión osmótica, suficiente para dar lugar a la liberación de un fármaco a una velocidad constante, siempre y cuando exista en su interior una solución saturada del mismo (Urquhart, 2000).

1.4.4 Tamaño de orificio de liberación

Finalmente, el diseño de las bombas osmóticas bicompartimentales implica al menos un orificio en la membrana semipermeable para que, a través de él se libere el fármaco. El tamaño correcto del orificio garantiza una liberación con cinética de orden cero. *Malaterre y colaboradores (2008)* hacen una comparación de tamaño de orificio que va de 0.5 mm hasta 1.5 mm, en los cuales confirman que en este intervalo de diámetro no se presentan variaciones en cuanto a la liberación del fármaco (Malaterre, *et al.*, 2008).

Para crear el orificio de liberación se emplean métodos como: el rayo láser, el taladro mecánico y los punzones modificados (Suñé-Negre, 2000) (Gupta, *et al.*, 2005).

1.5 Mecanismos de liberación

Aunado al numeral anterior, al investigar sistemas de administración de fármacos es esencial comprender su mecanismo de liberación, estos mecanismos de liberación modificada de fármacos pueden clasificarse en función de la liberación de agentes activos de los sistemas de administración, es decir: difusión, la disolución, degradación, hinchazón seguida de difusión, el hinchamiento, la erosión y/o la precipitación (Raval, *et al.*, 2010).

Con diversas aplicaciones y el desarrollo continuo de los sistemas de liberación modificada, aquí se hace hincapié sólo en los sistemas relacionados con las bombas osmóticas bicompartimentales.



1.6 Cinéticas de liberación

1.6.1 Modelo de orden cero

En primer lugar, se describe el mecanismo de cinética de liberación de orden cero, este se refiere al proceso de liberación de fármaco constante desde un sistema de administración independiente de la concentración (Padmaa, *et al.*, 2018). En su forma más simple la liberación de orden cero se puede representar con la *Ecuación 2*.

Ecuación 2. Cinética de liberación de orden cero

$$Q = Q_0 + K_0 t$$

Donde:

- Q Cantidad de fármaco liberado o disuelto.
- Q₀ Cantidad inicial de fármaco en solución (normalmente 0).
- K₀ Constante de liberación de orden cero.

La representación gráfica de la fracción de fármaco disuelto en función del tiempo será lineal. La pendiente de la curva da el valor de K. Este es el comportamiento ideal para una forma de dosificación y conduce a fluctuaciones mínimas en los niveles plasmáticos del fármaco. Esto se expresa principalmente mediante sistemas de bomba osmótica y también sistemas transdérmicos, tabletas de matriz con fármacos poco solubles y formas recubiertas (Padmaa, *et al.*, 2018).

1.6.2 Modelo de primer orden

La ecuación de primer orden, la cual describe la liberación del sistema donde la velocidad de liberación depende de la concentración, expresada por la *Ecuación 3* (Padmaa, *et al.*, 2018).

Ecuación 3. Cinética de liberación de primer orden

$$\frac{dC}{dt} = -Kt$$

Donde:

- Kt Es la constante de velocidad de primer orden expresada en unidades de tiempo⁻¹.

Esta ecuación puede representarse por la *Ecuación 4*, la ecuación predice una dependencia de primer orden del gradiente de concentración (C₀ – C_t) (Padmaa, *et al.*, 2018).



Ecuación 4. Cinética de liberación de primer orden, logarítmica.

$$\text{Log } C_t = \text{Log } C_0 - kt / 2.303$$

Donde:

C_0 Concentración inicial del fármaco.

C_t Concentración del fármaco en solución en el tiempo t.

1.6.3 Modelo de Higuchi

Otro modelo matemático, es el propuesto por Higuchi en 1963, este modelo es aplicable para estudiar la liberación de fármacos solubles en agua y poco solubles, incorporados en matrices semisólidas y sólidas. La expresión del modelo está dada por la *Ecuación 5*.

Ecuación 5. Cinética de liberación del Modelo Higuchi.

$$Q = A [D (2 C - C_s) C_s t]^{1/2}$$

Donde:

Q Cantidad de fármaco liberado en el tiempo t por unidad de área A.

C Concentración inicial del fármaco.

C_s Solubilidad del fármaco en el medio.

D Difusividad de las moléculas del fármaco (Coeficiente de difusión) en la matriz.

Los modelos de Orden cero y Higuchi se utilizan para describir los límites de transporte y liberación de fármacos (Padmaa, *et al.*, 2018).

1.6.4 Modelo de Korsmeyer-Peppas

Por último, se describe el método empírico desarrollado por Korsmeyer-Peppas, la *Ecuación 6* sirve para analizar la liberación tanto fickiana como no fickiana de fármacos a partir de sistemas de administración poliméricos que se hinchan y que no se hinchan.

Para averiguar el mecanismo de liberación del fármaco, se ajustan los primeros datos de liberación del 60 % del fármaco en el modelo de Korsmeyer-Peppas.

Ecuación 6. Cinética de liberación del Modelo Korsmeyer-Peppas.

$$M_t / M_\infty = k t^n$$



Donde:

- M_t/M_∞ Fracción del fármaco liberado en el tiempo t.
- k Constante de velocidad (que tiene unidades de t^n) que incorpora características estructurales y geométricas del sistema de entrega.
- n Exponente de liberación indicativo del mecanismo de transporte del fármaco a través del polímero.

El valor de n se utiliza para caracterizar diferentes mecanismos de liberación, los cuales se expresan en la *Tabla 3* (Padmaa, *et al.*, 2018).

Tabla 3. Mecanismos de cinética liberación Korsmeyer-Peppas.

Exponente de liberación (n)	Mecanismo de transporte de fármaco	Tasa en función del tiempo	Mecanismo de liberación de fármaco
$n < 0.5$	Difusión Cuasi – Fickiana	t^n	Matriz no hinchable – difusión
0.5	Difusión Fickiana	$t^{0.5}$	
$0.5 < n < 1.0$	Anómalo (Transporte no Fickiano)	t^{n-1}	Tanto para la difusión como para la relajación (erosión)
1.0	Caso II transporte	(Independiente del tiempo)	Liberación orden cero
> 1.0	Super caso II transporte	t^{n-1}	(Relajación/erosión)

Para encontrar el exponente n , solo se debe usar la porción de la curva de liberación $M_t / M_\infty < 0.6$. El modelo se representa como el porcentaje acumulado logarítmico de liberación de fármaco frente al tiempo logarítmico. La liberación por difusión Fickiana se produce por la difusión molecular habitual del fármaco debido a un gradiente de potencial químico. El relajamiento del caso II es el mecanismo de transporte de fármacos asociado con el estrés y la transición de estado en polímeros vítreos hidrofílicos que se hinchan en agua o fluidos biológicos. Este término también incluye el desenredado y la erosión de los polímeros (Padmaa, *et al.*, 2018).



1.7 Componentes de la bomba osmótica bicompartimental de Glipizida

A continuación, se describen los excipientes a emplear en el desarrollo de la bomba osmótica bicompartimental de Glipizida.

1.7.1 Crospovidona (Kollidon CL-SF)

La crospovidona, es un superdisgregante que actúa por hinchamiento, aumentando el área superficial disponible y promoviendo una rápida liberación del fármaco y son efectivos en bajas concentraciones de 5 a 8 %, como proporción del peso de la tableta. Al mismo tiempo, mejoran la compresibilidad, la resistencia a la fractura, la friabilidad, y no producen un impacto negativo en la fuerza mecánica de formulaciones que contienen altas dosis de fármaco. Los superdisgregantes promueven la penetración de agua y la dispersión en el núcleo del comprimido. Casi siempre un gramo de superdisgregante absorbe de 10 a 40 gramos de agua. La habilidad para interactuar fuertemente con el agua es esencial para ejercer su función (Mohanachandran, *et al.*, 2011).

La crospovidona es un polvo de color blanco cremoso, con una estructura porosa y gran área superficial, finamente dividido, de flujo libre, prácticamente insípido, inodoro o casi inodoro, higroscópico. Su fórmula empírica es $(C_6H_9NO)_n$ (Hernández-Torres & Melgoza-Contreras, 2014). El *USP32-NF27 (United States Pharmacopeia and National Formulary*, por sus siglas en inglés) describe la crospovidona como un homopolímero reticulado sintético de N-vinil-2-pirrolidinona insoluble en agua (USP, 2007).

La crospovidona es utilizada a una concentración del 2 al 5% en tabletas preparadas por compresión directa frente a métodos de granulación húmeda y seca (Rowe, *et al.*, 2009). Exhibe rápidamente una alta actividad capilar y una pronunciada capacidad de hidratación de 7.0 a 8.5 g de agua / g de polímero, con poca tendencia a formar geles (BASF, 2019).

Ching-Cheng y colaboradores mencionan que se requiere un tiempo de retraso (t_{lag}) para que la barrera de la película polimérica se vuelva permeable para lograr una velocidad de liberación constante equivalente a la del estado estacionario. Aunque los sistemas de liberación modificada de actividad constante producen una liberación constante en el estado estacionario, inicialmente requieren un período para establecer el gradiente de concentración dentro de la membrana. Esto se conoce como el tiempo de retraso o de latencia (t_{lag}) (Ching-Cheng, *et al.*, 1997).



De acuerdo con lo anterior, se puede decir que es válida la existencia de un tiempo de retraso de liberación del fármaco, sin embargo, este tiempo como bien se menciona solo se requiere para establecer el gradiente de concentración dentro de la membrana, por lo que para fines de este informe se planteó estudiar el efecto de un superdisgregante sobre la disminución del tiempo de latencia o retraso en el perfil de liberación del fármaco, Glipizida.

1.7.2 Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K4M y K100M)

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hipromelosa, es un polvo fibroso o granular inodoro e insípido, de color blanco o blanco cremoso. Es un polímero viscoelástico semisintético, inerte, usado como un aditivo y un componente de entrega controlada en medicamentos orales, se encuentra en una variedad de productos comerciales (Phadtare, *et al.*, 2014).

HPMC es soluble en agua fría, formando una solución coloidal viscosa; prácticamente insoluble en agua caliente, cloroformo, etanol (95%) y éter, pero soluble en mezclas de etanol y diclorometano, mezclas de metanol y diclorometano y mezclas de agua y alcohol (Rowe, *et al.*, 2009).

HPMC es ampliamente utilizada en formulaciones farmacéuticas de administración oral, oftálmicas, nasales y tópicas. En productos orales, la hipromelosa se usa principalmente como aglutinante de tableta, en recubrimiento de película, y como matriz para uso en formulaciones de comprimidos de liberación prolongada. Los grados de alta viscosidad pueden usarse para retardar la liberación de fármacos desde una matriz a niveles de 10 a 80% p/p en tabletas y cápsulas (Rowe, *et al.*, 2009).

Dependiendo del grado de viscosidad, se usan concentraciones de 2 a 20% p/p para la formación de película (Rowe, *et al.*, 2009).

HPMC K4M tiene un rango de viscosidad de 2,700 a 5,040 cps y un tamaño de partícula de 170 a 250 μm y se utilizó en la formulación del presente proyecto como agente de suspensión. Algunas investigaciones mencionan que, si la viscosidad dentro del sistema no fuera adecuada, podría producirse sedimentación del fármaco que revocaría la liberación incompleta del fármaco, (Zhang, *et al.*, 2011). Por otra parte, la HPMC K100M tiene un rango de viscosidad de 75,000 a 140,000 cps y un tamaño de partícula de 170 a 250 μm y se utilizó en la formulación del presente proyecto como polímero hidrófilo en la capa de empuje del comprimido osmótico (Rowe, *et al.*, 2009).



1.7.3 Cloruro de sodio (NaCl)

Los fármacos poco solubles en agua (como es la glipizida), no pueden producir presión osmótica por sí mismos, lo anterior hace de suma importancia considerar el uso de un agente osmógeno en ambas capas de la bomba osmótica (Zhang, *et al.*, 2011).

El cloruro de sodio se presenta como un polvo cristalino blanco o cristales incoloros; tiene un sabor salino, la red cristalina es una estructura cúbica centrada en la cara. El cloruro de sodio sólido no contiene agua de cristalización, aunque, por debajo de 0 °C, la sal puede cristalizar como un dihidrato.

El cloruro de sodio se usa ampliamente en una variedad de formulaciones farmacéuticas parenterales y no parenterales, donde el uso principal es como un agente osmótico en los núcleos de tabletas de liberación controlada, uso que se le dará en el presente proyecto. Se ha usado como un modificador de porosidad en revestimientos de comprimidos, y para controlar la liberación de fármacos a partir de microcápsulas. (Rowe, *et al.*, 2009).

1.7.4 Polivinilpirrolidona (Povidona K90)

La polivinilpirrolidona o povidona se presenta como un polvo higroscópico fino, de color blanco a blanco cremoso, inodoro o casi inodoro. Povidona K-90 presenta una viscosidad dinámica en solución acuosa al 10% p/v a 20°C de 300 a 700 mPa·s, en soluciones de povidona al 5% p/v en etanol (95%) y propan-2-ol a 25 °C presenta 53 mPa·s y 70 mPa·s respectivamente (Rowe, *et al.*, 2009).

La povidona se usa principalmente en formas de dosificación sólida. En la formación de comprimidos. La povidona se usa como un solubilizante en formulaciones orales y parenterales, y se ha demostrado que potencia la disolución de fármacos poco solubles a partir de formas de dosificación sólida. La povidona se usa adicionalmente como un agente de suspensión, estabilizante o que aumenta la viscosidad en varias suspensiones y soluciones tópicas y orales. La solubilidad de varios fármacos activos poco solubles puede aumentarse mezclando con povidona (Rowe, *et al.*, 2009).



1.7.5 Óxido de polietileno (Polyox WSR N-80)

La USP32–NF27 describe el óxido de polietileno como 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 oxietileno. El óxido de polietileno es un polvo blanco a blanquecino, que fluye libremente y de ligero olor amoniacal. El óxido de polietileno se puede usar como un aglutinante de tableta a concentraciones de 5 a 85%. Los grados de mayor peso molecular proporcionan una liberación retrasada del fármaco mediante el enfoque de matriz hidrófila. La relación entre la capacidad de hinchamiento y el peso molecular es una buena guía cuando se seleccionan productos para uso en formulaciones de matriz de liberación inmediata o sostenida. Se ha demostrado que el óxido de polietileno es un excelente polímero mucoadhesivo (Rowe, *et al.*, 2009).

