

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO  
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN  
DISEÑO Y EVALUACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS

**“DESARROLLO DE TABLETAS OSMÓTICAS DE GLIPIZIDA USANDO ÓXIDO  
DE POLIETILENO Y POLIVINILPIRROLIDONA, PERFORADAS CON RAYO  
LÁSER”**

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

PRESENTA:

I.B.T. JOSÉ JULIÁN MERA SÁNCHEZ

MATRICULA: 2211801635

COMITÉ TUTORIAL

Co -Tutora: Dra. Luz María Melgoza Contreras

Co -Tutor: Dr. Efrén Hernández Baltazar

Asesor: M. en C. Oswaldo Castañeda Hernández

Agosto 2023

**“Desarrollo de tabletas osmóticas de Glipizida usando óxido de polietileno y polivinilpirrolidona, perforadas con rayo láser”**

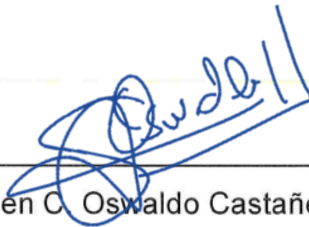
**Visto bueno (Vo. Bo.) del comité tutorial**

Luz María Melgoza C.

Co - Tutor: Dra. Luz María Melgoza Contreras



Co -Tutor: Dr. Efrén Hernández Baltazar



Asesor: M. en C. Oswaldo Castañeda Hernández

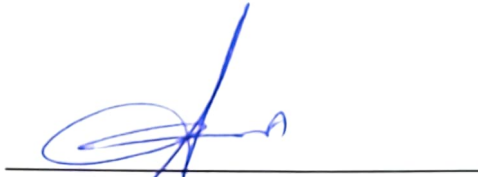


Alumno: José Julián Mera Sánchez

Matricula: 2211801635

**“Desarrollo de tabletas osmóticas de Glipizida usando óxido de polietileno y polivinilpirrolidona, perforadas con rayo láser”**

**Jurado del examen de grado**



Presidente: Dr. Sergio Alcalá Alcalá



Vocal: M. en C. Enrique Amador González



Secretaria: Dra. Luz María Melgoza Contreras

## RESUMEN

La glipizida es un agente hipoglucemiante utilizado para controlar los niveles de glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, este fármaco pertenece a la clase II de la clasificación biofarmacéutica, por lo que para poder ser utilizado es necesario dotarle de una forma farmacéutica que permita su administración de manera eficaz sin embargo los sistemas convencionales pueden llegar a presentar reacciones adversas. Además, para disminuir la dosificación diaria y la fluctuación de la concentración del fármaco en el plasma se han desarrollado sistemas de liberación controlada, ejemplo de ellos son los sistemas osmóticos bicompartimentales, dentro de los cuales, la modulación de la liberación es el punto más importante por considerar en su formulación. Debido a lo anterior este trabajo se orientó a desarrollar sistemas osmóticos bicompartimentales con 5% de glipizida, en los cuales se pueda modular la liberación mediante la variación del excipiente hidrosoluble presente en la capa del fármaco, con base en una revisión bibliográfica se eligió el óxido de polietileno y la polivinilpirrolidona, los cuales se emplearon a 2 niveles de concentración 35% y 70%, además también se varió la concentración de cloruro de sodio presente en la capa de empuje entre 10% y 30%. Se fabricaron tabletas de 300 mg de peso mediante una compresión doble, directa, a las cuales se les evaluó su peso, dureza, friabilidad, uniformidad de contenido y posteriormente se recubrieron con una membrana de acetato de celulosa con ganancia en peso de 10% y 12%, por último, se realizó la perforación del orificio de liberación con un diámetro de 500  $\mu\text{m}$ , mediante la utilización de un equipo laser. Los perfiles de liberación se evaluaron mediante aparato II y los resultados obtenidos en esta prueba indican que los comprimidos con el excipiente hidrosoluble en su nivel más alto (70%) tanto en el caso del óxido de polietileno como en polivinilpirrolidona y un recubrimiento de 10% de ganancia en peso presentan liberaciones de 99% a las 12 horas del análisis, además de obtener valores de  $R^2 \geq 0.97$  en el modelo de orden cero.

## AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

Agradezco al CONACyT por brindar el apoyo para la realización de este posgrado con el número de CVU 1117198 asignando.

A la Universidad Autónoma Metropolitana por brindarme la oportunidad de realizar mi maestría bajo el programa de maestría en ciencias farmacéuticas, quien me dio todo el apoyo y conocimiento para realizar mis estudios.

A la empresa COLORCON por la donación de excipientes para la realización de mi proyecto.

## AGRADECIMIENTOS PERSONALES

A mis padres, familia y amigos por apoyarme en todo momento.

## ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	12
2	ANTECEDENTES.....	13
3	MARCO TEORICO .....	14
3.1	Diabetes.....	14
3.1.1	Panorama de la diabetes en México .....	15
3.1.2	Tratamiento contra la diabetes .....	16
3.1.3	Sistemas convencionales de liberación de fármacos .....	19
3.2	Sistemas de liberación modificada de fármacos (SLM).....	19
3.2.1	Sistemas osmóticos.....	20
3.2.2	Bomba osmótica bicompartimental (push-pull).....	22
3.3	Proceso de preformulación farmacéutica .....	25
3.3.1	Compatibilidad fisicoquímica de los componentes .....	26
3.3.2	Pruebas reológicas.....	27
3.3.3	Mezclado de polvos.....	30
3.4	Desarrollo Farmacéutico .....	30
3.4.1	Diseño de experimentos.....	30
3.4.2	Compresión de polvos.....	31
3.4.3	Calidad de los núcleos .....	32
3.5	Recubrimiento de comprimidos .....	35
3.5.2	Proceso de recubrimiento pelicular .....	37
3.6	Pruebas de disolución ( <i>in vitro</i> ).....	38
3.6.1	Perfiles de liberación .....	38
3.6.2	Cinética de liberación .....	38
3.7	Validación de métodos analíticos.....	41
3.7.1	Parámetros de desempeño analítico .....	41

4	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	42
5	HIPÓTESIS.....	43
6	OBJETIVOS.....	43
6.1	Objetivo general .....	43
6.2	Objetivos particulares.....	43
7	MATERIALES Y MÉTODOS.....	44
7.1	Preparación de soluciones .....	46
7.2	Metodología.....	46
7.2.1	Prueba de compatibilidad fármaco excipiente .....	47
7.2.2	Determinación de la velocidad de flujo y ángulo de reposo.....	47
7.2.3	Densidad aparente de polvos.....	48
7.2.4	Densidad compactada de polvos.....	49
7.2.5	Hinchamiento de polímeros.....	49
7.2.6	Selección de colorantes .....	50
7.2.7	Tiempo óptimo de mezclado .....	50
7.2.8	Elaboración y control de calidad de los núcleos.....	51
7.2.9	Recubrimiento pelicular.....	53
7.2.10	Perforación con rayo láser.....	54
7.2.11	Validación del método analítico para cuantificación de GPZ.....	55
7.2.12	Perfiles de liberación de GPZ.....	56
8	RESULTADOS Y DISCUSIONES.....	57
8.1.1	Compatibilidad entre Glipizida: excipiente .....	57
8.1.2	Determinación de la velocidad de flujo y el ángulo de reposo.....	60
8.1.3	Densidad aparente y densidad compactada de polvos .....	62
8.1.4	Determinación de Índice de Hausner e índice compresibilidad .....	63
8.1.5	Porcentaje de hinchamiento de polímeros .....	63



8.1.6	Tiempo óptimo de mezclado .....	65
8.1.7	Elaboración y control de calidad de los núcleos osmóticos .....	66
8.1.8	Uniformidad de contenido de Glipizida .....	67
8.1.9	Recubrimiento pelicular de los comprimidos osmóticos .....	68
8.1.10	Validación del método analítico para cuantificación de GPZ.....	69
8.1.11	Perforación láser del orificio de liberación en los comprimidos osmóticos.....	70
8.1.12	Perfiles de liberación de GPZ.....	75
9	CONCLUSIONES .....	83
10	REFERENCIAS .....	84
11	ANEXOS.....	91

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Gasto per cápita por subsistema de salud en México 2010-2020 (CIEP, 2019).....	16
Figura 2	Estructura química de la Glipizida (USP, 2008) .....	18
Figura 3	Mecanismo de acción de las sulfonilureas (Contreras et al., 2002) .....	18
Figura 4	Clasificación de los sistemas osmóticos (Macedo & Hernández, 2011)..	21
Figura 5	Representación de una bomba osmótica elemental (Hernández & Melgoza, 2014).....	21
Figura 6	Estructura y mecanismo de acción de un sistema osmótico bicompartimental SOB (Malaterre et al, 2009) .....	22
Figura 7	Diagrama de evaluación de excipientes por DSC .....	27
Figura 8	Componentes para el proceso de compresión de polvos (Córdoba Díaz, 2012) .....	32
Figura 9	Representación de un comprimido ideal (Córdoba Díaz, 2012) .....	33
Figura 10	Principales defectos en comprimidos (Córdoba Díaz, 2012).....	33
Figura 11	Bombo convencional (Seitz, Mehta, & Yeager, 1976) .....	35
Figura 12	Bombo perforado (Veiga Ochoa & Córdoba Díaz, 2012) .....	36

Figura 13 Proceso de recubrimiento .....	53
Figura 14 Termogramas obtenidos de GPZ, NaCl y GPZ-NaCl para evaluar la compatibilidad fármaco excipiente en la formulación de comprimidos osmóticos .	57
Figura 15 Termogramas obtenidos de GPZ, Avicel PH 102 y GPZ-Avicel PH 102 para evaluar la compatibilidad fármaco excipiente en la formulación de comprimidos osmóticos .....	58
Figura 16 Termogramas obtenidos de GPZ, POLYOX™ WSR N-80 y GPZ - POLYOX™ WSR N-80 para evaluar la compatibilidad fármaco excipiente en la formulación de comprimidos osmóticos.....	59
Figura 17 Termogramas obtenidos de GPZ, PVP K90 y GPZ-PVP K90 para evaluar la compatibilidad fármaco excipiente en la formulación de comprimidos osmóticos .....	59
Figura 18 Termogramas obtenidos de GPZ, HPMC K4M y GPZ-HPMC K4M para evaluar la compatibilidad fármaco excipiente en la formulación de comprimidos osmóticos .....	60
Figura 19 Prueba de ángulo de reposo a la muestra de POLYOX™ WSR N-80 ..	61
Figura 20 Resultados del % de hinchamiento de los polímeros HPMC K100M, HPMC K4M, POLYOX WSR N80 y PVP K90, en un periodo de 24 horas.....	64
Figura 21 Curva de calibración por espectrofotometría UV-vis para evaluar la concentración de GPZ en mezclas de las formulaciones de SOB .....	65
Figura 22 Concentración de GPZ obtenida en diferentes tiempos del proceso de mezclado manual .....	66
Figura 23 Sistemas osmóticos antes y después del proceso de recubrimiento ....	69
Figura 24 Optimización de las condiciones de trabajo en el proceso de perforación .....	72
Figura 25 Diámetro obtenido mediante perforación con rayo láser en la formulación con PVP K90 al 35%.....	73
Figura 26 Perforación laser a formulación PVP K90 35% vista por MEB.....	73
Figura 27 Vista transversal de la perforación en un comprimido de la fórmula 4 con POLYOX WSR N80 al 70% vista por MEB.....	75