Los fármacos poco solubles en agua (como es la glipizida), no pueden producir presión osmótica por sí mismos, lo anterior hace de suma importancia considerar el uso de un agente osmógeno en ambas capas de la bomba osmótica. Es ideal para que el fármaco insoluble en agua se libere en forma de suspensión (Liu, *et al.*, 2000).

Para fines de este proyecto, el óxido de polietileno se usó como agente de suspensión para preparar el sistema de tabletas osmóticas.

1.7.6 Opadry® CA

Opadry® CA es una membrana semipermeable, diseñada para garantizar la liberación constante fármaco en sistemas de bomba osmótica. Incorpora acetato de celulosa como el componente insoluble en agua y polietilenglicol (PEG) como formador de poros, *Opadry*® CA se disuelve directamente en una mezcla de cosolvente (acetona:agua) (BPSI, 2010).

Para los fines experimentales de este proyecto, *Opadry*® CA fungirá como membrana semipermeable en el comprimido osmótico bicompartimental de glipizida.



2. Objetivos

General

Desarrollar un sistema osmótico bicompartimental de glipizida de 10 mg con liberación controlada de 12 horas.

Específicos

- 1) Elaborar un lote de comprimidos bicapa sin crospovidona y otro lote con 5% de crospovidona.
- 2) Realizar el control de calidad de los comprimidos elaborados.
- 3) Recubrir los comprimidos bicapa con un aumento en peso del 10% y 12% en un bombo convencional y empleando *Opadry*[®] CA como membrana semipermeable.
- 4) Perforar los comprimidos bicapa mecánicamente con un taladro y una broca de 0.5 mm de diámetro, para la liberación del fármaco.
- 5) Observar la influencia de la crospovidona en los comprimidos osmóticos bicompartimentales elaborados, mediante perfiles de liberación de 12 horas.
- 6) Comparar la liberación *in vitro* de glipizida entre los comprimidos osmóticos bicompartimentales fabricados y el comprimido comercial.

3. Materiales y métodos

3.1 Materiales

Las materias primas de la *Tabla 4* fueron proporcionadas por el laboratorio de Farmacotecnia N-110 de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. El desecho de residuos fue el adecuado, siguiendo las normas correspondientes.

Tabla 4. Materia prima para el desarrollo de comprimidos osmóticos de glipizida de 10 mg.

MATERIA PRIMA	PROVEEDOR	LOTE
Glipizida USP	Antrolchemicals	66056188Q0
Crospovidona (Kolidon CL-SF)	BASF	6615222400
HPMC K100M (Hidroxipropilmetilcelulosa, Hipromelosa, Methocel K100M)	Colorcon	Y9005012N01
HPMC K4M (Hidroxipropilmetilcelulosa, Hipromelosa, Methocel K4M)	Colorcon	WI23012N0
NaCl (Cloruro de Sodio)	Meyer	J0518314

MATERIA PRIMA	PROVEEDOR	LOTE
Opadry® CA	Colorcon	T5070851
Polivinilpirrolidona, (Povidona K90, PVP)	BASF	66056188Q0
Óxido de polietileno (Polyox WSRN-80)	Colorcon	2H26555512
KH ₂ PO ₄ (Fosfato monobásico de potasio)	Meyer	M0618371
K ₂ HPO ₄ (Fosfato dibásico de potasio)	Meyer	M0714410
Rojo 33	Cosmopolita	N/A
Amarillo 8	Cosmopolita	N/A

3.2 Equipos e instrumentos

Los equipos e instrumentos empleados fueron proporcionados por el laboratorio de Farmacotecnia N-110 de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, ver *Tabla 5*.

Tabla 5. Equipos empleados en el desarrollo de comprimidos osmóticos de glipizida 10mg.

EQUIPO	MODELO	MARCA
Mezclador de pantalón tipo “V”	N/A	N/A
Tamiz manual: Malla No. 40	N/A	N/A
Prensa hidráulica	Carver	Mod. 3912
Agitador de alta velocidad	Caframo	Mod. BD 2002
Bombo convencional con 8 baffles	N/A	N/A
Pistola de aspersión	BINKS	Mod. 460
Parrilla de agitación y calentamiento	Corning	PC-620D
Bomba peristáltica	Watson Marlon	Mod. Sci 323
Taladro mecánico	Pross Kit	IPK-5000
Balanza analítica	Mettler Toledo	Mod. AB204-S/FACT
Vernier digital	VWR Stainless hardened	N/A
Durómetro manual digital	Pharma Alice Group	Mod. PAH 0,150 N
Friabilizador	TEMSA	Mod. JTR – 04
Cronómetro	Casio	CA-506B-1AVT
Espectrofotómetro	Cari 50 Bio	Varian
Disolutor	Hanson Research	72 RL
Termómetro IR	Oakton	Mod. InfraPro



3.3 Formulación

Con el fin de comparar el efecto de la crospovidona como aditivo en la velocidad de disolución del fármaco, así como la disminución en el tiempo de latencia, se desarrollaron dos formulaciones.

3.3.1 Formulación I. lote I

La formulación I fue la correspondiente al lote I, el cual no contenía crospovidona en su composición. Se pesaron las materias primas correspondientes y el principio activo glipizida en una balanza analítica. Las cantidades se expresan en la *Tabla 6*.

Tabla 6. Cantidad en porcentaje y peso de principio activo y materias primas que se emplearon en la formulación I, para comprimidos osmóticos de glipizida de 10 mg.

Materias primas	Lote I	
	FI (%)	Cantidad por lote FI (g)
Capa de fármaco 200 mg		
Glipizida (fármaco)	5	1.5
NaCl	2	0.6
Polyox WSR N-80	40	12
PVP K90	43	12
HPMC K4M	10	3
Total	100	30
Capa de empuje 100 mg		
HPMC K100M	70	14
NaCl	29	5.8
Rojo 33	1	0.2
Total	100	20

3.3.2 Formulación II, lote II

Así mismo, la formulación II correspondió al lote II, este lote se formuló con 5% de crospovidona. Se pesaron las materias primas correspondientes y el principio activo glipizida en una balanza analítica. Las cantidades se expresan en la *Tabla 7*.



Tabla 7. Cantidad en peso y porcentaje por lote, de principio activo y materias primas que se emplearon en la formulación II, para comprimidos osmóticos de glipizida de 10 mg.

Materias primas	Lote II	
	FII (%)	Cantidad por lote FII (g)
Capa de fármaco 200 mg		
Glipizida (fármaco)	5	1.5
NaCl	2	0.6
Polyox WSR N-80	35	10.5
PVP K90	43	12.9
HPMC K4M	10	3
Crospovidona	5	1.5
Total	100	30
Capa de empuje 100 mg		
HPMC K100M	70	14
NaCl	29	5.8
Amarillo 8	1	0.2
Total	100	20

3.4 Mezclado

La capa de fármaco y la capa de empuje se mezclaron por separado, en un mezclador de pantalón tipo “V” durante 10 minutos a 9.5 rpm. Derivado de la presencia de aglomerados en la mezcla de polvos se tamizó manualmente con un tamiz de malla No. 40 la mezcla de polvos al inicio del mezclado, así mismo a la mitad del tiempo de mezclado. Cabe mencionar que el uso de dos colorantes diferentes se debió a la necesidad de identificar la capa de empuje de la capa de fármaco, además de distinguir entre ambas formulaciones.

3.5 Tableteado

Previo al tableteado se pesaron por separado las capas de cada tableta, es decir, para cada comprimido 200 mg de la capa de fármaco y 100 mg de la capa de empuje.



El tableteado se realizó con una prensa hidráulica Carver, cada capa se compactaron a una presión de 250 psi, durante 10 segundos, comprimiendo primero los 200 mg de la capa de fármaco y sobre ella los 100 mg de la capa de empuje para que el comprimido final fuese de 300 mg.

Una vez formados los comprimidos bicapa, se realizaron las pruebas de control de calidad.

3.6 Pruebas físicas

Las pruebas físicas de variación de peso, dureza y friabilidad se realizaron a cada formulación por separado, con base en los *MGA*'s (Métodos generales de análisis) de la FEUM 11ª Edición.

3.6.1 Variación de peso, medición del espesor y diámetro.

Los comprimidos que serían evaluados se seleccionaron aleatoriamente, con base en la Farmacopea Británica 8ª Ed. se llevó a cabo la variación de peso, se empleó una balanza analítica; paralelo a esta prueba (BP, 2016), adicionalmente se realizó la medición de diámetro y espesor de los comprimidos de ambos lotes con un Vernier Digital.

3.6.2 Resistencia a la ruptura (Dureza)

La prueba de dureza se realizó a 10 comprimidos de cada formulación previamente usados para la prueba de variación de peso, empleando un durómetro manual digital. Se tomó como referencia el *MGA 1051* de la FEUM 11ª Ed.

Los resultados de la dureza de las tabletas se dan como valor mínimo, medio y máximo y dependen de las especificaciones de las tabletas, así como del equipo utilizado se pueden expresar en N, kg o Kp, donde 1 Kp = 1 Kg F = 9.807 N. Se contempló que las tabletas resistieran el estrés mecánico del recubrimiento, sin laminarse o separarse.

3.6.3 Friabilidad

A 20 comprimidos de cada formulación que equivalían a 6.5 g. de masa aproximadamente, se le evaluó la friabilidad con un Friabilizador durante 4 min a 25 rpm. Se tomó como referencia el *MGA 1041* de la FEUM 11ª edición.

El porcentaje de friabilidad se calculó con la siguiente fórmula:

$$\frac{P_i - P_t}{P_i} \times 100$$



Donde:

P_i Peso total de las unidades antes de poner en el friabilizador.

P_t Peso total de las unidades después de la prueba de friabilidad.

Los resultados obtenidos en cada prueba física se registraron y analizaron.

3.7 Recubrimiento

3.7.1 Preparación de la suspensión de recubrimiento

El polímero *Opadry*[®] CA se empleó con contenido en sólidos del 7% el cual fungió como membrana semipermeable, éste se disolvió poco a poco utilizando un agitador de alta velocidad Caframo y con una mezcla de acetona-agua (95% acetona y 5% agua).

La cantidad que se pesó del polímero de *Opadry*[®] CA fue establecida con base en la cantidad total de tabletas a recubrir (1.0 kg) y la ganancia en peso que se esperaba obtener (~ 10-12% p/p), cabe mencionar que se consideraron las posibles pérdidas de polímero durante el proceso y el cálculo fue hecho para una ganancia en peso del 14% p/p, además, se determinó la cantidad de disolvente que se prepararía (*véase anexo 9.1, y la Tabla 18*).

3.7.2 Aspersión de la suspensión de recubrimiento

El recubrimiento de los comprimidos se realizó en un bombo convencional, al cual se le adaptaron 8 baffles para obtener un recubrimiento uniforme, se empleó una pistola de aspersión (Binks 460), y 1.0 kg de comprimidos de los cuales, fueron conformados de 0.030 kg de formulación I y 0.030 kg II, y el resto del peso se completó con aproximadamente 0.940 kg de comprimidos placebo.

Posteriormente, la dispersión del polímero en las tabletas se llevó a cabo a una presión de 25 psi, la temperatura de aire de secado fue de 37.0 ± 0.5 °C y el giro del bombo a 25 rpm.

Una vez que los comprimidos estaban recubiertos, se separó en una charola cada lote, y adicionalmente, los de ganancia en peso del 10% y los del 12%.



El recubrimiento se llevó a cabo en las condiciones establecidas en *Tabla 8*.

Tabla 8. *Condiciones reales durante el proceso de recubrimiento con Opadry® CA.*

Bombo convencional		
Diámetro interno	cm	32
Baffles	Cantidad	8
Preparación de la disolución		
Disolvente		acetona:agua (95%:5%)
Contenido de sólidos		7% p/p
Objeto de ejecución		
Tamaño de lote		1 kg
Configuración de la pistola de aspersión		
Pistola de aspersión	Tipo	Binks 460
Diámetro de la boquilla	mm	1.2
Distancia de la pistola a la cama de tabletas	cm	~ 15
Presión de aire de atomización	Psi	25
Parámetros del proceso		
Velocidad de giro del bombo	rpm	20
Temperatura del aire de secado	°C	37 ± 0.5
Temperatura de la cama de tabletas	°C	26 ± 1
Velocidad de aspersión	g/min	28-30
Tiempo del proceso	Min	76

3.8 Perforación mecánica

La perforación de los comprimidos se realizó de manera mecánica, se usó un taladro y una broca de 0.5 mm de diámetro, el orificio formado fue en el centro de cada comprimido sobre la capa de fármaco.

3.9 Perfiles de disolución *in vitro* de 12 h en fluido intestinal simulado, sin pancreatina

3.9.1 Preparación de SR de fluido intestinal simulado sin pancreatina

De acuerdo con la 11ª ed. De la FEUM, se pesaron y disolvieron 6.8 g. de KH_2PO_4 en 25 mL de agua desionizada, posteriormente se agregaron 190 mL de disolución de NaOH 0.2 N y 700 mL de agua, se ajustó el pH de la disolución, hasta llegar a $\text{pH} = 7.5 \pm 0.1$.

Los perfiles de liberación se realizaron con base en el *MGA 0521* y *0291* de la FEUM 11ª edición, con 6 comprimidos de cada formulación desarrollada y por separado, de acuerdo con las condiciones de perfil de disolución de 12 horas establecidas en la *Tabla 9*, el fluido intestinal simulado se preparó de acuerdo con *anexo 9.1*.

El medio de disolución se desgasificó empleando una parrilla de agitación con calentamiento a 45 °C, se filtró al vacío a través de un filtro con porosidad de 45 μ con agitación vigorosa, se dejó en agitación 5 min y posteriormente se empleó la disolución. Se desgasificó con la finalidad de obtener mayor área de contacto entre el medio y las bombas osmóticas, la cual se podría ver afectada por la presencia de burbujas en la superficie de éste.

Además, se emplearon dispositivos de sumersión, sinckers (véase *Figura 4*) con la finalidad de que las tabletas se acomodaran adecuadamente (con el orificio hacia arriba) permitiendo la liberación del fármaco durante la disolución.