Figura 28 Comparación de la liberación de formulaciones con POLYOX™ WSR N80 al 10% y 12% de ganancia en peso .....	76
Figura 29 Comparación de la liberación formulaciones con PVP K90 con recubrimiento al 10 y 12% de ganancia en peso .....	77
Figura 30 Comprimido osmótico correspondiente a la F4 con POLYOX WSR N80 al 70%, posterior al análisis en disolutor Hanson Research.....	78
Figura 31 Comprimido osmótico correspondiente a la F1 con POLYOX WSR N80 al 35%, posterior al análisis en disolutor Hanson Research.....	78
Figura 32 Orificio después de liberación de la fórmula 4 con POLYOX™ WSR N80 al 70% vista por MEB .....	79
Figura 33 Efecto de NaCl en tabletas osmóticas, conteniendo en la capa de empuje, POLYOX™ WSR N80 y recubrimiento con un aumento en peso del 10%.....	82
Figura 34 Efecto de NaCl en tabletas osmóticas, conteniendo en la capa de empuje, PVP K90 y recubrimiento con un aumento en peso del 10% .....	82

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Solutos farmacéuticos comunes de soluciones saturadas para ejercer presión osmótica (Hernández & Melgoza, 2014).....	24
Tabla 2 Criterios de aceptación farmacopeicos para ángulo de reposo .....	28
Tabla 3 Criterios farmacopeicos para Índice de compresibilidad e Índice de Hausner .....	30
Tabla 4 Valores de n .....	41
Tabla 5 Lista de excipientes y reactivos utilizados .....	44
Tabla 6 Lista de equipos e instrumentos utilizados .....	45
Tabla 7 Componentes propuestos para la formulación de sistemas osmóticos bicompartimentales .....	46
Tabla 8 Formulaciones propuestas para la fabricación de SOB.....	51
Tabla 9 Condiciones de operación durante el proceso de recubrimiento de SOB	53
Tabla 10 Matriz de diseño experimental para la perforación laser .....	55

Tabla 11 Resultados obtenidos en las pruebas de ángulo de reposos y velocidad de flujo para los excipientes individuales .....	61
Tabla 12 Resultados obtenidos en las pruebas de ángulo de reposos y velocidad de flujo para las mezclas correspondientes a la capa de fármaco .....	62
Tabla 13 Resultados obtenidos en las pruebas de ángulo de reposos y velocidad de flujo para las mezclas correspondientes a la capa de empuje .....	62
Tabla 14 Propiedades de flujo de las formulaciones para capa de fármaco y capa de empuje de acuerdo con los resultados obtenidos por Índice de Hausner e Índice de Carr .....	63
Tabla 15 Parámetros de calidad evaluados a los núcleos de cada una de las formulaciones propuestas para SOB.....	67
Tabla 16 Concentraciones de GPZ obtenidas en la prueba de uniformidad de contenido por espectrofotometría UV-vis .....	68
Tabla 17 Resultados de la validación del método para cuantificación de GPZ .....	69
Tabla 18 Matriz experimental de la perforación laser .....	70
Tabla 19 Resumen de ajuste para elección del modelo de análisis .....	71
Tabla 20 Resultados del análisis ANOVA para el modelo cuadrático .....	72
Tabla 21 Modelos cinéticos correspondientes a las formulaciones con POLYOX™ WSR N80 y 10% de ganancia en peso .....	80
Tabla 22 Modelos cinéticos correspondientes a formulaciones con PVP K90 y 10% de ganancia en peso .....	80

## 1 INTRODUCCIÓN

La administración de medicamentos por vía oral de formas farmacéuticas sólidas es una de las más comunes y aceptadas por el paciente, debido a su naturaleza no invasiva y a que la administración se realiza con mayor facilidad ya que no necesitan sistemas de medida de cada dosis para su administración, además presentan una mayor estabilidad fisicoquímica, la posibilidad de enmascarar propiedades organolépticas desagradables y su producción industrial es relativamente fácil (Córdoba Díaz, 2012).

Sin embargo, los sistemas convencionales de administración oral pueden llegar a presentar reacciones adversas (RA), como una liberación rápida y descontrolada del fármaco lo que podría resultar en una toxicidad sistémica o local (Hernandez & Melgoza, 2014).

Como una alternativa para disminuir la dosificación y la fluctuación plasmática del principio activo (PA), se desarrollaron los sistemas de liberación controlada. Estos buscan maximizar el efecto terapéutico del PA, minimizar las RA y mejorar la adherencia terapéutica, así como el manejo de la enfermedad (Rajabi, Rane, & Felton, 2013)

Uno de los sistemas de liberación controlada más importantes son los sistemas osmóticos, los cuales poseen un diseño basado en el principio de ósmosis, que es el movimiento de un solvente desde una concentración más baja de soluto hacia una concentración más alta de soluto a través de una membrana semipermeable (Gupta et al, 2009).

En los sistemas osmóticos, después de su administración, este efecto da como resultado el desarrollo de una presión hidrostática que bombea soluciones o suspensiones que contienen el fármaco fuera del núcleo a través de uno o más puntos de liberación (Gupta et al, 2009).

Algunas de sus ventajas sobre otras formas de dosificación de fármacos son:

- La liberación del fármaco no es influenciada por las variables fisiológicas del tracto gastrointestinal.

- Muestran un perfil de liberación de orden cero después de un tiempo de latencia ( $t_{lag}$ ) inicial y la velocidad de liberación se puede ajustar.
- Los mecanismos de liberación son independientes de la concentración del principio activo.
- Permiten formular medicamentos con fármacos de solubilidades variables.
- Mejoran la adherencia terapéutica disminuyendo la frecuencia de dosificación.

De acuerdo con lo anterior, este proyecto de investigación tiene como propósito desarrollar un sistema osmótico bicompartimental de glipizida que permita cumplir con las características mencionadas previamente.

## 2 ANTECEDENTES

El inicio de los sistemas osmóticos se presentó en 1955 cuando Rose y Nelson desarrollaron un sistema de inyección que consistía en tres cámaras: una de fármaco, otra contenía sal en exceso y por último una cámara de agua, la diferencia en la presión osmótica entre estas dos cámaras movía el agua desde la cámara de agua hasta la cámara de sal a través de la membrana, esto proporcionaba una liberación variante del PA. Con el tiempo se desarrollaron diversos sistemas, que actúan a partir de la presión osmótica como fuente impulsora, esto originó una serie de patentes de diferentes sistemas de liberación (Hernández Torres & Melgoza Contreras, 2014).

Como es el caso de Nakajima y colaboradores que en 2018 prepararon bombas push-pull (BPP) variando la combinación de óxido de polietileno (PEO) de diferentes pesos moleculares en ambas capas y compararon sus perfiles de disolución. Se encontró que la BPP que usaba PEO de bajo peso molecular para la capa de fármaco y PEO con un alto peso molecular en la capa de empuje mostraba un perfil de disolución con una región lineal más amplia que los demás perfiles. Los hallazgos obtenidos sugirieron que las propiedades de la PEO y su hidrogel juegan un papel crucial en la liberación del fármaco (Nakajima *et al*, 2018).

Por otro lado, Liu y colaboradores en 2013 buscaron disminuir la fluctuación de la concentración en sangre y aumentar la biodisponibilidad oral de nimodipino (NMD),

utilizando el sistema de bomba osmótica push-pull (BPP) para preparar formas farmacéuticas de liberación controlada y alta biodisponibilidad. Los estudios de disolución *in vitro* indicaron que podían administrar NMD siguiendo una cinética de orden cero de 2 a 12 h, independientemente de los efectos de los medios de liberación y las tasas de agitación. En comparación con las tablas de referencia comercial, la biodisponibilidad relativa fue de 121.1 %. En resumen, la estrategia de utilizar una BPP es un método muy eficaz para preparar formulaciones de liberación controlada de fármacos poco solubles, teniendo en cuenta la eficacia y seguridad terapéutica (Liu & *et al*, 2013).

Así como el NMD, de acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutica la Glipizida es prácticamente insoluble en agua. Debido a esto las formas de dosificación convencional muestran un problema de absorción, ya que su velocidad de disolución es un paso determinante para su absorción en el tracto gastrointestinal. Durante condiciones de niveles altos de glucosa en sangre, un fármaco antidiabético debe mostrar una biodisponibilidad rápida y alta, que se puede lograr mediante una alta solubilidad acuosa. Se han reportado que excipientes hidrofílicos como el glicolato de almidón sódico, eudragit E-100, croscarmelosa, PEG4000, PEG 6000, urea, manitol, PVP y poloxámeros pueden usarse para mejorar la disolución de fármacos. Por lo tanto, se han utilizado en varios enfoques para mejorar la disolución de la glipizida, por ejemplo, mediante dispersión sólida con polietilenglicol, manitol y PVP K 30, enfoques liquisólidos de Avicel PH-102 y Aerosil 200, bionanocompuestos por difusión inducida por microondas, microemulsión y fabricación de nanopartículas de HPMC-E15 (Gupta, Kataria, & Bilandi, 2014).

### **3 MARCO TEORICO**

#### **3.1 Diabetes**

De acuerdo con la Organización Mundial de la salud (OMS) se define a la diabetes como una enfermedad crónica y degenerativa que se desarrolla cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el organismo no puede usarla eficazmente

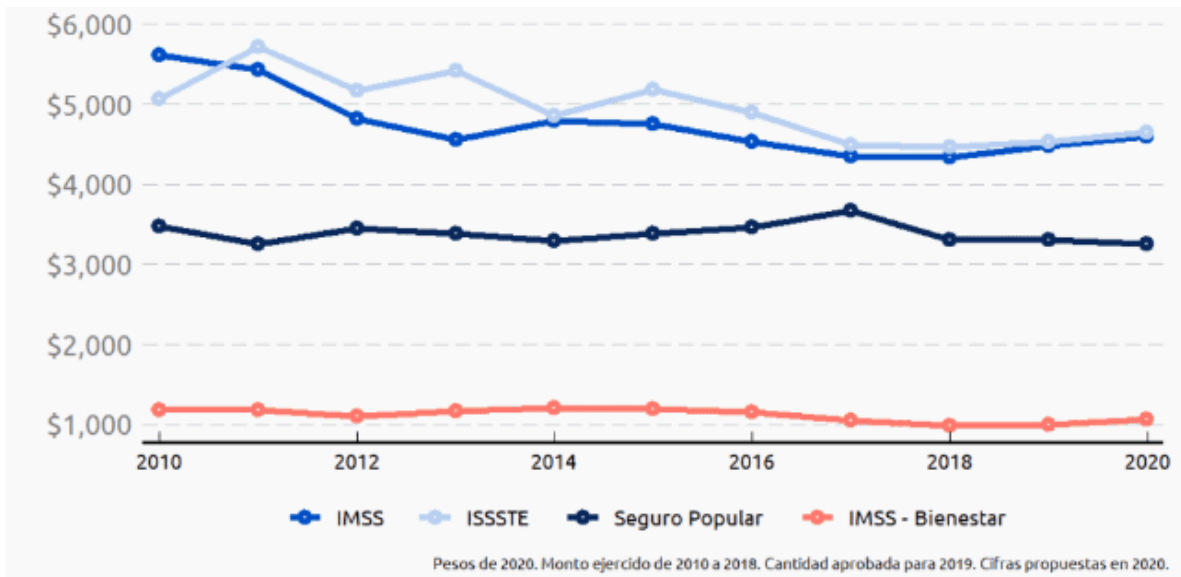
(OMS, 2016), sin embargo, dependiendo de las características que presente el paciente, se puede clasificar a su vez en tipo 1 (DT1), tipo 2 (DT2) y gestacional.