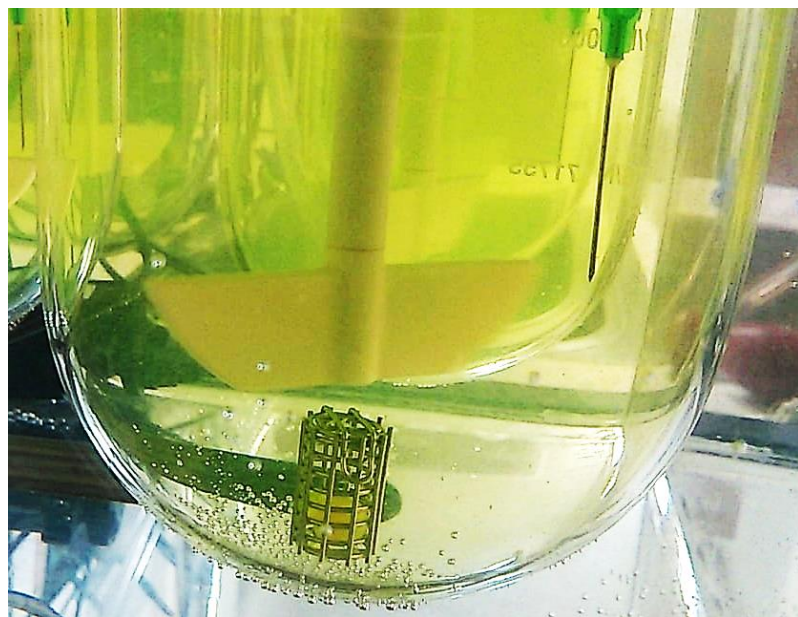


Figura 4. Vaso disolutor aparato 2 (paletas), empleo de dispositivos de sumersión sinckers, para perfil de liberación de bombas osmóticas bicompartimentales de liberación prolongada de glipizida de 12 h.



La toma de muestras durante el perfil de disolución se realizó de acuerdo con los tiempos establecidos en la *Tabla 9* tomando alícuotas de 3.0 mL de cada vaso disolutor, se fue recuperando el medio, se filtraron las muestras con un filtro bacteriológico hidrofílico de acetato de celulosa de 0.45 μm , posteriormente se analizó cada muestra espectrofotométricamente a una longitud de onda (λ) de 275 nm (espectrofotómetro Cari 50 Bio, varian). Los resultados obtenidos se registraron y analizaron por medio del complemento Ddisolver del programa Microsoft Excel[®] 2016, los modelos matemáticos que se analizaron fue orden cero, prime orden, Korsmeyer-Peppas y Higuchi para determinar el tipo de cinética de liberación.

Tabla 9. *Condiciones en el perfil de disolución y toma de muestra durante el perfil de disolución de 12 h. Los tiempos establecidos fueron los mismos para liberación prolongada los 4 perfiles glipizida. FI (sin crospovidona) con g/p del 10 % de Opadry[®] CA; FII (con 5 % de crospovidona) con g/p 10 % de Opadry[®] CA; F1 (sin crospovidona) con g/p del 12 % de Opadry[®]; y FII (con 5 % de crospovidona) con g/p 12 % de Opadry[®] CA.*

CONDICIONES EN EL PERFIL DE DISOLUCIÓN			
Medio de disolución	900 mL de fluido intestinal simulado sin pancreatina.		
Aparato No.	Aparato 2 (paletas).		
Velocidad de agitación	50 rpm		
Temperatura	37.0 \pm 0.5 °C		
Volumen de muestreo	Alícuotas de 3.0 mL para cada vaso disolutor, con recuperación del medio.		
Blanco	Medio de disolución, fluido intestinal simulado sin pancreatina.		
Tiempo de muestreo			
No. De muestra	Tiempo (h) / Frecuencia	No. De muestra	Tiempo (h) / Frecuencia
1	0.25	9	5
2	0.5	10	6
3	0.75	11	7
4	1	12	8
5	1.5	13	9
6	2	14	10
7	2.25	15	11
8	4	16	12

3.10 Identificación de glipizida por espectroscopía UV-vis en tabletas Glinase XR

3.10.1 Preparación del estándar de referencia de glipizida

Se pesó estándar de referencia de glipizida y se transfirió a un matraz volumétrico de 25 mL, posteriormente se adicionaron 10 mL de metanol, se agitó hasta disolución y se llevó hasta la marca de aforo con el mismo disolvente. Una vez obtenida la disolución se tomó una alícuota de 5 mL correspondiente a la concentración 20 µg/mL y se vertió en un matraz volumétrico de 10 mL, llevando a aforo con metanol, y se agitó. Con la disolución obtenida se realizó un barrido de 200 a 400 nm en el espectro UV obteniendo una longitud de onda máxima de 275 nm, utilizando como blanco metanol. Con el espectro obtenido se verificó la longitud de onda en la que se presentó el pico máximo correspondiente a glipizida

3.10.2 Preparación de la muestra para identidad de tabletas Glinase XR de 10 mg

A 1 tableta de Glinase XR se pesó y pulverizó finamente, del polvo obtenido se pesaron con exactitud el equivalente a 1 mg de principio activo y se transfirió a un matraz volumétrico de 25 mL, se agregaron alrededor de 10 mL de metanol, se agitó hasta disolución y se llevó hasta la marca de aforo con el mismo disolvente. Se realizó una filtración al vacío con embudo Buchner, con la finalidad de retirar los aditivos. Una vez obtenida la disolución se tomó una alícuota de 5 mL correspondiente a la concentración 20 µg/mL y se vertió en un matraz volumétrico de 10 mL, se llevó a la marca de aforo con metanol, y se agitó. Se realizó un barrido de 200 a 400 nm en el espectro UV obteniendo una longitud de onda máxima de 275 nm, utilizando como blanco metanol. Con el espectro obtenido se verificó la longitud de onda en la que se presentan el pico máximo correspondiente a glipizida.

3.11 Perfil de liberación *in vitro* de 24 h en fluido intestinal simulado sin pancreatina, de tabletas comerciales *Glinase XR*

El perfil de disolución se realizó con 6 comprimidos de liberación sostenida *Glinase XR* en un medio de fluido intestinal simulado sin pancreatina y empleando el aparato 2 descrito en el *MGA 0291*, al igual que con los comprimidos osmóticos bicompartimentales se empleó un disolutor (Hanson Research 72 RL) a 37.0 ± 0.5 ° C, con una velocidad de rotación de la paleta de 50 rpm en 900 ml de fluido intestinal simulado a pH 7.5 ± 0.1 (el fluido intestinal simulado se preparó de acuerdo con *anexo 9.1*) por 12 horas.



Figura 5. Vaso disolutor aparato 2 (paletas), empleo de dispositivos de sumersión sinckers, para perfil de liberación de tabletas comerciales de liberación sostenida Glinase XR de glipizida de 24 h.

La toma de muestras durante el perfil de disolución se realizó de acuerdo con los tiempos establecidos en la *Tabla 10* tomando alícuotas de 3 mL para cada vaso disolutor, se recuperó el medio, se filtraron las muestras con un filtro bacteriológico hidrofílico de acetato de celulosa de 0.45 μm , posteriormente se analizó cada muestra espectrofotométricamente a una longitud de onda (λ) de 275 nm. Los resultados obtenidos se registraron y analizaron por medio del complemento Ddisolver del programa Microsoft Excel® 2016, los modelos matemáticos que se analizaron fue de orden cero, primer orden, Korsmeyer-Peppas y Higuchi para determinar el tipo de cinética de liberación.



Tabla 10. Condiciones en el perfil de disolución y toma de muestra durante el perfil de disolución para liberación sostenida de tabletas comerciales Glinase XR de glipizida de 24 h.

CONDICIONES EN EL PERFIL DE DISOLUCIÓN Tabletas comerciales Glinase XR de glipizida de 24 h			
Medio de disolución	900 mL de fluido intestinal simulado sin pancreatina.		
Aparato No.	Aparato 2, paletas.		
Velocidad de agitación	50 rpm		
Temperatura	37.0 ± 0.5 °C		
Volumen de muestreo	Alícuotas de 3.0 mL para cada vaso disolutor, con recuperación del medio.		
Blanco	Medio de disolución, fluido intestinal simulado sin pancreatina.		
Tiempo de muestreo			
No. De muestra	Tiempo (h) / Frecuencia	No. De muestra	Tiempo (h) / Frecuencia
1	0.25	9	5
2	0.5	10	6
3	0.75	11	7
4	1	12	8
5	1.5	13	9
6	2	14	10
7	3	15	11
8	4	16	12

4. Resultados

4.1 Formulación y mezclado

Los comprimidos seleccionados de ambas formulaciones al observarse a través del microscopio óptico presentaban una apariencia uniforme y homogénea.

4.2 Compresión

Los comprimidos obtenidos para el lote I fueron 125 (Formulación I o FI), y, un total de 123 comprimidos para el lote II (formulación II o FII), todos de forma redonda biconvexa, de los cuales se seleccionaron aleatoriamente para realizar las pruebas necesarias. No hubo inconvenientes en el proceso de tableteado de los comprimidos.



4.3 Pruebas físicas para los comprimidos bicompartimentales

4.3.1 Variación de peso, medición del espesor y diámetro

Los resultados obtenidos de la prueba de variación de peso, la medición del espesor y diámetro de los comprimidos de ambas formulaciones (I y II) se expresan en la *Tabla 11*.

Tabla 11. Variación de peso, medición del espesor y diámetro de los comprimidos de la formulación I y formulación II

NP	Formulación I (FI)			Formulación II (FII)		
	Variación de peso (mg)	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Variación de peso (mg)	Diámetro (mm)	Espesor (mm)
1	306,30	9,00	4,68	301,20	8,98	4,69
2	305,10	9,03	4,73	301,00	8,97	4,64
3	305,00	9,02	4,81	303,90	8,98	4,70
4	305,70	8,99	4,74	304,60	8,96	4,69
5	306,70	8,60	4,34	303,00	9,02	4,69
6	304,50	9,03	4,74	302,90	9,04	4,75
7	305,10	9,01	4,74	303,90	8,98	4,74
8	302,30	8,99	4,69	305,60	9,02	4,75
9	306,00	9,00	4,72	306,50	9,04	4,77
10	302,40	8,97	4,67	304,00	9,00	4,73
11	306,40	8,96	4,69	279,50	9,04	4,42
12	301,40	9,00	4,71	302,60	9,02	4,65
13	306,50	8,98	4,77	305,90	9,00	4,76
14	297,40	8,96	4,59	303,70	9,00	4,69
15	303,80	9,02	4,71	294,60	9,03	4,62
16	305,10	9,02	4,76	303,20	9,05	4,73
17	304,60	9,03	4,76	304,20	9,03	4,73
18	306,90	9,01	4,77	299,70	9,00	4,64
19	299,50	9,01	4,62	303,00	8,99	4,68
20	305,20	8,98	4,76	302,50	8,97	4,64
\bar{x}	304,30	9,00	4,72	301,78	9,01	4,69
Mín.	297,40	8,96	4,59	279,50	8,96	4,42
Máx.	306,90	9,03	4,81	306,50	9,05	4,77
SD	2,522	0,023	0,054	5,831	0,027	0,077
CV	0,83	0,25	1,14	1,93	0,30	1,64



De acuerdo con la Farmacopea Británica 8^a Ed. (BP, 2016), la variación de peso cumple si el peso de no más de 2 tabletas individuales se desvía más del 5% del peso promedio y ninguno se desvía más del 10% del peso promedio.

Como se observa en la *Tabla 11*, y de acuerdo con lo anterior tanto la FI con un peso promedio de 304.30 mg y desviación del 1.43 %; como la FII con un peso promedio de 301.78 mg y desviación de 0.59 % cumplen con la variación de peso, considerando una tolerancia del 5% para variación de masa en tabletas de 250.0 mg o más, en este caso 300.0 mg.

En el caso del CV para la FI de la medición del diámetro (CV: 0.25) y el espesor (CV: 1.14) son adecuados, sin embargo, presenta mayor variación en comparación con el CV de la FII de la medición del diámetro (CV: 0.30) y el espesor (CV: 1.64). Cabe mencionar que los resultados en el proceso de recubrimiento no se visualizó un impacto, la forma biconvexa las tabletas tienen una movilidad adecuada al recubrirse evitando que se peguen entre sí, estas tabletas se rigen por un mecanismo de disolución/difusión, por lo que las variables de espesor y diámetro interfieren en la finalidad de uso, con influencia del grosor de la membrana semipermeable en la liberación del fármaco.

4.3.2 Resistencia a la ruptura (Dureza)

Las tabletas están sujetas a diversos eventos que implica una tensión considerable y efecto en la integridad de éstas, como los procesos de fabricación, entre los cuales se encuentra el recubrimiento y procesos de acondicionamiento primario. Las tabletas deben estar en condiciones de resistir todos esos procesos y llegar a manos del paciente sin desgaste o rupturas. Por esas razones, la resistencia mecánica de las tabletas es importante. En caso de tabletas convencionales redondas (de corte transversal circular), la carga ocurre a través del diámetro (carga diametral) y la fractura ocurre en ese plano (SSa-CPFEUM, 2018).

Para la determinación de la resistencia a la ruptura (dureza) en ambas formulaciones se emplearon 10 comprimidos, los resultados de la formulación I (FI) y formulación II (FII) se expresan en la *Tabla 12*; de acuerdo con la tabla se resume la dureza promedio, mínima y máxima de la FI la cual fue de 21.55, 18.31 y 25.00 Kg F, respectivamente. Por otra parte, la dureza promedio, mínima y máxima de FII fue de 21.57, 18.84 y 25.01 Kg F, respectivamente. De acuerdo con la FEUM 11^a Ed. la interpretación de los resultados depende de las especificaciones del diseño de las tabletas, así como del equipo utilizado.



Tabla 12. Prueba de resistencia a la ruptura, formulación FI y FII.

No. de tableta	Formulación I (Kg F)	Formulación II (Kg F)
1	23.62	18.84
2	18.31	21.23
3	18.4	20.84
4	21.49	25.01
5	23.19	19.49
6	21.4	18.97
7	25	24.58
8	21.02	21.66
9	20.09	24.75
10	23.01	20.29
\bar{x}	21.55	21.57
Mín.	18.31	18.84
Máx.	25.00	25.01
SD	2.21	2.40
CV	10.24	11.13

4.3.3 Friabilidad

Con base en el *MGA 1041* de la FEUM, la muestra pasa la prueba si las unidades presentan pérdidas de masa < 1 %.