La DT2 es el tipo más común y de acuerdo con la OMS es una enfermedad sistémica de carácter heterogéneo, con cierto grado de predisposición hereditaria y la participación de diversos factores ambientales (Gaxiola *et al*, 2019), puede desencadenar complicaciones de tipo agudas (cetoacidosis, coma hiperosmolar), microvasculares (retinopatías, neuropatías) y macrovasculares (cardiopatía coronaria, enfermedades cerebrovasculares y vasculares periféricas) (OMS, 2016). Estas complicaciones la colocan entre las 10 principales causas de muerte en todo el mundo, además su prevalencia ha aumentado rápidamente en las últimas décadas ya que de acuerdo con la edición 2017 del atlas de diabetes de la Federación Internacional de Diabetes (FID) 425 millones de personas la padecen, esto representa una prevalencia de 8.8%; si esta tendencia continúa, el número de personas de 20 a 79 años que la padecen aumentará a 629 millones para 2045, debido a esto es considerada un problema de salud pública a nivel mundial (Hu & Jia, 2019).

### 3.1.1 Panorama de la diabetes en México

Mientras tanto en México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud 2019 (Ensanut) la diabetes es la primera causa de muerte en mujeres y la segunda en hombres, además es el principal motivo de incapacidad prematura, ceguera y amputaciones de extremidades no causadas por traumatismos. Actualmente la prevalencia de esta enfermedad por diagnóstico médico aumento de 9.2% en 2012 a 10.3% en 2018-19, este aumento representa aproximadamente 8.6 millones de personas y se estima que para 2050, dicha prevalencia aumente a 22% (INSP, 2020). Además, se considera dentro de las cinco enfermedades con mayor impacto económico al sistema de salud debido a que el 86.9% de los adultos que viven con DT2 llevan un tratamiento farmacológico para controlar esta enfermedad, además de esto en la última década el punto máximo de presupuesto para salud como porcentaje del PIB fue en 2012 con 2.88%. A partir de entonces ha caído hasta ubicarse en 2.50% del PIB en el PPEF 2020 (Figura 1) (Méndez, 2019).





**Figura 1 Gasto per cápita por subsistema de salud en México 2010-2020 (CIEP, 2019).**

En cambio, la población total se incrementó en 12 millones 836 mil 087 personas en México, al pasar de una población total de 114 millones 255 mil 555 personas en 2010 a una proyección de 127 millones 091 mil 642 personas en 2020 (CONAPO 2018). Aunado al incremento en población, la esperanza de vida pasó de 73.97 años en 2010 a 75.73 años en 2020. Sin embargo, el número de años perdidos por discapacidad o por muerte prematura, conocidos como años de vida ajustados, se incrementaron, esto implica que se viven más años enfermos o que se pierden más años por muerte prematura (Méndez, 2019).

### 3.1.2 Tratamiento contra la diabetes

Además de una intervención en el estilo de vida, como dieta controlada y ejercicio, el tratamiento mediante fármacos antidiabéticos es una estrategia fundamental para el manejo de la DT2, ya que ayudan a controlar y retrasar la aparición de complicaciones asociadas manteniendo una calidad de vida normal. Dentro de los fármacos más comunes usados en este tratamiento se incluyen las Biguanidas, Tiazolidinedionas, Inhibidores de alfa-glucosidasa y las sulfonilureas (Santa Cruz *et al*, 2002).

### 3.1.2.1 Sulfonilureas

Las sulfonilureas se diferencian de otras arilsulfonilureas por la posición del sustituyente en el ciclo bencénico y un residuo nitrogenado de la fracción urea. Su mecanismo de acción se basa en propiciar la liberación de insulina a través de los canales de potasio ATP dependientes y en disminuir la resistencia periférica a la insulina (Santa Cruz *et al*, 2002).

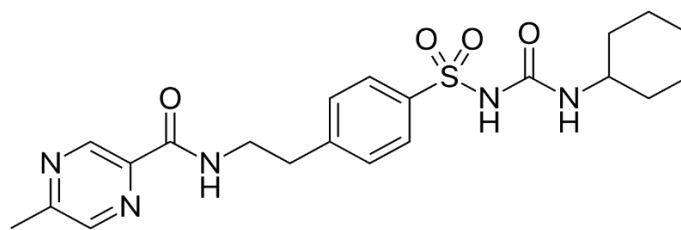
Se absorben en el tracto gastrointestinal y presentan una unión a proteínas plasmáticas del 90 al 99%, especialmente a la albúmina, son metabolizadas en el hígado y eliminadas mediante la orina (Contreras *et al*, 2002).

Incluyen principalmente dos generaciones: los agentes de primera generación incluyen tolbutamida, clorpropamida y acetato de hexahidrourea, y los de segunda generación incluyen glibenazida, glizida y la glipizida. En comparación con los medicamentos de primera generación, los medicamentos de segunda generación presentan una acción más prolongada y menos reacciones adversas (Hu & Jia, 2019).

### 3.1.2.2 Glipizida

La glipizida (GPZ) es un agente hipoglucemiante oral de la clase de sulfonilureas de segunda generación que se usa para controlar los niveles de azúcar en la sangre en pacientes con DT2, en la figura 2 se puede apreciar su estructura. Las sulfonilureas se consideran una terapia de segunda línea para reducir la glucosa después de la metformina. Debido a que las sulfonilureas requieren células beta pancreáticas funcionales para su eficacia terapéutica, las sulfonilureas se usan más comúnmente para la DT2 en etapa temprana cuando no hay insuficiencia pancreática avanzada. En comparación con las sulfonilureas de primera generación, como tolbutamida y clorpropamida, las sulfonilureas de segunda generación contienen una cadena lateral no polar más en su estructura química. En comparación con otros miembros del grupo de sulfonilureas, la glipizida muestra una absorción y un inicio de acción rápidos con vida media (6 a 15 h) y duración de acción más corta (10 a 15 h), lo que reduce el riesgo de hipoglucemia prolongada

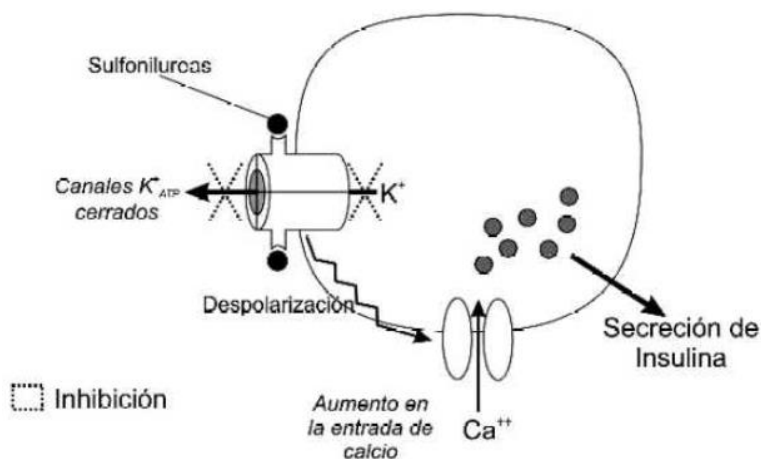
que a menudo se observa con agentes reductores de glucosa en sangre (National Center for Biotechnology Information, 2022).



**Figura 2 Estructura química de la Glipizida (USP, 2008).**

### 3.1.2.3 Mecanismo de acción de la Glipizida

La GPZ es un secretagogo de insulina que actúa estimulando su liberación a partir de las células beta pancreáticas, esto conduce al cierre del canal de potasio sensible al ATP lo que a su vez reduce la conductancia de potasio (Figura 3). Esto da como resultado la despolarización de las células beta pancreáticas y la apertura de los canales de calcio sensibles al voltaje, lo que promueve la entrada de iones de calcio. El aumento de las concentraciones intracelulares de iones de calcio en las células beta estimula la secreción, o exocitosis, de gránulos de insulina de las células. Además de este mecanismo de acción principal, el efecto hipoglucemiante de la GPZ implica un aumento de la utilización de glucosa periférica mediante la estimulación de la gluconeogénesis hepática y el aumento del número y la sensibilidad de los receptores de insulina (NCBI, 2022).



**Figura 3 Mecanismo de acción de las sulfonilureas (Contreras et al., 2002)**

Para que un PA como la glipizida pueda ser utilizado es necesario dotarle de una forma farmacéutica que permita su administración en una dosis terapéutica, de manera estable, segura y eficaz. Para los pacientes con DT2, la administración de medicamentos sólidos por vía oral es una de las formas más aceptadas, debido a su naturaleza no invasiva, como ejemplo de estos podemos encontrar a los sistemas de liberación convencionales (Suñe Negre, 2002).

### 3.1.3 Sistemas convencionales de liberación de fármacos

Los productos farmacéuticos denominados como sistemas para uso oral convencionales son diseñados principalmente para la liberación inmediata del fármaco o para una absorción rápida/inmediata (Contreras *et al.*, 2023).

Sin embargo, pueden presentar frecuentemente una concentración ineficaz del PA lo que puede generar reacciones adversas, tal es el caso de una liberación rápida y descontrolada que podría resultar en una toxicidad sistémica o local (Hernández & Melgoza, 2014);

## 3.2 Sistemas de liberación modificada de fármacos (SLM)

Estos sistemas se han desarrollado como alternativa a los sistemas convencionales para reducir la frecuencia de dosificación y las fluctuaciones de concentraciones plasmáticas del PA, buscan maximizar el efecto terapéutico y minimizar las RA (Servicio Navarro de Salud, 2005). Se caracterizan por que han sido diseñados de tal manera que se modifica la velocidad y/o el sitio de liberación respecto los sistemas de liberación inmediata de PA.

Se pueden agrupar dentro de las siguientes categorías:

Sistemas de liberación retardada: Son formas con cubierta entérica, en las que el PA es liberado en una zona concreta del intestino delgado, pero no se prolonga el efecto terapéutico ni presenta cambios en ningún otro parámetro terapéutico (Servicio Navarro de Salud, 2005).

Sistemas de liberación controlada: En este tipo de formas farmacéuticas el PA se libera gradualmente a una velocidad limitada por el sistema de liberación, lo que

prolonga el efecto terapéutico, a su vez, dentro de esta clasificación se pueden encontrar las siguientes formas de liberación (Gomez Ayala, 2007):

- Prolongada: El PA es liberado inicialmente en cantidad suficiente para producir su efecto, y posteriormente de manera lenta, no necesariamente constante, pero manteniendo la concentración eficaz durante más tiempo (Gomez Ayala, 2007).
- Sostenida: El PA se libera a una velocidad constante para mantener una velocidad de absorción también constante y así disminuir las fluctuaciones de la concentración plasmática. (Gomez Ayala, 2007).

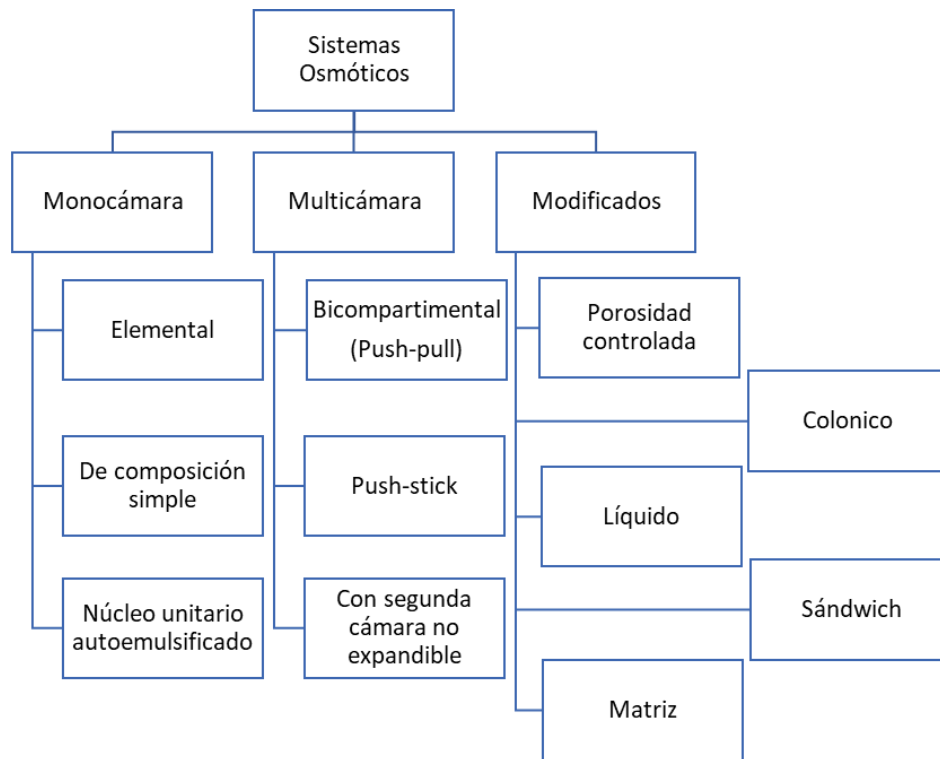
### 3.2.1 Sistemas osmóticos

Dentro de los sistemas de liberación sostenida podemos encontrar a los sistemas osmóticos, los cuales se pueden definir como un sistema que libera un agente terapéutico a una tasa de entrega constante, usando el principio de ósmosis. Una vez que el sistema osmótico se encuentra dentro del organismo, el agua traspasa osmóticamente el núcleo a través de una membrana semipermeable, lo que da como resultado el desarrollo de una presión hidrostática que empuja al fármaco fuera del núcleo, a través de uno o más orificios de salida (Gupta *et al*, 2009).

Además, los sistemas osmóticos de administración de fármacos son únicos en el sentido de que la administración de fármacos no depende ni está influenciada por variables fisiológicas dentro del tracto gastrointestinal.

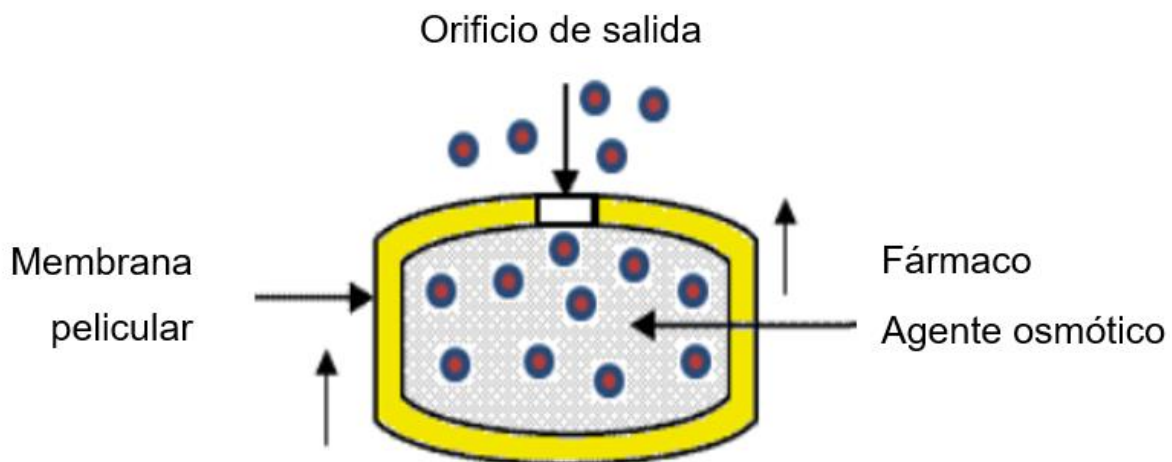
#### 3.2.1.1 Clasificación de sistemas osmóticos

Aunque estructuralmente todos los sistemas osmóticos están conformados por un núcleo recubierto por una membrana semipermeable, estos se pueden clasificar en tres grupos principales como se muestra en la figura 4.



**Figura 4 Clasificación de los sistemas osmóticos (Macedo & Hernández, 2011)**

Sistemas Mono-Cámara: Dentro de esta clasificación se encuentran los sistemas osmótico elemental (SOE) (figura 5), los de composición simple (se diferencia del SOE por tener dos orificios de liberación) y el de núcleo unitario autoemulsificado (se diferencia del SOE por incluir un complejo de ciclodextrinas o tensoactivos en el núcleo osmótico).



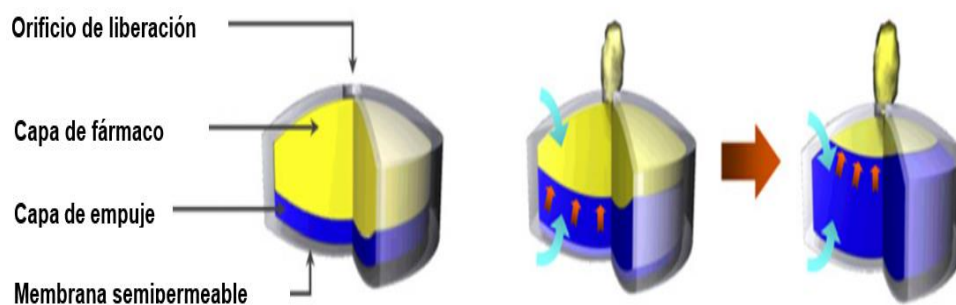
**Figura 5 Representación de una bomba osmótica elemental (Hernández & Melgoza, 2014).**

Sistemas Multi-Cámara: Dentro de este grupo se encuentran los sistemas osmóticos bicompartimental también conocidos como Push-Pull, el Push Stick y el sistema con segunda cámara no expandible (poco común).

Sistemas Modificados: Dentro de este grupo se encuentran el de porosidad controlada, el colónico, tipo sándwich, multiparticulados, líquido y matriz.

### 3.2.2 Bomba osmótica bicompartimental (push-pull)

Este sistema fue diseñado para solucionar los problemas que presenta el SOE para incluir fármacos insolubles en las formulaciones. Estructuralmente está constituido por un comprimido bicapa, recubierto con una membrana semipermeable y una perforación en la capa del fármaco. La capa de empuje contiene un polímero hidrófilo (agente polimérico osmótico) capaz de formar un hidrogel expandible que empuja el compartimento superior o capa del fármaco (Figura 6). Este comprimido osmótico actúa mediante el efecto combinado de la hidratación simultánea de sus dos compartimentos donde inicialmente la capa del fármaco absorbe agua suficiente para formar una suspensión o solución que será expulsada a través del orificio de liberación tan pronto como se dé la expansión y empuje por parte del compartimento inferior (Baena *et al*, 2006).



**Figura 6 Estructura y mecanismo de acción de un sistema osmótico bicompartimental SOB (Malaterre *et al*, 2009)**

Contar con un balance entre los componentes de la fórmula es crucial de lo contrario se puede generar un mal funcionamiento, provocando el bloqueo del orificio de salida por parte de la capa de empuje o no generar la presión osmótica requerida para que el fármaco pueda salir. Por lo tanto, es importante conocer cada uno de

los componentes y que función desempeñan dentro del sistema (Malaterre *et al*, 2009).

#### 3.2.2.1 Principio activo

No todos los fármacos administrados necesitan proporcionar una respuesta prolongada, por lo que el sistema osmótico no es adecuado para todos. Los fármacos que están indicados para el tratamiento prolongado de enfermedades con una vida media biológica en el rango de 1 a 6 h son los más adecuados para los sistemas osmóticos. Los fármacos con una vida media biológica inferior a 1 h no son buenos candidatos ya que el fármaco debe poder sostenerse o mantenerse en el plasma, y su liberación prolongada debe ser el requisito (Almoshari, 2022).

#### 3.2.2.2 Excipientes

Actualmente, es reconocido que el desempeño de un medicamento no depende únicamente del PA y el proceso de fabricación, sino también de las propiedades tecnológicas, físicas y químicas de los excipientes presentes en la formulación. Debido a que la mayoría de los PA difícilmente presentaran las propiedades físicas deseadas para su procesamiento, por lo cual la adición de excipientes se vuelve una necesidad. Por ejemplo, en los comprimidos se pueden incluir aglutinantes, diluentes, desintegrantes y deslizantes, los cuáles se utilizan en diferentes concentraciones para ajustar la funcionalidad de la formulación. Por esta razón, es de gran importancia conocer sus características en la etapa de preformulación ya que de este modo se puede estimar como será su desempeño dentro de la forma farmacéutica (Samayoa Sandoval & Villafuerte Robles, 2012).

#### 3.2.2.3 Agente osmógeno

Los componentes osmóticos suelen ser compuestos iónicos que consisten en sales inorgánicas, azúcares o polímeros hidrofílicos que actúan para extraer agua del medio circundante a través de una membrana semipermeable y generar un cambio en la presión osmótica (Rana *et al*, 2015). Para el desarrollo de un sistema osmótico es fundamental optimizar la presión entre el núcleo y el medio externo, para esto la forma más sencilla y predecible de conseguir una presión constante es mantener una solución saturada variando la concentración del agente osmógeno en el núcleo.



Algunos de los compuestos osmógenos empleados se muestran en la tabla 1 (Hernandez & Melgoza, 2014).