De acuerdo con los resultados obtenidos de porcentaje de friabilidad por medio de la *Ecuación 7* y *Ecuación 8*, tanto la muestra de FI como la de la FII cumplen la prueba de friabilidad, ya que el porcentaje de pérdida de peso en ambos casos fue < 1 %. Lo que quiere decir que las tabletas tienen la capacidad de resistir la abrasión o el desgaste por fricción durante la manipulación, recubrimiento, el envasado y el transporte. Es un parámetro que indica la fuerza de unión intra e interpartículas dentro del compacto o tableta (SSa-CPFEUM, 2018).

$$\frac{6.6784\text{g} - 6.6773\text{g}}{6.6784\text{g}} \times 100 = 0.0165 \%$$

Ecuación 7. % de friabilidad de FI

$$\frac{6.6411\text{g} - 6.6387\text{g}}{6.6411\text{g}} \times 100 = 0.0361 \%$$

Ecuación 8. % de friabilidad de FII

4.4 Recubrimiento

El recubrimiento de los comprimidos es una parte importante del sistema de administración en la bomba osmótica, por lo tanto, la selección de la membrana polimérica es clave para la formulación de administración osmótica (Ahuja, *et al.*, 2012). La membrana seleccionada *Opadry® CA*

(polímero de acetato de celulosa) cumple con las características necesarias, como la impermeabilidad al paso del fármaco y otros excipientes presentes en los compartimentos, esta membrana mantuvo su integridad dimensional para proporcionar una fuerza impulsora osmótica constante durante la administración del fármaco.

El proceso de recubrimiento fue el adecuado porque las tabletas obtenidas aparentemente uniformes y las condiciones fueron controladas durante todo el proceso; en la *Figura 6* se observa que los comprimidos no presentan espacios sin recubrir, además de que se logró obtener tanto comprimidos con ganancia en peso del 10 % como con el 12% y que posteriormente fueron utilizados en la ejecución de los perfiles de disolución.

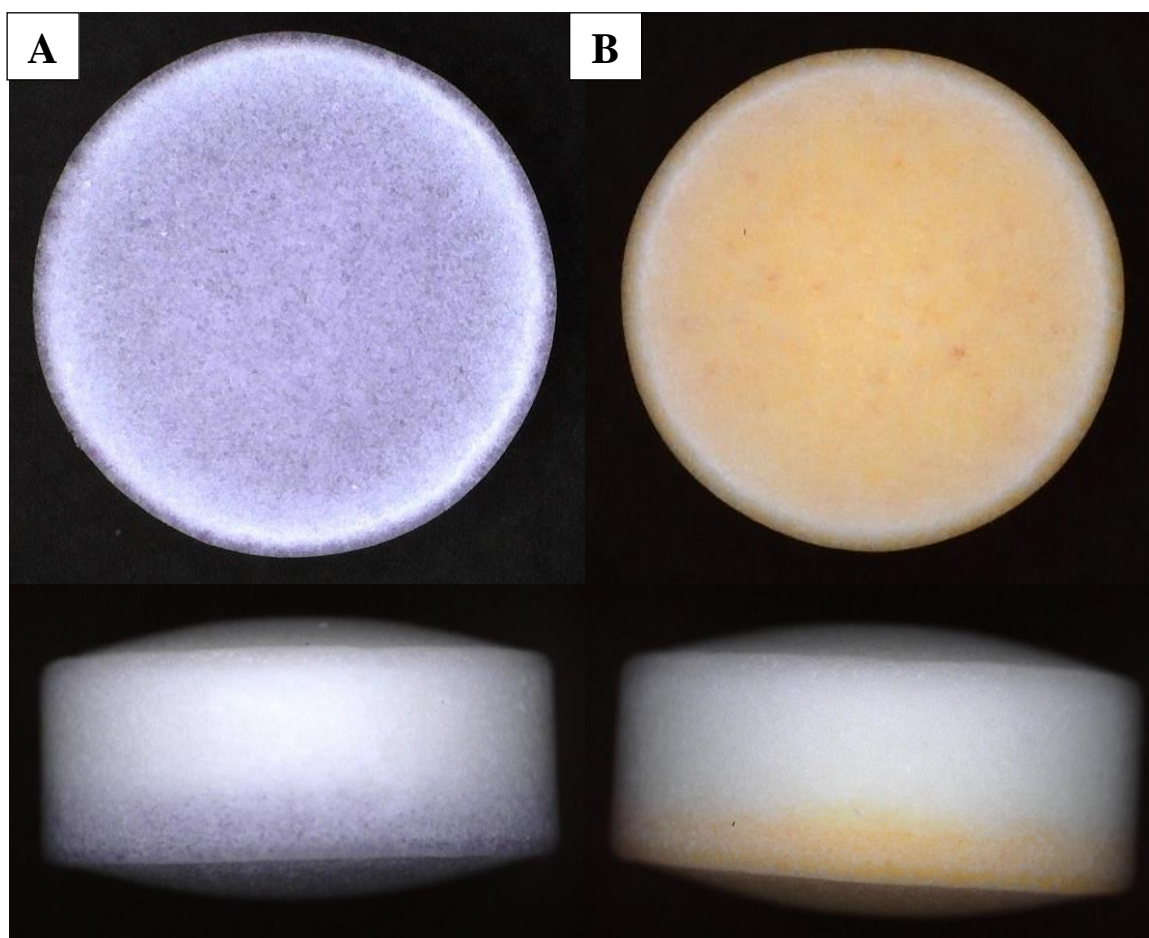


Figura 6. Comprimidos osmóticos bicompartimentales de glipizida de liberación prolongada de 12 h. A) FI (sin crospovidona); B) FII (con 5 % de crospovidona).

4.5 Perfiles de disolución *in vitro* de 12 horas en fluido intestinal simulado sin pancreatina

Es importante tomar en cuenta que el perfil de liberación de un sistema osmótico se asemeja a una sigmoide, y se verán involucradas tres etapas. La primera etapa corresponde al tiempo de latencia (t_{lag}) en el que se permite la adaptación e hidratación del sistema con el medio; la segunda etapa es la de liberación del fármaco, para este tipo de sistemas se espera una liberación constante e independiente de la concentración, y de aproximadamente del 60 a 80 % del fármaco, es decir, una liberación de orden cero; y en la tercera etapa se observa la formación de una meseta, la cual se puede atribuir a disminución de los componentes de la formulación como el agente osmótico y la glipizida (Padmaa, *et al.*, 2018). A continuación, se presentan los perfiles de liberación y la comparación entre estos.

4.5.1 Perfil de liberación bomba osmótica bicompartimental con 10 % ganancia en peso de membrana semipermeable de Opadry® CA.

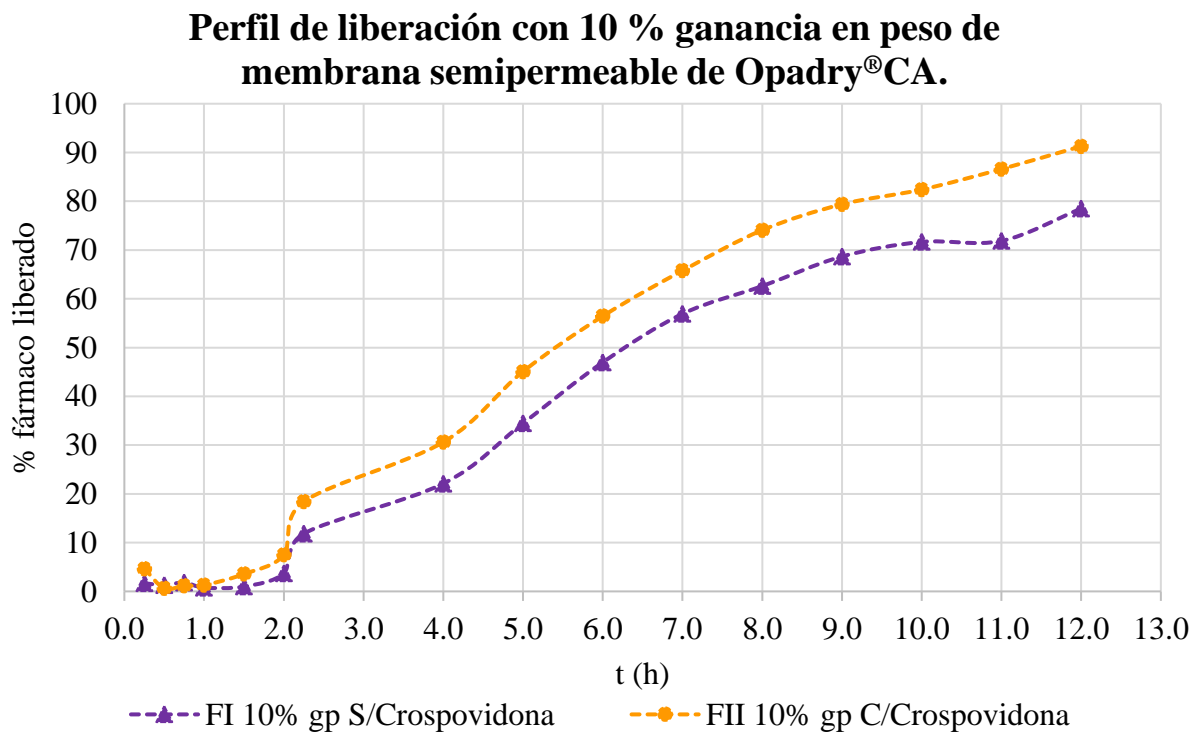


Gráfico 1. Comparación entre el perfil de liberación de la formulación FI (sin crospovidona) y formulación FII (con 5 % de crospovidona) con 10 % ganancia en peso de membrana semipermeable de Opadry® CA. Los resultados mostrados corresponden al promedio de la liberación de 6 tabletas en cada tiempo.



Con base en lo observado de los perfiles de liberación de FI (sin crospovidona) y FII (con 5% de crospovidona), de comprimidos con ganancia en peso del 10 % de membrana semipermeable *Opadry*[®] CA expresados en el *Gráfico 1*, se puede considerar que en ambas formulaciones lo siguiente: Se visualizan las tres etapas de liberación, sin embargo, la etapa tres (formación de la meseta) se visualiza de manera deficiente; en la etapa uno y la relación de % de liberación de fármaco con respecto al tiempo se resume en la *Tabla 13*.

Tabla 13. Comparación entre el perfil de liberación de la formulación FI (sin crospovidona) y formulación FII (con 5 % de crospovidona), con 10 % ganancia en peso de membrana semipermeable *Opadry*[®] CA. Los resultados mostrados corresponden al promedio de la liberación de 6 tabletas.

ETAPAS		FI (sin crospovidona) con 10 % gp <i>Opadry</i> [®] CA		FII (con crospovidona) con 10 % gp <i>Opadry</i> [®] CA	
		Tiempo	% de fármaco liberado	Tiempo	% de fármaco liberado
1	Tiempo de latencia	0 a 2.25 h	11.84%	0 a 2.25 h	18.40%
2	Liberación del fármaco	2.25 a 10.0 h	71.66%	2.25 a 10.0 h	82.40%
3	Formación de la meseta	10.0 a 12.0 h	78.48%	10.0 a 12.0 h	91.27%.

Con base en lo anterior, en la FI se liberó menor porcentaje de fármaco en comparación con la FII, lo cual se puede atribuir a la inclusión de crospovidona como superdisgregante en la formulación FII; de acuerdo con *Rowe y colaboradores (2009)* crospovidona puede aumentar la capacidad de hidratación del núcleo además de que generara una rápida distribución del medio de disolución entrante a través de la estructura del óxido de polietileno (Polyox WSR N-80), también empleado en ambas formulaciones.

En ambas formulaciones no se observa con claridad la meseta, es decir, la fase tres del perfil de liberación, la cual es promovida por la disminución de los componentes de la formulación como son el agente osmótico (capa de empuje) y la glipizida (capa de fármaco), sin embargo, la FI a las 12 horas se había liberado un 78.48 % de fármaco en comparación con la formulación FII que se había liberado un 91.27 %.

Los modelos matemáticos que se analizaron por medio del complemento Ddisolver del programa Microsoft Excel[®] 2016; para determinar el tipo de cinética de liberación. La FI y FII con ganancia en peso del 10% de membrana semipermeable *Opadry*[®] CA se resumen en la *Tabla 14*, los



resultados obtenidos de los modelos matemáticos corresponden al tratamiento de los datos del tiempo 2.25 h a 12.0 h y promedios de la liberación de 6 tabletas, en ambos casos.

Tabla 14. Parámetros y coeficientes de determinación de modelos cinéticos de la FI (sin crosprovidona) y FII (con 5% de crosprovidona), con 10 % ganancia en peso de recubrimiento Opadry®CA. Los resultados mostrados corresponden al promedio de la liberación de 6 tabletas.

Formulación	FI (sin crosprovidona) con 10 % gp Opadry®CA			FII (con crosprovidona) con 10 % gp Opadry®CA		
	Modelo	Rsqr_adj	AIC	Valor de n	Rsqr_adj	AIC
Orden 0	0.8868	63.0530	No aplica	0.9120	61.8365	No aplica
1er. Orden	0.8719	66.1122	No aplica	0.8719	66.1122	No aplica
Higuchi	0.7471	72.8570	No aplica	0.8172	70.8394	No aplica
Korsmeyer-Peppas	0.9181	59.8030	0.9919	0.9466	59.2400	0.8640

Recordemos que para determinar el tipo de modelo cinético que sigue un fármaco en un sistema, se considera el de mayor r^2 y menor AIC con respecto al valor de 1. El criterio AIC es una medida de la calidad relativa de un modelo estadístico, para un conjunto dado de datos. Como tal, el AIC proporciona un medio para la selección del modelo, evalúa la bondad de ajuste del modelo.

El análisis de resultados expresa que la liberación en la formulación FI (sin crosprovidona) con 10 % ganancia en peso de Opadry®CA, en el modelo cinético Korsmeyer-Peppas de acuerdo con el valor de $n = 0.9919$, $AIC = 59.8030$ y una $r^2 = 0.9181$ y con la Tabla 3 indicaría una liberación conocida como liberación anómala (Transporte no Fickiano), ya que calculando el valor de n se realiza una aproximación para la interpretación de los mecanismos de liberación; en este caso habría un aporte simultáneo a la velocidad de liberación, de los procesos de difusión y relajación.

La formulación FII (con 5% crosprovidona) y 10 % ganancia peso en la Tabla 14, los resultados obtenidos reflejan que el sistema se adapta a una cinética de liberación tipo Korsmeyer-Peppas con un valor $n = 0.8640$, de acuerdo con la Tabla 3 indicaría una liberación de tipo Anómalo (Transporte no Fickiano), ya que el valor de n es mayor que 0.5 y menor a 1.0, por lo anterior habría un aporte simultáneo a la velocidad de liberación, de los procesos de difusión y relajación.

4.5.2 Perfil de liberación con bomba osmótica bicompartimental con 12 % ganancia en peso de membrana semipermeable de *Opadry*[®] CA.