**Tabla 1 Solutos farmacéuticos comunes de soluciones saturadas para ejercer presión osmótica (Hernández & Melgoza, 2014)**

<b>Mezcla o compuesto</b>	<b>Presión osmótica (atm)</b>
Lactosa-Fructosa	500
Dextrosa-Fructosa	450
Sucrosa-Fructosa	430
Manitol-Fructosa	415
Cloruro de sodio	356
Fructosa	335
Lactosa-Sucrosa	250
Cloruro de potasio	245
Lactosa-Dextrosa	225
Manitol-Dextrosa	225
Dextrosa-Sucrosa	190
Manitol-Sucrosa	170
Sucrosa	150
Manitol-Lactosa	130
Dextrosa	82
Sulfato de potasio	39
Manitol	38
Fosfato tribásico de sodio	36
Fosfato dibásico de sodio	31

#### 3.2.2.4 Polímero de empuje

En los sistemas osmóticos bicompartimentales la capa inferior o capa de empuje contiene un hidrogel que es un gel polimérico hidrofílico formado por una red tridimensional, en estado seco es un material sólido por lo que es fácil de adicionar a una formulación, su principal característica y la razón por la que se agrega se debe a su capacidad de absorber agua, hincharse y aumentar considerablemente su volumen, hasta alcanzar su máximo grado de hidratación o índice de hinchamiento, alguno ejemplo de estos compuestos son los óxidos de polietileno o las HPMC de alto peso molecular. Al aumentar su tamaño empuja a la capa superior o capa de

fármaco, generando que el PA se libere, por lo cual la selección del polímero adecuado es crucial en la formulación de estos sistemas (Ramirez *et al*, 2016).

#### 3.2.2.5 Membrana semipermeable

La elección de la membrana es un aspecto muy importante en el desarrollo de formulaciones de sistemas osmóticos orales. Los polímeros utilizados para el revestimiento del sistema osmótico deben ser semipermeables es decir que sean permeables al agua, pero impermeable a los solutos. Los polímeros comúnmente utilizados son ésteres de celulosa tales como acetato de celulosa, las cuales son insolubles pero semipermeables, permitiendo el paso del agua a través del recubrimiento. La permeabilidad al agua de las películas de acetato de celulosa depende de la cantidad y el tipo de acetilación en la columna vertebral de celulosa. A medida que aumenta el contenido de acetilo, disminuye la permeabilidad, aumenta la resistencia a los disolventes y aumenta la temperatura de transición vítrea. Para garantizar que el recubrimiento pueda resistir la presión generada dentro del sistema osmótico, el grosor de la membrana generalmente se mantiene entre 200 y 300  $\mu\text{m}$  (Keraliya *et al*, 2012).

#### 3.2.2.6 Orificio de liberación

Para que el PA pueda ser liberado el orificio de salida debe cumplir con dos condiciones:

- Ser lo suficientemente pequeño para que el PA no se libere por difusión a través de este (200  $\mu\text{m}$ ).
- Ser lo suficientemente grande para evitar que la presión hidrostática en el interior provoque la deformación del comprimido o la rotura de la membrana semipermeable (800  $\mu\text{m}$ ).

Dicho orificio puede realizarse ya sea por perforación mecánica o por perforación con láser (Farooqi *et al*, 2020).

### 3.3 Proceso de preformulación farmacéutica

La finalidad de la preformulación es crear información útil que pueda ser utilizada para desarrollar una formulación estable y comercializable.

En general, incluye una comprensión profunda de las diversas propiedades físicas y químicas del fármaco desde el análisis de un principio activo, la mezcla con excipientes adecuados hasta el diseño final estable, seguro, eficaz y asequible (Darji *et al*, 2018).

### 3.3.1 Compatibilidad fisicoquímica de los componentes

El diseño y desarrollo de formulaciones implica una combinación de varios componentes y la optimización de los parámetros del proceso. Aparte del principio activo, la selección de excipientes adecuados se considera crucial para que resulte en un producto eficaz y seguro.

Las interacciones de los excipientes pueden desencadenar incompatibilidades que influyen significativamente en la estabilidad del producto. Tales incompatibilidades pueden ocurrir debido a la interacción física o química. La interacción física afectará potencialmente la biodisponibilidad del producto, mientras que una interacción química puede degradar los ingredientes activos. Para evitar la aparición de incompatibilidades, es esencial tener una comprensión clara de la naturaleza física y química de los excipientes (Gorain *et al*, 2018).

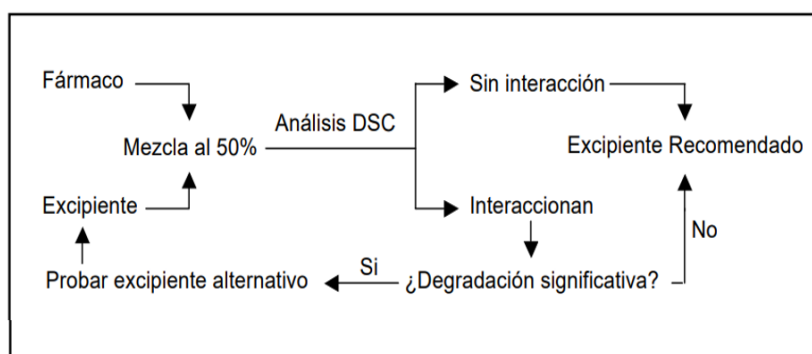
Los estudios de compatibilidad de excipientes son parte del desarrollo de la formulación que predice la incompatibilidad potencial que puede ocurrir en la forma de dosificación final, uno de los más utilizados es el análisis por calorimetría diferencial de barrido.

#### 3.3.1.1 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Es una técnica de análisis térmico ampliamente utilizada que emplea una pequeña cantidad de muestra (mg) para predecir cualquier interacción fisicoquímica entre el fármaco y los excipientes que implique cambios térmicos. Se compara un termograma de PA con el termograma de la mezcla física de PA y excipiente en una proporción de 1:1 para maximizar la posibilidad de observar una interacción. Si los componentes son compatibles juntos las propiedades térmicas como punto de fusión, cambio de entalpía, etc., de las mezclas, serán la suma de los componentes individuales (Gorain *et al*, 2018).

En el análisis por DSC de una mezcla fármaco: excipiente, la desaparición o aparición de eventos térmicos diferentes a los mostrados en el análisis individual o un cambio significativo en la fusión de los componentes representa una incompatibilidad. Sin embargo, pequeños cambios en la forma, altura y ancho de los picos pueden deberse a cambios en la homogenización de la mezcla (Gorain *et al.*, 2018).

DSC se destaca sobre otras técnicas convencionales principalmente en que el requisito de muestra es bajo. También proporciona indicaciones útiles de los problemas potenciales, de modo que un excipiente pueda rechazarse en una etapa inicial del desarrollo del producto. Si el excipiente en consideración es indispensable, la naturaleza de las interacciones con el PA se puede estudiar en profundidad. A pesar de todos los méritos, las conclusiones basadas únicamente en los resultados de DSC pueden ser engañosas y deben interpretarse con cuidado (Patel *et al.*, 2015), en la figura 7 se muestra en qué casos un excipiente puede o no ser recomendado para incluirse en una formulación tras un análisis DSC (Gennaro, 2003).



**Figura 7 Diagrama de evaluación de excipientes por DSC**

### 3.3.2 Pruebas reológicas

La reología describe el flujo y la deformación de la materia cuando es sometida a esfuerzos producidos por fuerzas externas hasta hacerla fluir. Es aplicable a todos los materiales, sin embargo, conocer las propiedades de flujo es muy importante en la elaboración de formas farmacéuticas sólidas como los comprimidos, en los que la dosificación del sólido se realiza por llenado volumétrico. Cuanto más se

conozcan las propiedades de flujo de las materias primas empleadas mayor probabilidad de optimizar su elección y por lo tanto el proceso de fabricación (Rojas *et al.*, 2012).

Para caracterizar estas propiedades de flujo se pueden emplear diferentes pruebas como se menciona a continuación.

### 3.3.2.1 Ángulo de reposo

Esta propiedad brinda una idea de la cohesión de un polvo, se define como el ángulo constante que se forma respecto a una base horizontal, el cono formado pone de manifiesto la oposición entre la fuerza de gravedad y las fuerzas interparticulares del excipiente, se evalúa en función de su forma, la rugosidad de la superficie de las partículas y la distribución del tamaño de partícula. En la tabla 2 se muestran los criterios de aceptación que establece la FEUM 13ª edición (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2021).

**Tabla 2 Criterios de aceptación farmacopeicos para ángulo de reposo**

<b>Ángulo de reposo</b>	<b>Capacidad de flujo</b>
25° a 30°	Excelente
31° a 35°	Buena
36° a 40°	Adecuada (no necesita ayuda)
41° a 45°	Aceptable (puede demorarse)
46° a 55°	Pobre (es necesario someter a vibración)
56° a 65°	Muy pobre
> 66°	Extremadamente pobre

### 3.3.2.2 Velocidad de flujo

Es una prueba destinada para determinar la capacidad de los sólidos (polvos y granulados) para deslizarse verticalmente. Esta propiedad se expresa en términos de masa deslizada por unidad de tiempo a partir de un embudo o tolva y a una altura determinada (Wang & Williams, 2013).

El diámetro, la forma del orificio y la naturaleza del material del recipiente, además la composición del polvo farmacéutico, el tamaño de partícula y la humedad son factores que pueden influir en su determinación.

Esta prueba se puede realizar simultánea a la determinación del ángulo de reposo.

#### 3.3.2.3 Densidad del polvo

La densidad de los polvos es un parámetro de importancia durante la fabricación ya que permite tener una perspectiva del tamaño final de la tableta y del tipo de equipo necesario para la fabricación, además prevé posibles inconvenientes en la homogeneidad de los productos intermedios y finales ya que las diferencias en las densidades pueden resultar en segregación (Wang & Williams, 2013).

La densidad se define como la relación que existe entre una determinada cantidad de masa y el volumen que ocupa, expresada en g/mL, la cual se puede clasificar en:

- Densidad aparente: Relación entre la masa de una muestra de polvo sin asentar y su volumen.
- Densidad compactada: Relación entre la masa de la muestra de polvo asentada mediante un movimiento mecánico y el volumen obtenido posterior a su asentamiento.

A partir de estas definiciones podemos determinar el índice de compresibilidad (Carr) y el índice de Hausner (Wang & Williams, 2013).

#### 3.3.2.4 Índice de compresibilidad y Hausner

Índice de Carr: Es la capacidad de un material para compactarse, se expresa en porcentaje y está basado en la relación de volumen antes y después del asentamiento.

Índice de Hausner: Se define como la relación entre el volumen aparente antes del asentamiento y el volumen final después del asentamiento y está relacionado con la fricción que existe entre las partículas.

Las propiedades de flujo correspondientes a estos índices se muestran en la tabla 3 (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2021).

*Tabla 3 Criterios farmacopeicos para Índice de compresibilidad e Índice de Hausner*

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

### 3.3.3 Mezclado de polvos

De manera general un medicamento se compone por múltiples sustancias ya que la presencia de varios componentes es necesaria para conseguir la dosis y la formulación requerida. Siempre que un producto contenga más de un componente, será necesario realizar un mezclado adecuado durante el proceso de fabricación, de modo que se consiga una buena distribución del PA para una correcta dosificación del fármaco (Zaragozá & Naranjo, 2012).

El mezclado se define como una operación unitaria mediante la cual se genera la interposición de las partículas de cada componente presente en la mezcla con las de los componentes restantes. El objetivo general de cualquier proceso de mezclado es asegurar que la composición de las fracciones tomadas de una mezcla sea similar a la de la totalidad de esta; es decir, la obtención de una mezcla homogénea (Zaragozá & Naranjo, 2012).

## 3.4 Desarrollo Farmacéutico

### 3.4.1 Diseño de experimentos

Es una metodología que se ha consolidado como un conjunto de técnicas estadísticas y de ingeniería, que permite entender situaciones complejas de relación causa-efecto mediante la aplicación del método científico para generar conocimiento de un sistema o proceso (Gutiérrez & De la Vara, 2008). Un diseño de experimentos se debe realizar, para obtener datos que, al ser analizados estadísticamente, proporcionen evidencias objetivas y de esa manera aclarar los

aspectos inciertos de un proceso, resolver un problema o lograr mejoras. Algunos problemas que pueden solucionarse utilizando diseño y el análisis de experimentos son los siguientes:

- Determinar que material es el mejor entre dos o más.
- Determinar los factores que tienen mayor impacto sobre una o más características del producto final.
- Determinar las condiciones de operación (temperatura, velocidad, humedad) en las que se reduzcan defectos o se logre un mejor desempeño del proceso.
- Reducir el tiempo del proceso.

#### 3.4.2 Compresión de polvos

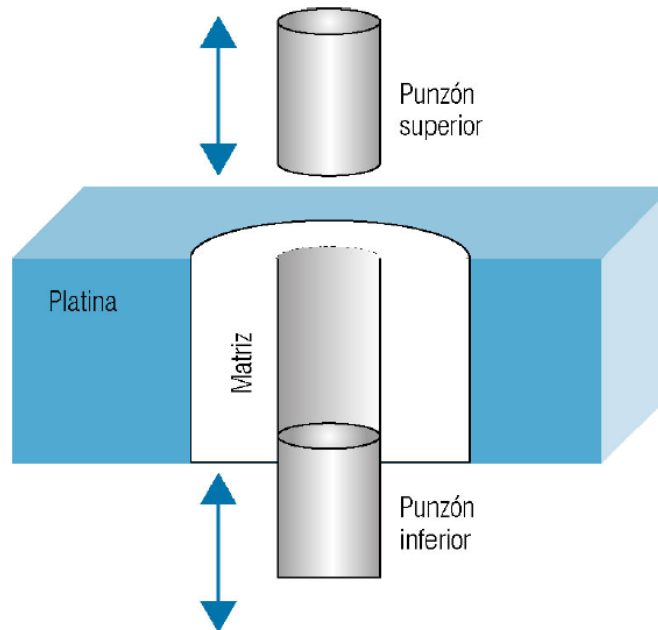
La compresión consiste en procesos simultáneos de compactación y consolidación de un sistema bifásico (partículas sólidas-gas) debido a la aplicación de una fuerza mecánica (Samayoa & Villafuerte, 2012).

Los comprimidos se definen como preparaciones sólidas, cada una de las cuales contiene una dosis única de uno o más PA, que se obtienen aglomerando por compresión un volumen constante de partículas y los cuales están dirigidos principalmente a la administración por vía oral (Sandoval & Villafuerte, 2012).

Además, presentan una serie de ventajas que hacen que sean las formas farmacéuticas más empleadas, por ejemplo, una alta estabilidad fisicoquímica, diferentes tamaños y formas, facilidad de administración, bajo costo de fabricación a nivel industrial; además son capaces de enmascarar propiedades organolépticas desagradables a través del recubrimiento pelicular, son de fácil envasado y resistentes, por lo que soportan el transporte hasta que llegan al paciente. Dependiendo de la formulación también se puede controlar la liberación del principio activo haciendo uso de sistemas matriciales, recubrimiento físico o sistemas osmóticos (Córdoba Díaz, 2012).

Las piezas principales implicadas en el proceso de compresión son (Figura 8) (Córdoba Díaz, 2012):





**Figura 8 Componentes para el proceso de compresión de polvos (Córdoba Díaz, 2012)**

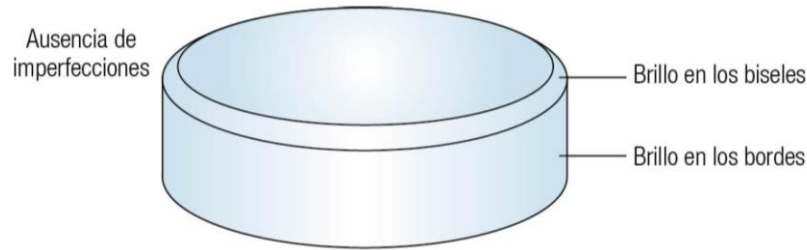
Cuando aplicamos la fuerza de los punzones al polvo para formar el comprimido, se pueden producir ciertos efectos como reordenamiento, acoplamiento, deslizamiento o deformación de las partículas, que predomine uno u otro depende de las características de los polvos, la consistencia final del comprimido depende por tanto de la distancia interparticular y la superficie de contacto (Córdoba Díaz, 2012).

### 3.4.3 Calidad de los núcleos

Una vez fabricados los comprimidos, es necesaria la realización de una serie de ensayos y controles que determinen si éstos reúnen los requisitos de calidad óptimos, como: aspecto, resistencia, uniformidad de contenido, estabilidad y una adecuada biodisponibilidad.

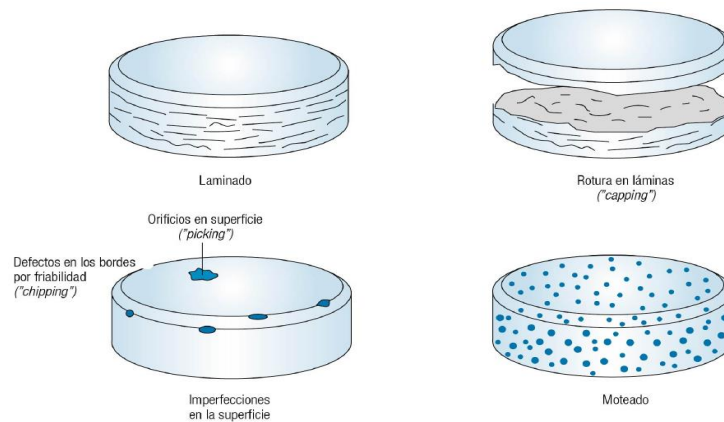
#### 3.4.3.1 Aspecto y dimensiones

Un comprimido ideal (Figura 9), no presenta ningún tipo de imperfecciones en la superficie ni en los bordes, además, posee un cierto brillo en los bordes lo que denota una dureza adecuada y una lubricación correcta (Córdoba Díaz, 2012).



**Figura 9 Representación de un comprimido ideal (Córdoba Díaz, 2012)**

En comparación con esta situación ideal, se pueden obtener comprimidos con problemas de laminado o estratificado, que puede llegar incluso a ocasionar rotura en láminas, efecto conocido como “capping”. Esto es originado por una descompensación entre las fuerzas elásticas de recuperación del material comprimido, tras la eyección y las fuerzas de deformación plástica que contribuyen a la cohesión del sistema. (Figura 10). La utilización de fuerzas de compresión excesivas puede también dar lugar a las mencionadas descompensaciones (Córdoba Díaz, 2012).



**Figura 10 Principales defectos en comprimidos (Córdoba Díaz, 2012)**

### 3.4.3.2 Resistencia a la ruptura (Dureza)

El ensayo de resistencia a la ruptura de los comprimidos se realiza utilizando un equipo denominado durómetro, el cual consta de dos placas entre las que se coloca la tableta, sobre la cual se ejerce una fuerza diametral progresiva de manera uniforme. En el momento de la rotura se registra la fuerza ocupada, la prueba se realiza a 10 comprimidos, y se registran los valores de todas las mediciones,

reportando el valor máximo y mínimo (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2021).

#### 3.4.3.3 Friabilidad

Esta prueba tiene el objetivo de determinar la pérdida de masa de los comprimidos por abrasión bajo condiciones definidas y se expresa en porcentaje. Se determina utilizando un aparato conocido como friabilizador, en el cual el bombo gira sobre su eje a 25 rpm durante 4 min (100 vueltas). El ensayo se lleva a cabo con el número de comprimidos que representen una masa de 6.5 g. Transcurrido el tiempo de ensayo, se vuelven a pesar los comprimidos y se calcula la pérdida de masa conjunta con respecto al peso total inicial. El criterio de aceptación indica que la pérdida debe ser menor al 1%, sin embargo, en el caso de núcleos que serán sometidos a un proceso de recubrimiento posterior, se suele utilizar márgenes más bajos (0.5%) (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2021).

#### 3.4.3.4 Uniformidad de masa

Esta prueba se realiza pesando individualmente 20 tabletas al azar y determinando su masa promedio. El criterio de aceptación general se basa en la máxima desviación individual permitida en función del peso del comprimido.

#### 3.4.3.5 Uniformidad de contenido

La prueba de uniformidad de contenido en medicamentos sólidos orales se fundamenta en la determinación cuantitativa del contenido de PA en un cierto número de unidades de dosis única, para determinar si la variación de los contenidos individuales se encuentra dentro de los límites establecidos. Esta prueba es requisito en el caso de tabletas recubiertas, con excepción de las tabletas que contengan 25 mg o más de un principio activo o que constituya el 25 % o más de la masa total del comprimido (Rudnic & Schwartz, 2006), para el desarrollo de esta prueba se analizan inicialmente 10 unidades, si la variación no cumple se analizan veinte unidades más y se procede con la estimación del valor de aceptación (VA) el cual no debe ser mayor a  $L1 = 15$  para las primeras 10 unidades y  $L2 = 25$  para el caso de las treinta unidades (Rudnic & Schwartz, 2006).

### 3.5 Recubrimiento de comprimidos

El recubrimiento de comprimidos es un recurso farmacotécnico en el que se aplica algún tipo de material a la superficie del comprimido, al mismo tiempo que se usa aire caliente para facilitar la evaporación del disolvente con la finalidad de lograr las propiedades deseadas de la forma de dosificación (Seitz *et al.*, 1976).

Dentro de las razones para aplicar un recubrimiento se pueden encontrar las siguientes.

- Mejorar el sabor, el olor y estética del comprimido.
- Mejorar la facilidad de deglución por parte del paciente.
- Mejora de la estabilidad del producto.
- Proteger contra el ambiente gástrico.
- Mejorar la resistencia mecánica de la forma de dosificación.
- Modificación de las propiedades de liberación del fármaco.

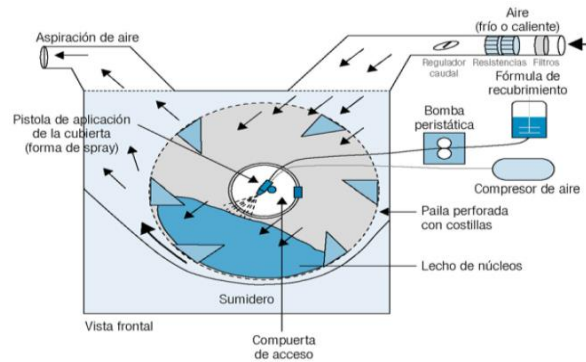
La mayoría de los procesos de recubrimiento usan uno de los siguientes tipos generales de equipo:

- Bombo convencional de recubrimiento: Consiste en un bombo circular de metal montado de manera angular sobre un soporte, el bombo puede tener de 20 a 150 cm de diámetro. El aire caliente entra directamente dentro del bombo sobre los comprimidos y es extraído mediante un ducto posicionado enfrente del bombo (Figura 11) (Veiga & Córdoba, 2012).