Perfil de liberación con 12 % ganancia en peso de membrana semipermeable de *Opadry*[®] CA

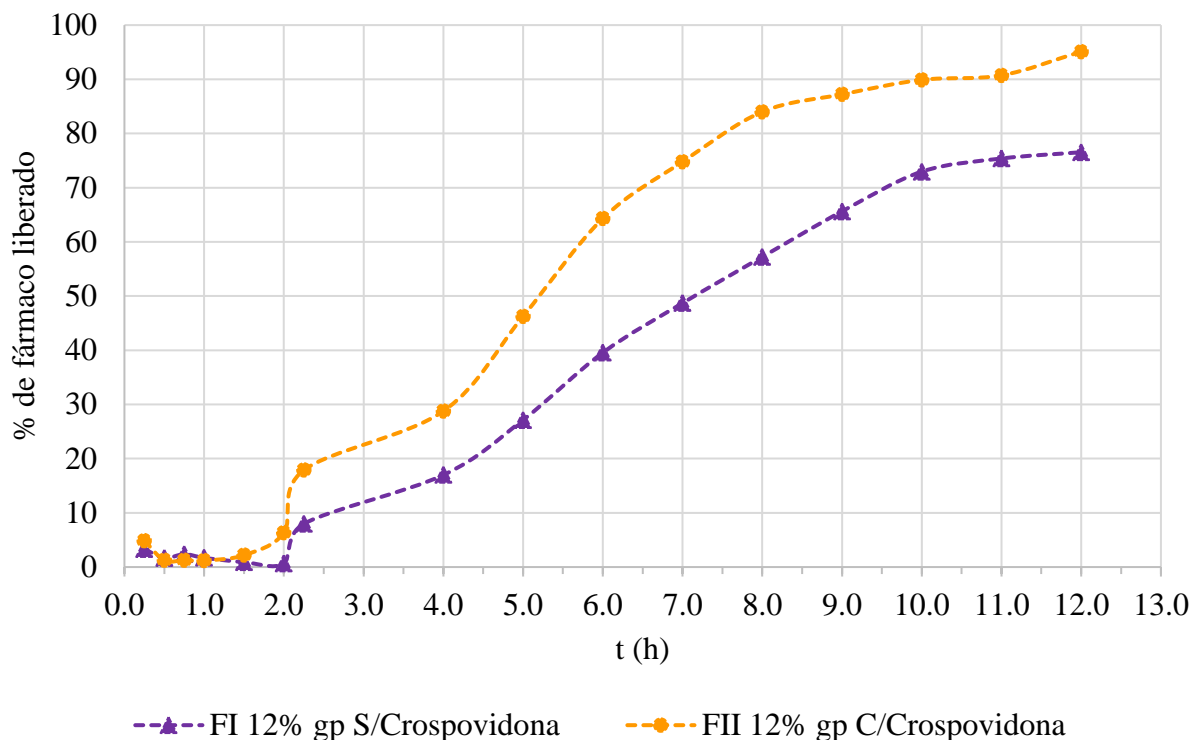


Gráfico 2. Comparación entre la formulación FI (sin crosprovidona) y la formulación FII (con 5% de crosprovidona) con 12% ganancia en peso de membrana semipermeable *Opadry*[®] CA. Los resultados mostrados corresponden al promedio de la liberación de 6 tabletas en cada tiempo.

Con base en lo observado de los perfiles de liberación de FI (sin crosprovidona) y FII (con 5% de crosprovidona), de comprimidos con ganancia en peso del 12 % de membrana semipermeable *Opadry*[®] CA expresados en el Gráfico 2, ambas sigmoides tienen un comportamiento similar y sólo se diferencian en el porcentaje de fármaco liberado, sin embargo, no es el caso, de acuerdo con los resultados expresados en la *Tabla 16* de los modelos matemáticos, la formulación FI se ajusta a una cinética de liberación de Korsmeyer-Peppas al tener un valor de $n = 1.1710$, una r^2 y AIC de 0.9491 y 58.4680 respectivamente. La formulación FII de igual manera se ajustó a un modelo de Korsmeyer Peppas con un valor de $n = 1.1710$, un r^2 y una AIC de 0.9181 y 59.8030, respectivamente; de acuerdo con la *Tabla 3* indicaría una liberación de tipo Super caso II transporte, es decir, un mecanismo de liberación de fármaco de relajación erosión.



Tabla 15. Comparación entre el perfil de liberación de la formulación FI (sin crospovidona) y formulación FII (con 5 % de crospovidona), con 12 % ganancia en peso de membrana semipermeable Opadry®CA. Los resultados mostrados corresponden al promedio de la liberación de 6 tabletas.

ETAPAS		FI (sin crospovidona) con 12 % gp Opadry®CA		FII (con crospovidona) con 12 % gp Opadry®CA	
		Tiempo	% de fármaco liberado	Tiempo	% de fármaco liberado
1	Tiempo de latencia	0 a 2.25 h	7.97%	0 a 2.25 h	17.88%
2	Liberación del fármaco	2.25 a 10.0 h	72.96%	2.25 a 10.0 h	89.90%
3	Formación de la meseta	10.0 a 12.0 h	76.55%	10.0 a 12.0 h	95.10%

Con base en la *Tabla 15*, al igual que los núcleos con ganancia en peso del 10% de membrana semipermeable en la formulación FI se liberó menor porcentaje de fármaco en comparación con la FII, se atribuye a la inclusión de crospovidona como superdisgregante en la formulación FII; de acuerdo con *Rowe y colaboradores (2009)*.

Con ayuda del *Gráfico 2* y la *Tabla 15*, se pueden analizar las tres etapas del perfil de liberación de la formulación FI y FII; el tiempo de latencia fue de 2.25 h en ambas, este tiempo corresponde a la primera etapa del perfil, y fue el tiempo requerido para la absorción del agua a través de la membrana semipermeable *Opadry® CA* y la activación de la bomba osmótica. De acuerdo con *Jamzad y Fasihi (2006)*, desde el punto de vista farmacocinético, especialmente en un tratamiento crónico, como es este caso, el tratamiento de la diabetes *Mellitus* o de tipo II, con una tableta de liberación controlada una vez al día, el efecto del tiempo de latencia es insignificante. La concentración plasmática del fármaco en estado estacionario generalmente se alcanza después del equivalente de cinco intervalos de dosificación, especialmente cuando la liberación del fármaco es lineal y la absorción no es el factor limitante de la velocidad (*Jamzad & Fasihi, 2006*). Posteriormente en la formulación FI y FII; de las 2.25 a las 10.0 horas se presentó una liberación constante del fármaco iniciando en la formulación FI con el 7.97 % y llegando hasta el 72.96 % del fármaco liberado y en la formulación FII con el 17.88 % y llegando hasta el 89.90 % del fármaco liberado. Finalmente, se presentó el inicio de la formación de la meseta correspondiente a la tercera etapa del perfil de liberación la cual se visualiza de las 10.0 a las 12.0 horas.



Los modelos matemáticos que se analizaron por medio del complemento Ddsolver del programa Microsoft Excel® 2016; para determinar el tipo de cinética de liberación, de la formulación FI y formulación FII con ganancia en peso del 12% de membrana semipermeable *Opadry*®CA se resumen en la *Tabla 16*, los resultados obtenidos de los modelos matemáticos corresponden al tratamiento de los datos de los tiempos 2.25 h a 12.0 h y a promedios de la liberación de 6 tabletas, en ambos casos.

Tabla 16. *Parámetros y coeficientes de determinación de modelos cinéticos de la formulación FI (sin crospovidona) y FII (con 5% crospovidona) con 12 % ganancia en peso de membrana semipermeable de Opadry*®CA. Los resultados mostrados corresponden al promedio de la liberación de 6 tabletas.

Formulación	FI (sin crospovidona) con 12 % gp Opadry®CA			FII (con crospovidona) con 12 % gp Opadry®CA		
	Rsqr_adj	AIC	Valor de n	Rsqr_adj	AIC	Valor de n
Orden 0	0.9379	60.4153	No aplica	0.8557	68.7564	No aplica
1er. Orden	0.8408	70.0462	No aplica	0.8145	73.6133	No aplica
Higuchi	0.6976	76.4569	No aplica	0.7643	76.1455	No aplica
Korsmeyer-Peppas	0.9491	58.4680	1.1710	0.8833	68.0574	0.8700

El análisis de resultados expresa que la liberación en la formulación FI (sin crospovidona) y FII (con 5% de crospovidona) y 12 % ganancia en peso de *Opadry*®CA, se adaptan a una cinética de liberación tipo Korsmeyer-Peppas.

En el caso de la formulación FI el valor $n = 1.1710$, $AIC = 58.4680$ y una $r^2 = 0.9491$, de acuerdo con la *Tabla 3* indicaría una liberación de tipo Super caso II transporte, es decir, mecanismo de liberación de relajación erosión. La FII también podría considerarse una liberación de orden cero por los valores de $AIC = 60.4153$ y una $r^2 = 60.4153$, muy similares al modelo Korsmeyer Peppas. En el caso de la formulación FII el valor $n = 0.8700$, $AIC = 68.0574$ y una $r^2 = 0.8833$, de acuerdo con la *Tabla 3* indicaría una liberación de tipo Anómalo (Transporte no Fickiano), es decir, mecanismo de liberación tanto de difusión como de relajación (erosión).

4.5.3 Perfil de liberación bomba osmótica bicompartimental con 10 % y 12 % de ganancia en peso de membrana semipermeable *Opadry*[®] CA.

Perfil de liberación con 10 % y 12 % de gp de membrana semipermeable *Opadry*[®]CA.

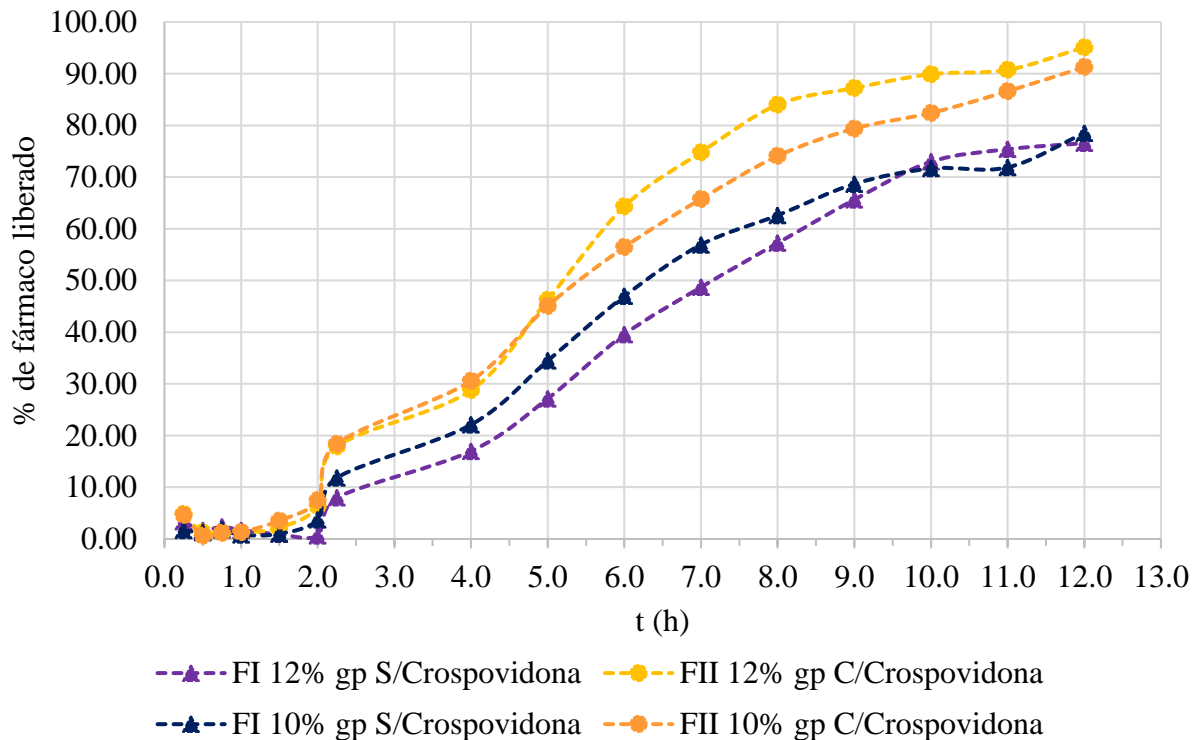


Gráfico 3. Comparación entre la formulación FI (sin crospovidona) y la formulación FII (con 5% de crospovidona) con 10 % y 12% de ganancia en peso de membrana semipermeable *Opadry*[®]CA. Los resultados mostrados corresponden al promedio de la liberación de 6 tabletas en cada tiempo.

El análisis comparativo de los perfiles de liberación y el Gráfico 3 determinan que la bomba osmótica bicompartimental con ganancia en peso del 10 % de *Opadry*[®] CA permitió la liberación del fármaco de manera más lenta en comparación con la bomba osmótica bicompartimental con ganancia en peso del 12 % de *Opadry*[®] CA. Así mismo la velocidad de liberación en las formulaciones con 5% de crospovidona es mayor en comparación con las formulaciones que no contienen crospovidona; recubiertas con la membrana semipermeable *Opadry*[®]CA.

Baena, *et al.*, (2006) plantea que es importante considerar tres aspectos críticos en el diseño de este tipo de sistemas: la solubilidad del fármaco (que se refleja directamente en la presión osmótica de la solución), el orificio y la naturaleza de la membrana. Con base en lo anterior la velocidad de



liberación del fármaco para ambas formulaciones dependió de la correcta selección de la membrana y de la formación de una solución saturada del fármaco dentro del núcleo, que permitió obtener una concentración en solución constante. Por otra parte, es importante considerar otras variables de formulación críticas como es la velocidad de hidratación del polímero, el diámetro del orificio y la cinética de hinchamiento.

Se puede analizar de manera general en los cuatro sistemas fabricados, lo siguiente:

Para proporcionar una exposición completa del comprimido osmótico con el medio de disolución y la adecuada liberación del fármaco, en la presente investigación se emplearon dispositivos de sumersión, *sinckers*, (véase *Figura 4*), anteriormente se describió por Durig y Fassihi (2000) una modificación en el aparato II similar al uso de *sinckers*. Mediante esta modificación, las tabletas podrían hidratarse e hincharse libremente y liberar de manera adecuada a la glipizida (Durig & Fassihi, 2000).