**Figura 11 Bombo convencional (Seitz, Mehta, & Yeager, 1976)**

- **Bombo de recubrimiento perforado:** En general todos los equipos de este tipo consisten en un bombo perforado o parcialmente perforado que es girado sobre su eje horizontal. El aire entra directamente dentro del bombo pasa a través de la cama de las tabletas y es extraído mediante el bombo perforado como se muestra en la figura 12 (Veiga & Córdoba, 2012).



**Figura 12 Bombo perforado (Veiga Ochoa & Córdoba Díaz, 2012)**

### 3.5.1.1 Sistemas de atomizado

Los dos tipos básicos de sistemas usados para la aplicación de soluciones de recubrimiento son: atomización de alta y baja presión, la principal diferencia entre ellos es la manera en que se logra la atomización.

En los sistemas de alta presión, el líquido es bombeado a presión de 200 a 3000 psi a través de un pequeño orificio con diámetro de 0.02 a 0.05 cm. El grado de atomización y velocidad del rociado es controlado por la presión del fluido, el tamaño del orificio y la viscosidad del líquido. Debido a que el orificio es pequeño los sólidos suspendidos en la composición de recubrimiento deben molerse o filtrarse para evitar algún bloqueo (Veiga & Córdoba, 2012).

En los sistemas de baja presión (pistola binaria), el líquido es bombeado a través de un orificio un poco más grande (de 0.05 a 0.15 cm de diámetro) a una presión relativamente baja (5 a 50 psi). El aire a baja presión entra en contacto con la corriente de líquido en la punta del atomizador y se produce un rocío finamente dividido. El grado de atomización está controlado por la presión del fluido, el orificio de la pistola de aire, la viscosidad del líquido y la presión del aire (Veiga & Córdoba, 2012).

### 3.5.2 Proceso de recubrimiento pelicular

El proceso es tan importante como la formulación del recubrimiento, en consecuencia, es necesario controlar ciertas variables para garantizar una calidad uniforme del producto, tales como:

#### 3.5.2.1 Variables del bombo

La forma del bombo, forma y número de baffles, velocidad de rotación y carga, todo afecta el mezclado de la masa de tabletas. La mezcla uniforme es esencial para depositar la misma cantidad de película en cada tableta (Seitz *et al.*, 1976).

Una velocidad demasiado lenta puede causar un exceso de humectación localizado, lo que hace que las tabletas se peguen entre sí o al bombo, por otro lado, las velocidades que son demasiado altas pueden no permitir que se sequen en el tiempo suficiente antes de que las tabletas vuelvan a pasar enfrente del rociador, esto da como resultado un aspecto de revestimiento rugoso en los comprimidos. Para el recubrimiento de película no acuosa se usan velocidades de 10 a 15 rpm, mientras que para el recubrimiento de película acuosa se utilizan velocidades del bombo más lentas (3 a 10 rpm) principalmente para adaptarse a una tasa de aplicación y secado más lentos del líquido de recubrimiento (Seitz *et al.*, 1976).

#### 3.5.2.2 Variables de aspersión (spray)

La velocidad adecuada a la que se debe aplicar la dispersión de recubrimiento depende de la eficiencia de mezclado y secado del sistema, de la fórmula del recubrimiento y las características del núcleo.

Es importante esparcir una banda de espray uniforme sobre el lecho de las tabletas ya que un abanico de rociado que sea demasiado ancho podría resultar en la aplicación del recubrimiento directamente a la superficie del bombo, lo que produciría una menor eficiencia y desperdicio de material. Si el abanico de rociado es demasiado angosto, puede resultar en una humectación excesiva localizada y la uniformidad del recubrimiento de tableta a tableta será deficiente. Por lo tanto, las tabletas necesitan hacer más pasadas a través del área de rociado para ser recubiertas adecuadamente (Seitz *et al.*, 1976).

Durante la operación de recubrimiento, el ancho de la dispersión se puede ajustar acercando o alejando las boquillas del lecho de la tableta. La distancia entre la boquilla y el lecho de las tabletas afecta no sólo el ancho de la dispersión, sino también la cantidad de recubrimiento aplicado a las tabletas individuales (Seitz *et al.*, 1976).

Una atomización demasiado fina hace que algunas gotas se sequen antes de llegar al lecho de las tabletas. Este efecto se puede detectar fácilmente como rugosidad en la superficie de la tableta. Por el contrario, una atomización insuficiente puede dar como resultado gotas demasiado grandes que alcanzan la superficie de la tableta y causan un exceso de humectación localizado, lo que podría provocar que se peguen, piquen o tengan un efecto de piel de naranja áspera (Seitz *et al.*, 1976).

### **3.6 Pruebas de disolución (*in vitro*)**

La absorción de un PA desde una forma de dosificación sólida (como comprimidos y cápsulas) tras la administración oral depende en gran medida de su liberación, su disolución en condiciones fisiológicas y su permeabilidad en el sistema gastrointestinal. Debido a la importancia de estos pasos, la prueba de disolución *in vitro* se vuelve relevante para predecir el comportamiento *in vivo*. Con base en esta consideración se utilizan estas pruebas para evaluar la calidad de un medicamento y guiar el desarrollo de nuevas formulaciones ya que permite un enorme nivel de la simplificación del sistema de estudio.

#### **3.6.1 Perfiles de liberación**

Un perfil de liberación se define como la determinación experimental de la cantidad de PA disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica (NOM-177-SSA1-1998, 1998).

Para la realización de esta prueba se utilizan 6 comprimidos los cuales son sometidos a condiciones simuladas del tracto gastrointestinal como lo son los movimientos peristálticos y el pH, utilizando un disolutor que es un equipo específicamente diseñado y calificado para ello (NOM-177-SSA1-1998, 1998).

#### **3.6.2 Cinética de liberación**

Cada vez que se desarrolla una nueva forma de dosificación sólida, es necesario garantizar que la disolución del fármaco se produzca de forma adecuada. Se especifican varios métodos para dilucidar los datos de disolución en función del tiempo, pero su dependencia de las características de la forma de dosificación puede abstraerse mejor usando funciones matemáticas que interpretan las curvas de disolución en función de otras restricciones relacionadas con el dispositivo de administración (Shah & Deshpande, 2014).

El modelado matemático acelera significativamente la optimización del diseño de una forma farmacéutica nueva o existente para generar información sobre la eficiencia de liberación. Algunos de estos modelos son el modelo de orden cero, de primer orden, Higuchi y Korsmeyer– Peppas (Rao *et al.*, 2015).

#### 3.6.2.1 Modelo de orden cero

Este modelo matemático describe la disolución de fármacos a partir de formas farmacéuticas de liberación modificada, como es el caso sistemas transdérmicos, tabletas de matriciales, formas recubiertas y sistemas osmóticos. Las formas de dosificación farmacéutica que muestran este perfil liberan la misma cantidad de fármaco por unidad de tiempo y es el método ideal de liberación para lograr una acción prolongada (Rao *et al.*, 2015).

Este modelo es expresado de acuerdo con la ecuación 1:

$$\text{Ec. (1) } Q_1 = Q_0 + K_0t$$

Donde:

$Q_1$  = Cantidad de fármaco disuelto en el tiempo  $t$

$Q_0$  = Cantidad de fármaco inicial en la solución (la mayoría de las veces  $Q_0 = 0$ )

$k_0$  = Corresponde a la constante de liberación de orden cero

#### 3.6.2.2 Modelo de primer orden

Las formas farmacéuticas que siguen este perfil contienen fármacos hidrosolubles en matrices porosas y liberan el fármaco de manera proporcional a la cantidad de PA que queda en su interior, de forma que la cantidad de PA liberado por unidad de tiempo disminuye (Rao *et al.*, 2015).

Esta cinética de liberación se puede expresar mediante la ecuación 2:



$$\text{Ec. (2) } \ln Q_t = \ln Q_0 + k_1 t$$

Donde:

$Q_t$  = Cantidad de fármaco disuelto en el tiempo  $t$

$Q_0$  = Cantidad inicial de fármaco en solución

$K_1$  = Constante de liberación de primer orden

### 3.6.2.3 Modelo de Higuchi

Este modelo matemático establece que la difusión del PA se lleva a cabo en una sola dimensión; que la difusividad del fármaco es constante, la disolución y el hinchamiento de la matriz son despreciables y que en el medio de disolución siempre se alcanzan condiciones sink. Se utiliza ampliamente para describir la liberación de fármacos solubles y poco solubles en medios acuosos, desde diversas matrices semisólidas y/o sólidas (Shah & Deshpande, 2014).

Se puede expresar de acuerdo con la ecuación 3.

$$\text{Ec. (3) } Q_t = k_H t^{1/2}$$

Donde:

$k_H$  = Constante de disolución de Higuchi

$Q_t$  = Cantidad de fármaco disuelto en el tiempo  $t$

### 3.6.2.4 Modelo Korsmeyer-Peppas

Permite explicar cinéticas de liberación en donde se presenta erosión y/o disolución de la matriz. Ha sido usado ampliamente para describir la liberación de fármacos desde sistemas poliméricos utilizando la ecuación 5 (Shah & Deshpande, 2014):

$$\text{Ec. (5) } \frac{M_t}{M_\infty} = k_r t^n$$

Donde:

$M_t/M_\infty$  = La fracción de fármaco liberado al tiempo  $t$

$K_r$  = Constante de liberación característica para las interacciones polímero-fármaco

$n$  = Exponente de difusión que es característico del mecanismo de liberación.

En la tabla 4 se muestran los valores correspondientes a “ $n$ ” para un sistema cilíndrico, así como el mecanismo de liberación que describe (Sandoval *et al.*, 2008).

**Tabla 4 Valores de n**

<b>Sistema polimérico</b>	<b>Valor n</b>	<b>Mecanismo de liberación</b>
Cilíndrico	0.45	Difusión Fickiana
	$0.45 < n < 0.89$	Transporte anómalo
	0.89	Transporte caso II

### **3.7 Validación de métodos analíticos**

Para el desarrollo de un medicamento es imprescindible la utilización de un método analítico que permita analizar sus características. Para asegurar que dichos métodos analíticos son adecuados para su uso propuesto se someten a un proceso de validación que comprueba si el método y los resultados previstos dentro de las condiciones preestablecidas son lo suficientemente confiables, para lo cual se determinan diversos parámetros (Castillo & González, 1996).

#### **3.7.1 Parámetros de desempeño analítico**

Los parámetros de desempeño a evaluar se seleccionan en función de la aplicación analítica del método y de acuerdo con los requisitos de cada organización, sin embargo, de manera general pueden ser los siguientes (Castillo & González, 1996).

##### **3.7.1.1 Linealidad**

Permite establecer la capacidad del método para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por una transformación matemática, son proporcionales a la concentración del PA (CNQFB, 2002).

##### **3.7.1.2 Exactitud**

Se define como la capacidad del método para obtener resultados lo más próximos posibles al valor referencia, esta refleja un error sistemático o la tendencia a él. Para asegurar resultados exactos, es necesario eliminar los errores que no están sujetos a tratamiento estadístico (calibración o control incorrectos de equipos), los errores inherentes a blancos y los que dependen de la cantidad del analito presente (Castillo & González, 1996).

### 3.7.1.3 Precisión

Describe la forma en que los resultados obtenidos de una serie repetida de ensayos que se realizan sobre una muestra son semejantes entre sí (CNQFB, 2002).