De acuerdo con *Jamzad y Fassihi (2006)*, al reducir y seleccionar el peso molecular apropiado del polímero en la matriz, se puede controlar la velocidad de hidratación de la matriz y, por implicación, la velocidad de alcanzar el umbral de desenredado del polímero. Por lo tanto, el mecanismo de liberación del fármaco se basa en la suma de difusión y relajación del polímero (Jamzad & Fassihi, 2006). En esta experimentación se seleccionó Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K4M y K100M) para formar el núcleo de todas las formulaciones, un polímero hidrófilo de diferentes pesos moleculares lo que a su vez le confiere diferentes grados de viscosidad; HPMC K100M se mezcló en la capa de empuje por tener un rango de viscosidad mayor (75,000 a 140,000 cps) en comparación con HPMC K4M (2,700 a 5,040 cps) que se mezcló para la capa de fármaco. El grado de viscosidad de la capa de empuje es fundamental, ya que de eso depende la formación adecuada de un hidrogel expandible que empuja a la capa de fármaco, creando presión osmótica dentro del núcleo y, finalmente, una liberación constante de medicamento a través del orificio de salida (Jamzad & Fassihi, 2006).

Aparentemente, la baja concentración de agua o la alta concentración de polímero representan un hidrogel fuerte y viceversa. La resistencia del hidrogel un factor importante en el control del transporte de agua y la liberación de fármaco, ya que puede influir en la difusión del fármaco. La difusividad del fármaco a través del orificio de la matriz hidratada aumenta a medida que disminuye la resistencia del hidrogel (el coeficiente de difusión es inversamente proporcional a la viscosidad



del medio de difusión, que es la matriz hidratada en este caso) como se mencionó en el párrafo anterior (Jamzad & Fassihi, 2006).

Por otra parte, la resistencia del gel del sistema de núcleo también tiene una importancia adicional *in vivo* ya que la forma de dosificación está expuesta a las fuerzas destructivas del TGI, Kamba y colaboradores (2000) midieron que las fuerzas de contracción en el estómago son 1.9 N bajo alimentación y 1.5 N en ayunas (Kamba, *et al.*, 2000). Las fuerzas de fricción más débiles durante el tránsito de la forma de dosificación en el TGI también pueden contribuir a la difusión del fármaco de la bomba osmótica (Kamba, *et al.*, 2002).

Por lo anterior se puede decir que la formación y el mantenimiento de un hidrogel uniforme en la capa de empuje promovió la liberación del fármaco principalmente a través del mecanismo de hinchamiento/difusión que se adapta tanto una cinética de liberación de orden cero como a una de Korsmeyer-Peppas, siendo este último el que se adaptó mejor en los sistemas fabricados.

4.6 Identificación de glipizida por espectroscopía UV-vis de Glinase XR

Los resultados obtenidos del espectro UV son dos líneas correspondientes a la longitud de onda del estándar de referencia de glipizida y de glipizida contenida en la tableta de Glinase XR, dicho barrido se expresa en el *Figura 7.*, se observa una similitud en el comportamiento y la longitud de onda, el pico de máxima absorción en ambos casos se presentó a la longitud de onda de 275 nm, por lo tanto, se logró identificar la presencia de glipizida en las tabletas comerciales de glipizida.

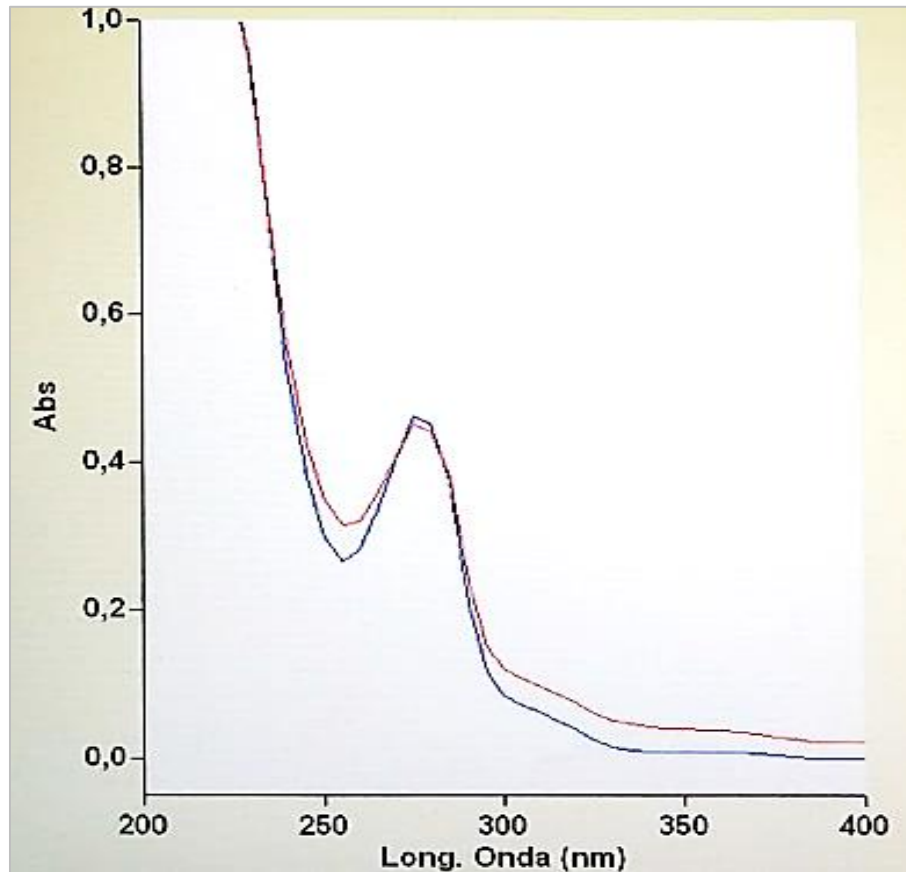


Figura 7. Identificación de glipizida en tabletas de Glinase XR por espectroscopia de UV-vis.
Línea roja: estándar de referencia; **línea azul:** tableta de Glinase XR

4.7 Perfil de liberación *in vitro* de 12 h en fluido intestinal simulado sin pancreatina, de tabletas Glinase XR

Las formas de liberación prolongada al igual que las bombas osmóticas bicompartimentales (liberación controlada) son sistemas de liberación modificada. Los sistemas de liberación controlada favorecen una mejor biodisponibilidad del fármaco en sangre, principalmente del paciente para usar realmente la medicación prescrita en tiempo y forma.



Perfil de liberación de Glinase XR; Glipizida 10 mg de liberación sostenida (Comercial)

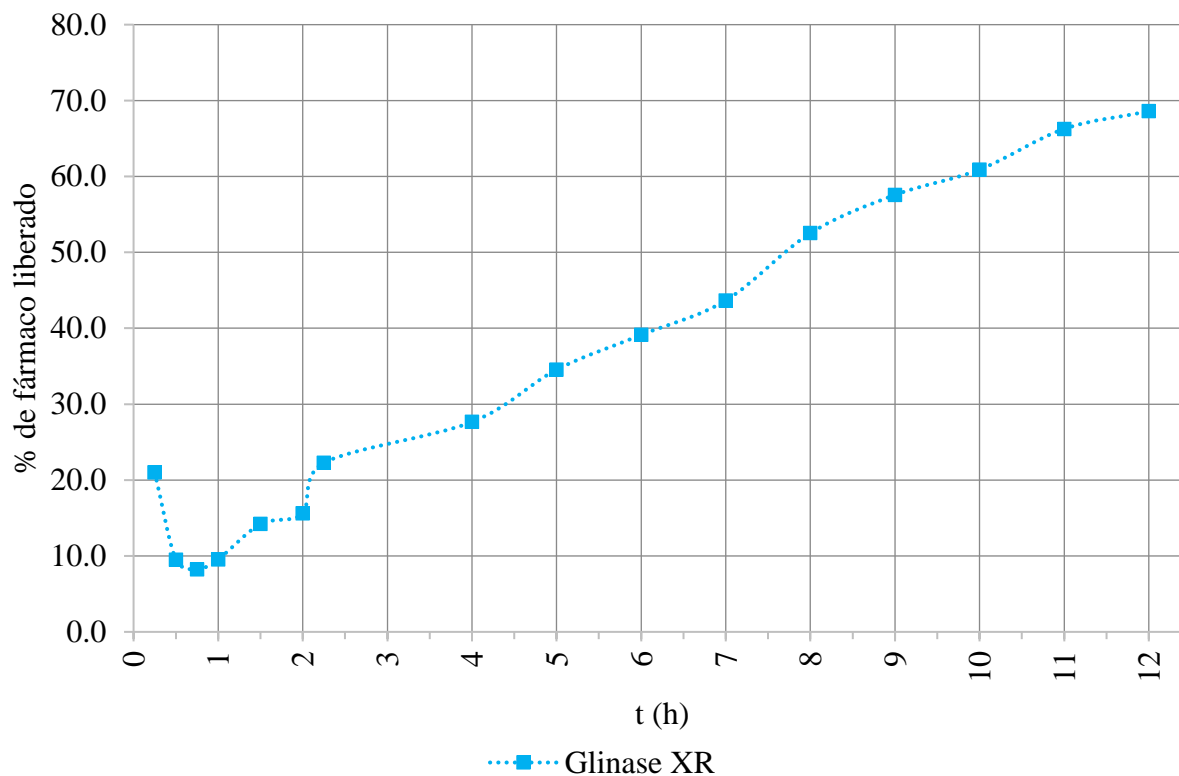


Gráfico 4. Perfil de liberación de glipizida de liberación sostenida de 12 horas, los resultados mostrados corresponden al promedio de la liberación de 6 tabletas.

La liberación prolongada se logra con la liberación rápida de una dosis o fracción del principio activo, seguida de una liberación gradual de la dosis remanente por un periodo de tiempo. En el *Gráfico 4* se observa la liberación sostenida o controlada del fármaco, la primera etapa ocurre a las 0.25 h (15 minutos), se liberó el 21.03 % de fármaco para posteriormente liberar el fármaco de forma gradual a partir de las 2 h, hasta las 12 h.



Tabla 17. *Parámetros y coeficientes de determinación de modelos cinéticos del medicamento comercial Glinase XR. Los resultados obtenidos de los modelos matemáticos corresponden al tratamiento de los datos de los tiempos 0.75 h a 12.0 h y a promedios de la liberación de 6 tabletas.*

Formulación	Perfil de liberación de Glinase XR; Glipizida 10 mg de liberación sostenida (Comercial)		
	Rsqr_adj	AIC	Valor de n
Orden 0	0.9736	63.0810	No aplica
1er. Orden	0.9833	57.2127	No aplica
Higuchi	0.8877	83.8659	No aplica
Korsmeyer-Peppas	0.9935	39.6483	0.8360

En la *Tabla 17* se expresan los resultados obtenidos de los modelos matemáticos con los que se analizó el tipo de liberación de las tabletas comerciales Glinase XR, como se observa el modelo que mejor se ajustan los resultados del perfil es la cinética Korsmeyer-Peppas, en el que se obtuvo la menor AIC = 39.6483 y la mayor $r^2 = 0.9935$, debido a que el valor de $n = 0.8360$ y de acuerdo con la *Tabla 3* indicaría una liberación de tipo Anómalo (Transporte no Fickiano), es decir, mecanismo de liberación de difusión como de relajación (erosión).

Perfil de liberación comparativo Forma comercial vs. Formulación FI

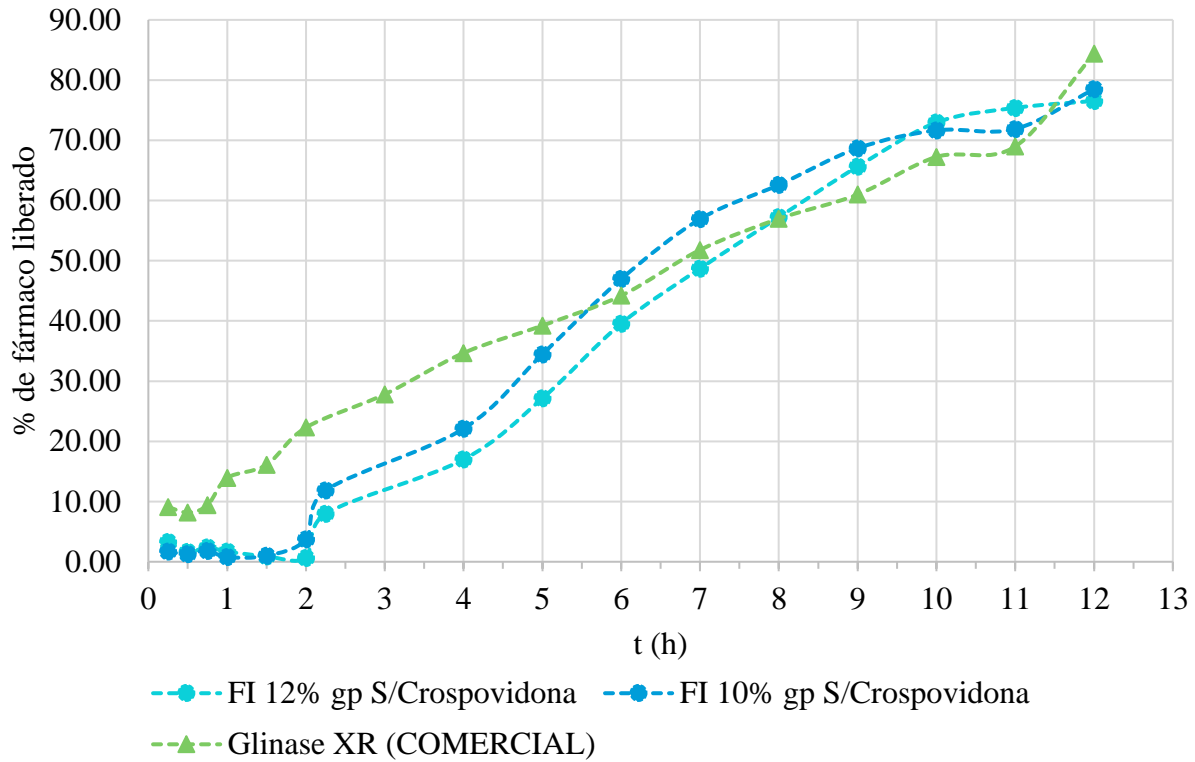


Gráfico 5. Comparación entre la formulación FI (sin crospovidona) con 10 % y 12% de ganancia en peso de membrana semipermeable Opadry®CA contra Glinase XR (Comercial). Los resultados mostrados corresponden al promedio de la liberación de 6 tabletas en cada tiempo.

Con base en el **Gráfico 5** Glinase XR (Comercial) representa una velocidad de liberación de las 0.25 h a las 5.0 h mayor en comparación con las formulaciones experimentales FII, a partir de las 5.5 h Glinase XR presenta una velocidad de liberación menor que las formulaciones experimentales.



Perfil de liberación comparativo Forma comercial vs. Formulación FII

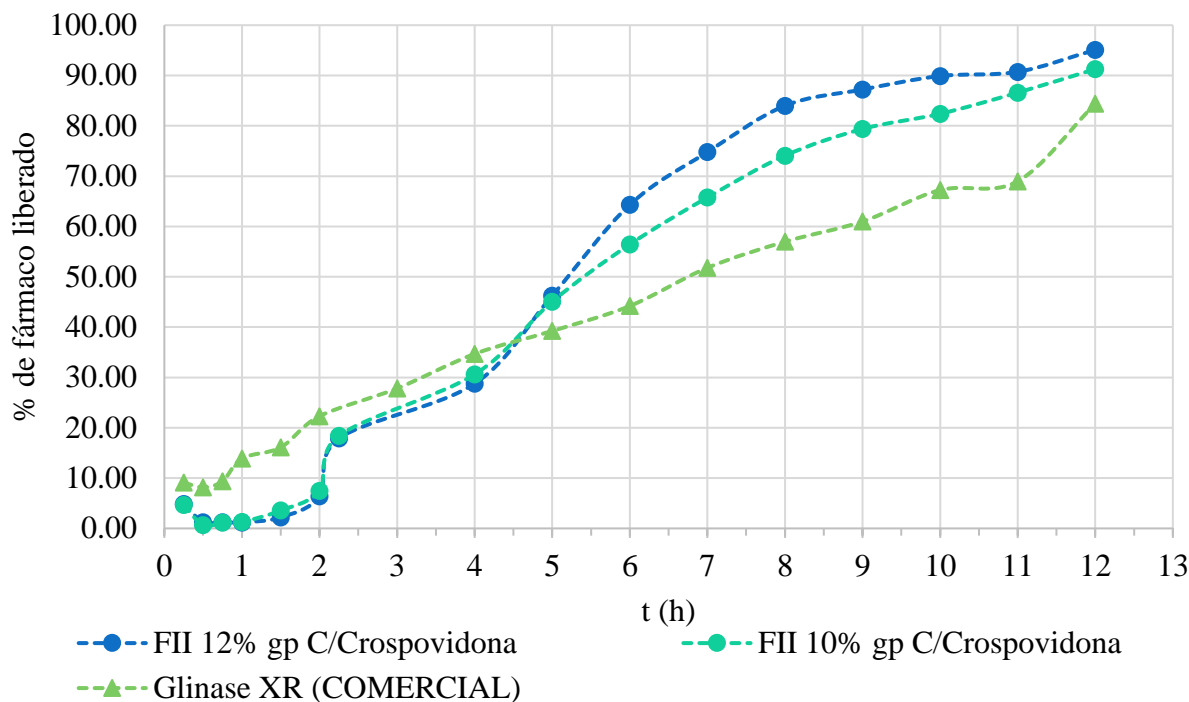


Gráfico 6. Comparación entre la formulación FII (con 5% de crospovidona) con 10 % y 12% de ganancia en peso de membrana semipermeable Opadry® CA contra Glinase XR (Comercial). Los resultados mostrados corresponden al promedio de la liberación de 6 tabletas en cada tiempo.

Con base en el Gráfico 6 Glinase XR (Comercial) representa una velocidad de liberación de las 0.25 h a las 4.0 h mayor en comparación con las formulaciones experimentales FII, a partir de las 4.5 h Glinase XR presenta una velocidad de liberación menor que las formulaciones experimentales FII.

En las tabletas comerciales de liberación extendida o prolongada Glinase XR, también se emplearon los sinckers, lo cual garantizó un perfil adecuado ya que las tabletas presentaron la capacidad de flotar durante el perfil de liberación, y estos dispositivos de sumersión promovieron la adecuada liberación.



5. Objetivos y metas alcanzadas

La realización de este proyecto y los resultados obtenidos permiten confirmar que la selección adecuada de aditivos que confieran cualidades de diseño y funcionalidad a fármacos con características específicas de solubilidad y permeabilidad como es el caso de la glipizida, un fármaco poco soluble pero permeable; van a determinar la velocidad de disolución del fármaco y el modelo de liberación del sistema.

La velocidad de disolución de la glipizida en un sistema osmótico bicompartimental depende de aspectos fundamentales como son: la difusividad del fármaco en el medio, el grosor de la membrana semipermeable y el diámetro del orificio de salida del sistema.

La glipizida como sistema de liberación controlada, en un sistema osmótico bicompartimental representa una ventaja sobre los medicamentos convencionales en el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2.

Los objetivos alcanzados en la presente investigación se detallan de mejor manera en el siguiente numeral.

6. Conclusiones

Con base en los objetivos planteados, se puede concluir lo siguiente:

Se cumplió el objetivo general, es decir, se desarrolló un sistema osmótico bicompartimental de glipizida de 10 mg de liberación controlada de 12 horas.

Se fabricaron núcleos bicapa a partir de dos formulaciones con concentración de 10 mg de glipizida, obteniendo la formulación II (FII) en la que se empleó Crospovidona al 5% como superdisgregante y la formulación I (FI) donde no se empleó Crospovidona.

A los núcleos bicapa obtenidos se les realizó el control de calidad, y con base en los resultados del numeral 4.3, los núcleos cumplen con los atributos de calidad.

Dichos núcleos bicapa fueron recubiertos Opadry® CA como membrana semipermeable, con un aumento en peso del 10% y 12% en un bombo convencional. Los os comprimidos bicapa recubiertos fueron perforados mecánicamente sobre la capa de fármaco con un taladro y una broca de 0.5 mm de diámetro, para la liberación del fármaco.



Finalmente se realizaron perfiles de disolución in vitro de liberación de 12 horas, y se logró observar la influencia de la crospovidona en los comprimidos osmóticos bicompartimentales elaborados. Así mismo, se comparó la liberación in vitro de glipizida entre los comprimidos osmóticos bicompartimentales fabricados y el comprimido comercial Glinase XR de liberación sostenida de 24 h.

Con base en los resultados obtenidos en el numeral 4.5.3 la FII con ganancia en peso del 12 % de membrana semipermeable representa un perfil de liberación más similar a una sigmoide en comparación con el resto de las formulaciones, que como ya se ha mencionado es la liberación característica de una bomba osmótica bicompartimental.

Por lo expresado anteriormente, tanto el objetivo principal como los objetivos específicos planteados en esta investigación se consiguieron con éxito.

7. Recomendaciones

El recubrimiento de membrana semipermeable influyó en la liberación, por lo tanto, se recomienda considerar usar una ganancia en peso del 12 % en lugar del 10%, ya que la del 12 % dio como resultado un % de fármaco liberado mayor a las 12.0 h.

Sin embargo, es importante ampliar el diseño experimental y realizar perfiles de disolución considerando el impacto del grosor de la membrana específicamente.



8. Referencias bibliográficas

Ahuja, N., Kumar, V. & Rathee, P., 2012. Osmotic-Controlled Release Oral Delivery System: An Advanced Oral Delivery Form. *THE PHARMA INNOVATION*, 1(7), pp. 116-124.

Ambrogi, V. y otros, 1971. New oral antidiabetic drugs part I. *Arzneim Forsch*, Volumen 21, pp. 200-204.

Ambrogi, V. y otros, 1971. Pharmacological study on a new oral antidiabetic: N-(4-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-ethyl)-benzene-sulphonyl)-N'-cyclohexyl-urea or K4024. *Arzneim Forsch*, Volumen 21, pp. 208-215.

Arias, T. D., 2007. Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso. En: J. L. Tapia, ed. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud, p. 137.

Baena, Y., Aragón, M. & Plinio, A. S., 2006. Sistemas osmóticos de administración oral. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, 35(2), pp. 192-211.

Baena, Y. y otros, 2006. Sistemas osmóticos de administración oral. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, 35(2), pp. 192-211.

BASF, 2019. *Insoluble Kollidon® grades*, s.l.: s.n.

BP, P. B., 2016. *Weight Variation*. Inglaterra: Medicines & Healthcare products Regulatory Agency.

BPSI, H. L., 2010. <https://www.colorcon.com>. [En línea] Available at: <https://www.colorcon.com/products-formulation/all-products/polymers-controlled-release/osmotics> [Último acceso: 20 sep 2018].

Brodden, R. y otros, 2012. Glipizida: una revisión de sus propiedades farmacológicas y uso terapéutico. *Drugs*, 09 noviembre, Volumen 18, p. 329 a 353.

Chen, C., Lee, D. & Xie, J., 1998. *Controlled release formulation for water insoluble drugs in which a passageway is formed in situ*. US, Patente n° No. 5736159.

Ching-Cheng, K., Shou-Chiung, C. & Ming-Thaus, S., 1997. Lag time method to delay drug release to various sites in the gastrointestinal tract. *Journal of controlled release*, Volumen 44, p. 263 a 270.

Durig, T. & Fassih, R., 2000. Evaluation of floating and sticking extended release delivery systems: an unconventional dissolution test.. *Journal Control. Release*, Volumen 67, pp. 37-44.

EMA, E. M. A., 2014. *Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation*. [En línea] Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms_en.pdf

FDA, 2009. <https://www.accessdata.fda.gov>. [En línea] Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020329s0251bl.pdf [Último acceso: 2018].



- FID, F. I. d. D., 2019. *ATLAS DE LA DIABETES DE LA FID*. 9a. ed. s.l.:International Diabetes Federation.
- Foster, R. & Plosker, G., 2012. Glipizide. *Farmacoeconomía*, 27 octubre, Volumen 18, pp. 289-306.
- Gómez, A. J., 2017. *Tratado de tecnología farmacéutica. Volumen III: Formas de dosificación*. Síntesis ed. s.l.:Martínez Pacheco, R..
- Gupta, S. y otros, 2011. Osmotic pumps: a review. *Pharmacie Globale IJCP*, 2(6), pp. 1-8.
- Gupta, V., Verma, S., Nanda, A. & Nanda, S., 2005. Osmotically controlled drug delivery. *Drug Delivery Technology*, 5(1), p. URL: <http://www.drugdeliverytech.com>..
- Hernández-Herrero, G., Moreno, A., Porras, A. & Zaragoza, F., 2010. *Tratado de medicina farmacéutica / Treatise on Pharmaceutical Medicine*. Madrid: Medica Panamericana.
- Hernández-Torres, J. E. & Melgoza-Contreras, L. M., 2014. Principales superdisgregantes sintéticos, mecanismos y factores que influyen en su actividad. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, noviembre, 43 (2), pp. 234-247.
- INEGI, I. N. d. E. y. G., 2021. *ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL DE LA DIABETES, COMUNICADO DE PRENSA NÚM. 645/21*, México: s.n.
- Jamzad, S. & Fassihi, R., 2006. Development of a controlled release low dose class II drug-Glipizide. *International Journal of Pharmaceutics* , Volumen 312, pp. 24-32.
- Jamzad, S. & Fassihi, R., 2006. Development of a controlled release low dose class II drug-Glipizide. *International Journal of Pharmaceutics*, Volumen 312, pp. 24-32.
- Kamba, M. y otros, 2000. A unique dosage form to evaluate the mechanical destructive force in the gastrointestinal tract.. *Int. J. Pharm.*, Volumen 208, pp. 61-70.
- Kamba, M., Seta, Y., Kusai, A. & Nishimura, K., 2002. Comparison of the mechanical destructive force in the intestine of dog and human. *Int. J. Pharm.*, Volumen 237, p. 139–149.
- Keraliya, R. A. y otros, 2012. Osmotic Drug Delivery System as a Part of Modified Release Dosage Form. *International Scholarly Research Network, ISRN Pharmaceutics*, pp. 1-9.
- Keraliya, R. y otros, 2012. Osmotic drug delivery systems a part of modified release dosage form. *ISRN Pharmaceutics*.
- Kumar, R. J. y otros, 2016. Design and Characterization of Pregabalin Swellable Core Osmotic Pumps. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Science*, 5(3), pp. 8-15.
- Kumar, R. M. y otros, 2009. Factors influencing the design and performance of oral sustained/controlled release dosage forms. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, October-december, 2(3), pp. 583-594.
- Liu, L., Khang, G., Rhee, J. & Lee, H., 2000. Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery.. *J Control Release*, Volumen 67, p. 309–322.



Malaterre, V., Ogorka, J., Loggia, N. & R, G., 2008. Evaluation of the tablet core factors influencing the release kinetics and the loadability of push-pull osmotic systems. *Dr Dev IndPharm*, Volumen 1, pp. 1-7.

Melgoza-Contreras, L. M. & Hernández-Torres, J. E., 2014. Principales sistemas osmóticos orales. *Rev Méx Cienc Farm*, 45(3), pp. 7-16.

Missaghi, S. y otros, 2014. Investigation of Critical Core Formulation and Process Parameters for Osmotic Pump Oral Drug Delivery. *AAPS PharmaSciTech*, 15(1), pp. 149-160.

Mohanachandran, P., Sindhumol, P. & Kiran, T., 2011. Superdisintegrants: An overview. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. & Res.*, 6(105).

Mustafa-Sinan, K. & Levent , Ö., 2006. Bioavailability File: Glipizide. *J. Pharm. Sci.*, Volumen 31, pp. 151-161.

OPS, O. P. d. l. S., 2020. *Diabetes*. [En línea] Available at: <https://www.paho.org/es/campanas/dia-mundial-diabetes-2020>

Padmaa, M. P., Preethy, A. J., Setty, C. & Peter, G. C., 2018. Release kinetics-Concepts and applications. *International Journal of Pharmacy Research & Technology*, Volumen 8, p. 12 a 20.

Paredero, D. J., 2008. Nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada: revisión y relevancia. *Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria de Guadalajara.*, pp. 5-8.

Pasha, K., 2017. FORMULATION AND EVALUATION OF CONTROLLED RELEASE OSMOTIC TABLET OF GLIPIZIDE. *WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES*, 6(10), pp. 626-633.

Patela, H. R., Patela, G. N. & Patela, R., 2010. Development of osmotically controlled drug delivery system by inclusion complex with HP- β -CD of glipizide: optimization of formulation using response surface methodology. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 5(2), pp. 74-86.

Phadtare, D., Phadtare, G., Nilesh, B. & Asawat, M., 2014. HYPROMELLOSE – A CHOICE OF POLYMER IN EXTENDED RELEASE TABLET FORMULATION. *WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES*, 3(9), pp. 551-566.

Rajabi-Siahboomi, A. R. y otros, 2012. Oral Modified-Release Drug Delivery Systems. En: L. Felton, ed. *Remington Essentials of Pharmaceutics*. Albuquerque, NM, USA: Pharmaceutical Press, pp. 581-583, 623-632.

Raval, A., Parikh, J. & Engineer, C., 2010. Mechanism of controlled release kinetics from medical devices. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, Abril - Junio, 27(02), p. 211 a 225.

Rowe, R. C., Sheskey & E., Q. M., 2009. Crospovidone. En: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London: APhA, pp. 208-210.

Rowe, R. C., Sheskey, . E. & Quinn , M., 2009. Polyethylene Oxide. En: *Handbook of pharmaceutical excipients*. London, UK: sixth edition, pp. 522-524.



Rowe, R. C., Sheskey, E. & Quinn, M., 2009. Povidone. En: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth ed. Chicago: Pharmaceutical Press, pp. 581-585.

Rowe, R.-C., Sheskey, P. J. & Quinn, M. E., 2009. Hypromellose. En: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth edition ed. Chicago: Pharmaceutical Press, pp. 326-329.

Rowe, R.-C., Sheskey, P. J. & Quinn, M. E., 2009. Sodium Chloride. En: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth edition ed. Chicago: Pharmaceutical Press, pp. 537-640.

Shah, K. y otros, 2011. Sustained release drug delivery system.. *Elixir Pharmacy*, Volumen 35, p. 2809 a 2815.

Srinkonda, S., Kotamraj, P. & Barclay, B., 2006. *Osmotic controlled drug delivery systems*. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc..

SSa-CPFEUM, S. d. S. y. C. P. d. I. F. d. I. E. U. M., 2018. *FEUM, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. Duodécima ed. CDMx: s.n.

SSa, S. d. S., 2016. *Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de fármacos*.. Numeral 3.25 ed. México: Diario Oficial de la Federación.

Suñé-Negre, J. M., 2000. *Nuevas aportaciones Galénicas a las formas de administración*, Barcelona, España: Ferrer Grupo.

Urquhart, J., 2000. Controlled drug delivery: therapeutic and pharmacological aspects. *J. Internal Medicine*, Volumen 248, p. 357.

USP, 2007. Glipizide, official monographs. En: *Pharmacopoea of the United States of America, USP 30*. Washintong, D.C.: NF 25, pp. 2493-2494.

USP, 2019. *The United States Pharmacopeial Convention, 12601: Twinbrook Parkway. Rockville MD 20852*. Estados Unidos de América: s.n.

Verma, R. K., Krishna, D. M. & Garg, S., 2002. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. *J. Control. Release*, 79(1), pp. 7-27.

Verma, R. K., Mishra, B. & Garg, S., 2000. Osmotically Controlled Oral Drug Delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26(7), pp. 695-708.

Zhang, Y., Zhang, Z. & Wu, F., 2003. A novel pulsed-release system based on swelling and osmotic pumping mechanism. *J. Control. Release*, Volumen 89, p. 47.

Zhang, Z.-h.y otros, 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*, Issue 410, p. 41-47.



9. Anexos

9.1 Cálculo de la SA de fosfatos

9.1.1 SV de NaOH 0.2 N

Cálculos para 6 L de disolución, es decir, 1.140 L de NaOH 0.2 N.

Dónde: x = *gramos necesarios de NaOH*.

$$0.2 \frac{\text{mol}}{\text{L H}_2\text{O}} = \frac{x \text{ g. NaOH} / 40 \frac{\text{g. de NaOH}}{\text{mol}}}{1.140 \text{ L H}_2\text{O}}$$

$$0.2 \frac{\text{mol NaOH}}{\text{L H}_2\text{O}} \times 1.140 \text{ L H}_2\text{O} = x \text{ g. NaOH} / 40 \frac{\text{g. de NaOH}}{\text{mol}}$$

$$x \text{ g. NaOH} = 0.228 \text{ mol NaOH} \times 40 \frac{\text{g. de NaOH}}{\text{mol NaOH}}$$

$$x \text{ g. NaOH} = 9.12 \text{ g. de NaOH}$$

9.1.2 Cálculos para la preparación de SR de fluido intestinal simulado sin pancreatina

El procedimiento anterior se realizó por sextuplicado, es decir, las siguientes cantidades son para 6.0 L de disolución amortiguadora:

- $\text{KH}_2\text{PO}_4 = 40.8 \text{ g.}$
- $\text{NaOH } 0.2 \text{ N} = 1.140 \text{ L}$
- $\text{H}_2\text{O} = 1.5 \text{ L}$
- $\text{pH} = 7.49$

Los componentes anteriores se disolvieron y mezclaron, a continuación, se aforo con H_2O hasta alcanzar los 6.0 L y posteriormente se ajustó el pH.

- 1er. Perfil de disolución: $\text{pH} = 7.56$
- 2do. Perfil de disolución: $\text{pH} = 7.49$
- 3er. Perfil de disolución: $\text{pH} = 7.5$
- 4to. Perfil de disolución: $\text{pH} = 7.56$
- Perfil de disolución GlinaseXR: $\text{pH} = 7.6$

9.2 Cálculos del rendimiento del proceso de recubrimiento.

La *Tabla 18* resume las especificaciones sugeridas por BPSI Holdings tanto para la preparación de la dispersión de recubrimiento como para el proceso de recubrimiento (BPSI, 2010).

Tabla 18. Especificaciones del proceso de recubrimiento con *Opadry® CA*.

Bombo convencional		
Diámetro interno	cm	32
Capacidad	L	13
Inclinación	Grados	15
Baffles	Cantidad	8
Preparación de la disolución		
Disolvente	acetona:agua (95%:5%)	
Contenido de sólidos	7% p/p	
Objeto de ejecución		
Tamaño de lote	1-2 Kg	
Configuración de la pistola de aspersión		
Pistola de aspersión	Tipo	Binks 460
Diámetro de la boquilla	mm	1.2
Distancia de la pistola a la cama de tabletas	cm	~ 15
Presión de aire de atomización	psi	25
Patrón de presión del aire	psi	7.3
Parámetros del proceso		
Volumen de aire de secado	cu.m/h	136
Velocidad de giro del bombo	rpm	20
Cama de tabletas precalentada	°C	33-38
Temperatura del aire de secado	°C	39-42
Temperatura de la cama de tabletas	°C	26-29
Velocidad de aspersión	g/min	28-30
Tiempo del proceso	min	71-77



La preparación de la dispersión de recubrimiento se llevó a cabo de acuerdo con las especificaciones de la tabla anterior, por otra parte, en la *Tabla 19* se resumen las condiciones de la dispersión empleada y a continuación los cálculos que expresan la determinación de las cantidades pesadas para la preparación de dicha dispersión de recubrimiento:

$$\text{Peso total: } 1000 \text{ g Opadry}^{\text{®}} \text{ CA} \rightarrow 100 \% \text{ p/p}$$

$$x_1 \rightarrow 14 \% \text{ p/p}$$

Dónde: x_1 son los gramos necesarios para obtener 14 % de ganancia en peso.

$$x_1 = 140 \text{ g Opadry}^{\text{®}} \text{ CA} \rightarrow 7 \% \text{ sólidos}$$

$$x_2 = 93 \% \text{ disolvente}$$

$$x_2 = 1860 \text{ mL Acetona: Agua}$$

Dónde: 95 % = 1767 mL de acetona y 5 % = 93 mL de agua

Tabla 19. Especificaciones en la preparación de la dispersión de recubrimiento

Formulación I y II	Peso del polímero (g)	Polímero	Disolvente	Sólidos totales	Tiempo de incorporación
1 kg	140	Opadry [®] CA	acetona:agua (95%/5%)	7% p/p	40 min ± 5min

9.3 Información complementaria

Tabla 20. Resumen de los Parámetros y coeficientes de determinación de modelos cinéticos de los perfiles de liberación. Los resultados obtenidos de los modelos matemáticos corresponden al tratamiento de los datos de los tiempos 2.25 h a 12.0 h y a promedios de la liberación de 6 tabletas

Formulación		FI (sin crospovidona) con 10 % gp Opadry®CA		
Modelo	Rsqr_adj	AIC	Valor de n	
Orden 0	0.8868	63.0530	No aplica	
1er. Orden	0.8719	66.1122	No aplica	
Higuchi	0.7471	72.8570	No aplica	
Korsmeyer-Peppas	0.9181	59.8030	0.9919	
Formulación		FII (con crospovidona) con 10 % gp Opadry®CA		
Modelo	Rsqr_adj	AIC	Valor de n	
Orden 0	0.9120	61.8365	No aplica	
1er. Orden	0.8719	66.1122	No aplica	
Higuchi	0.8172	70.8394	No aplica	
Korsmeyer-Peppas	0.9466	59.2400	0.8640	
Formulación		FI (sin crospovidona) con 12 % gp Opadry®CA		
Modelo	Rsqr_adj	AIC	Valor de n	
Orden 0	0.9379	60.4153	No aplica	
1er. Orden	0.8408	70.0462	No aplica	
Higuchi	0.6976	76.4569	No aplica	
Korsmeyer-Peppas	0.9491	58.4680	1.1710	
Formulación		FII (con crospovidona) con 12 % gp Opadry®CA		
Modelo	Rsqr_adj	AIC	Valor de n	
Orden 0	0.8557	68.7564	No aplica	
1er. Orden	0.8145	73.6133	No aplica	
Higuchi	0.7643	76.1455	No aplica	
Korsmeyer-Peppas	0.8833	68.0574	0.8700	

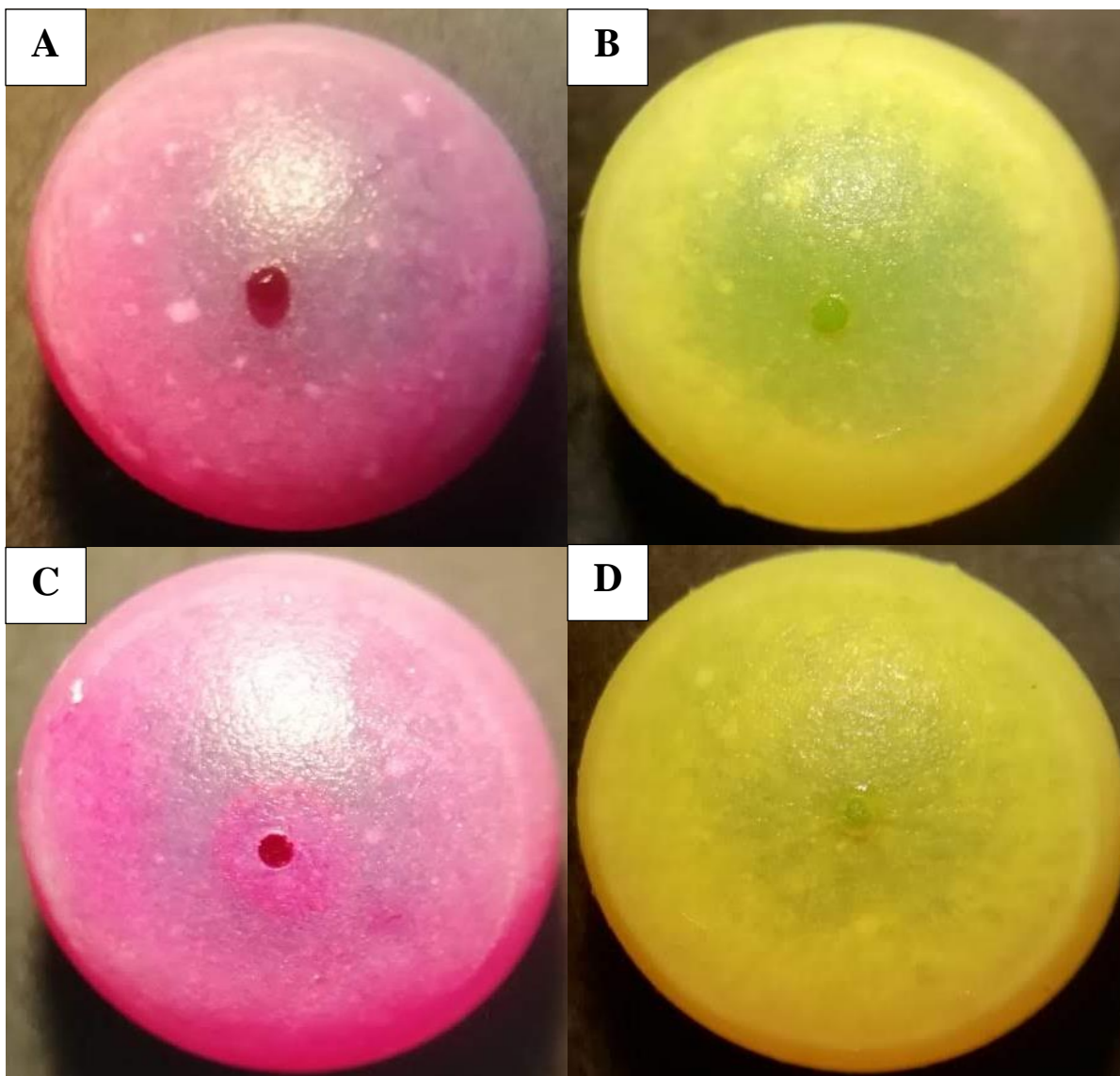


Figura 8. Comprimidos osmóticos bicompartimentales después del perfil de disolución para liberación prolongada de 12 h de glipizida 10 mg. A) F1 (sin crospovidona) con g/p del 10 % de Opadry® CA; B) FII (con 5 % de crospovidona) con g/p 10 % de Opadry® CA; C) F1 (sin crospovidona) con g/p del 12 % de Opadry® D) FII (con 5 % de crospovidona) con g/p 12 % de Opadry® CA.



Tabla 21. Promedios de los % de fármaco liberado en cada perfil de disolución, con los cuales se realizaron los gráficos de perfil de disolución en el presente informe.

t (h)	FI 12% gp S/Crospovidona	FII 12% gp C/Crospovidona	FI 10% gp S/Crospovidona	FII 10% gp C/Crospovidona
0.25	3.32	4.85	1.68	4.64
0.5	1.66	1.26	1.27	0.65
0.75	2.37	1.23	1.82	1.16
1	1.70	1.20	0.79	1.30
1.5	0.91	2.19	1.00	3.56
2	0.65	6.35	3.70	7.49
2.25	7.97	17.88	11.84	18.40
4	16.99	28.77	22.11	30.61
5	27.14	46.27	34.46	45.07
6	39.56	64.33	46.96	56.44
7	48.70	74.78	56.91	65.76
8	57.23	84.00	62.60	74.07
9	65.63	87.22	68.67	79.38
10	72.96	89.90	71.66	82.40
11	75.39	90.73	71.87	86.60
12	76.55	95.09	78.48	91.27