### 3.7.1.4 Reproducibilidad

Se refiere a la precisión de los resultados obtenidos sobre una misma muestra homogénea, pero obtenidos por analistas diferentes en días diferentes. De un estudio de reproducibilidad, se estableció que para la mayoría de los métodos analíticos el coeficiente de variación debe ser menor que un 2.0 % (Castillo & González, 1996).

### 3.7.1.5 Repetibilidad

Este parámetro estadístico refleja la precisión de un método, cuando se desarrolla bajo las mismas condiciones, utilizando la misma muestra, analizada por el mismo analista, en el mismo laboratorio, con los mismos equipos y reactivos y durante una misma sesión de trabajo en un período corto (CNQFB, 2002).

### 3.7.1.6 Límite de detección y cuantificación

El límite de cuantificación se refiere a la concentración mínima del analito que se puede determinar con precisión y exactitud aceptables, mientras que el límite de detección es la concentración mínima del analito que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada (CNQFB, 2002).

## 4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente los sistemas de administración de liberación inmediata (convencional) para el tratamiento de la DM2 presentan ciertas limitaciones, como una deficiente eficacia terapéutica y diversos efectos secundarios.

Por lo cual surge la necesidad de desarrollar formas de administración que faciliten la adherencia terapéutica y reduzcan las complicaciones relacionadas con esta enfermedad.

En tal escenario, los sistemas osmóticos push pull cobran relevancia debido a que proveen una, frecuencia de dosificación reducida y prevención de degradación en un entorno gástrico ácido.

Sin embargo, formular un sistema de estas características representa un reto en sí, que estará determinado primordialmente por el principio activo y sus propiedades fisicoquímicas, encontrar un balance en la concentración de los polímeros, las características de la membrana de recubrimiento y el diámetro del orificio de liberación.

Teniendo en cuenta lo anterior se busca responder lo siguiente, ¿Cuál será la formulación óptima que permita obtener una liberación de orden cero de glipizida durante 12 horas?

## **5 HIPÓTESIS**

La concentración de óxido de polietileno o polivinilpirrolidona presente en la capa de fármaco en el desarrollo de tabletas osmóticas bicompartimentales de glipizida perforadas con rayo láser, influirá en la liberación controlada del activo y permitirá obtener una cinética de liberación de orden cero durante un periodo de 12 horas.

## **6 OBJETIVOS**

### **6.1 Objetivo general**

Desarrollar tabletas osmóticas bicompartimentales de glipizida perforadas con rayo láser, empleando óxido de polietileno y polivinilpirrolidona en su fabricación.

### **6.2 Objetivos particulares**

- Realizar el análisis de compatibilidad química entre la glipizida y los excipientes mediante calorimetría diferencial de barrido.
- Realizar pruebas reológicas a los componentes de las tabletas.
- Elaborar comprimidos bicompartimentales en prensa hidráulica con punzones cilíndricos cóncavos de 9 mm, que cumplan con la característica de peso y superen las pruebas mecánicas de resistencia a la fractura (dureza) y friabilidad.
- Realizar el recubrimiento de las tabletas, con una membrana semipermeable a dos niveles de concentración y evaluar la influencia de diferentes porcentajes de ganancia en peso en la liberación de Glipizida.
- Realizar la perforación de las tabletas con láser, a diferentes condiciones de potencia y tiempo de exposición.

- Desarrollar y validar un método analítico para cuantificar la liberación de glipizida mediante perfiles de liberación.
- Evaluar la cinética de liberación de glipizida, a tiempos de corrida de 12 horas, mediante perfiles de liberación, utilizando los modelos de orden cero, primer orden, Higuchi y Korsmeyer-Peppas.
- Evaluar el efecto de óxido de polietileno con peso molecular de 200,000 Da y Povidona K90 en la capa de fármaco.
- Evaluar el efecto del agente osmógeno en la capa de empuje.

## 7 MATERIALES Y MÉTODOS

La etapa experimental de este proyecto se realizó en el laboratorio de farmacotecnia número 110 del edificio N, de la Universidad Autónoma Metropolitana, unidad Xochimilco. En la tabla 5 y 6 respectivamente, se muestran los materiales y equipos utilizados.

**Tabla 5 Lista de excipientes y reactivos utilizados**

<b>Material</b>	<b>Proveedor</b>	<b>Lote</b>
Acetona	Meyer	TT0817346
Celulosa microcristalina Avicel PH 102	FMC	P207818346
Cloruro de sodio (NaCl)	JT Baker	J0319174
Colorante amarillo huevo	Deiman	252D11770
Colorante amarillo naranja	Cosmopolita	AOR
Colorante azul 1	Peack Brand	260494
Colorante rojo	Cosmopolita	ARE52
Colorante rosa	Deiman	301D14159
Colorante negro	Cosmopolita	PBK7-L
Colorante verde	Cosmopolita	SGR7
Colorante verde	Cosmopolita	AGR25
Estándar secundario de Glipizida	Sigma Aldrich	LRAC4264
Fosfato monobásico de potasio (K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> )	MEYER	M0918575
Hidróxido de sodio (NaOH)	MACRON	0000099037
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) K4M	Colorcon	165916

<b>Material</b>	<b>Proveedor</b>	<b>Lote</b>
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) K100M	Colorcon	V605012N01
Metanol (MeOH)	Meyer	TB0817345
Acetato de celulosa Opadry® CA	Colorcon	TS070851
Oxido de polietileno (POLYOX™ WSR N-80)	Colorcon	INR537885
Polivinilpirrolidona K90 (PVP K90)	BASF	66056188Q0

**Tabla 6 Lista de equipos e instrumentos utilizados**

<b>Equipo</b>	<b>Marca</b>	<b>Modelo</b>
Balanza granataria	Ohaus	SPX6201
Balanza analítica (microbalanza)	Mettler Toledo	AB204-5
Bomba peristáltica	Watson Marlow	Sci 323
Calorímetro diferencial de barrido	NETZSCH	DSC 214 Polyma
Disolutor	Hanson Research	72L
Durómetro	Pharma Alliance Group	PAH01
Espectrofotómetro UV-vis	Varian	Cary 50 Bio
Friabilizador	TEMSA	JTR-04
Horno	Felisa	FE-293
Inyector de aire y temperatura controlada	DART	WEV 090203V
Láser	Benbox	ACAN A12
Microscopio	Dino lite	AM4815ZT
Motor	ERWEKA	AR 402
Parrilla de agitación y calentamiento	Thermolyne	SP131325
Pistola de aspersion	BINKS	460
Prensa Hidráulica	Carver	3912
Termómetro infrarrojo	Oakton	Infrapro

<b>Equipo</b>	<b>Marca</b>	<b>Modelo</b>
Ultra turrex	Caframo	BDC2002
Vernier digital	VWR	NA
Vortex	Scientific industries	SI-0236

### 7.1 Preparación de soluciones

Hidróxido de sodio 0.2N: Pesar 2 g de NaOH y traspasar a un matraz volumétrico de 250 mL, disolver y aforar con agua.

Fluido intestinal simulado (FIS) sin pancreatina: Pesar 6.8 g de  $K_2HPO_4$  y transferir a un matraz volumétrico de 1000mL, agregar 250 mL de agua y disolver, posteriormente agregar 190 mL de solución de hidróxido de sodio 0.2N y 400 mL de agua, mezclar y ajustar la solución resultante con solución de hidróxido de sodio 0.2 N, a un pH de  $7.5 \pm 0.1$ . Llevar a volumen con agua (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2021).

### 7.2 Metodología

De acuerdo con una revisión de artículos y trabajos previos, para la fabricación de los comprimidos osmóticos, se propusieron los componentes presentes en la tabla 7, tanto para la capa de empuje como para la capa de fármaco, en donde la Glipizida es el principio activo y en este caso el Avicel PH 102 se contempla únicamente como excipiente de ajuste.

**Tabla 7 Componentes propuestos para la formulación de sistemas osmóticos bicompartimentales**

<b>Capa fármaco</b>	<b>Capa empuje</b>
Glipizida NaCl POLYOX™ WSR N-80 PVP K90 Avicel PH 102 HPMC K4M	HPMC K100M NaCl Colorante Avicel PH 102

A partir de estos componentes se planteó la realización de las siguientes pruebas para determinar si cumplían con las características fisicoquímicas necesarias y su funcionalidad en la fabricación de comprimidos osmóticos bicompartimentales.

#### 7.2.1 Prueba de compatibilidad fármaco excipiente

La determinación de posibles incompatibilidades entre la glipizida y los excipientes presentes en la capa del fármaco se realizó mediante el análisis de muestras individuales de cada uno de los componentes, así como la mezcla de la glipizida con cada excipiente de acuerdo con la siguiente metodología.

Para la preparación de las muestras individuales se molió una cantidad aproximada de 50 mg del PA y de cada uno de los excipientes, utilizando un mortero de porcelana, los cuales se secaron a 50°C en un horno de la marca Felisa modelo FE-293, durante una hora, posteriormente para el análisis se pesaron aproximadamente 6 mg de la muestra seca, utilizando una balanza analítica Mettler Toledo modelo AB204-5.

Las muestras previamente secadas se colocaron en un crisol de aluminio y se prosiguió a realizar el análisis utilizando un calorímetro DSC 214 Polyma de la marca NETZSCH, utilizando un intervalo de temperatura entre 25°C y 300°C, con una tasa de calentamiento de 10°C por minuto y nitrógeno para enfriamiento.

En el caso de las muestras correspondientes a las mezclas se prepararon en relación 1:1 de glipizida y del excipiente que fue molido inicialmente, posteriormente se les dio el mismo tratamiento que a las muestras individuales.

#### 7.2.2 Determinación de la velocidad de flujo y ángulo de reposo

El ángulo de reposo se evaluó utilizando un embudo de acero inoxidable sobre un soporte universal, colocado a 15.5 cm de altura respecto la mesa de trabajo, en la superficie de la mesa se colocó una hoja milimétrica para facilitar las mediciones; la muestra por evaluar, previamente pesada (P) se colocó en el embudo cuyo orificio inferior se bloqueó, posteriormente se quitó el bloqueo para permitir que fluyera la muestra sobre la hoja milimétrica, cuando la muestra terminó de caer se determinó la altura (h) del lecho del polvo y el diámetro (D) de la base del cono con ayuda de



un vernier digital marca VWR. El ángulo de reposo (AR) se determinó de acuerdo con la ecuación 6:

$$\text{Ec. (6) } AR = \tan^{-1}(2h) / D$$

Donde:

AR = Ángulo de reposo.

h = Altura del lecho de polvos.

D = Diámetro del lecho del polvo.

Esta prueba se realizó por triplicado para cada uno de los excipientes individuales, así como para cada una de las mezclas correspondientes a las formulaciones de la capa de fármaco y capa de empuje.

La prueba de velocidad de flujo se efectuó simultáneamente a la prueba de AR, tomando el tiempo (t) con un cronómetro desde el momento en que se desbloqueó la parte inferior del embudo hasta que caen las últimas partículas de polvo y se calculó utilizando la ecuación 7.

$$\text{Ec. (7) } V_f = P/t$$

Donde:

$V_f$  = Velocidad de flujo.

P = Peso en gramos.

t = Tiempo en segundos.

### 7.2.3 Densidad aparente de polvos

La prueba de densidad aparente se realizó pesando aproximadamente 100 g de la muestra de prueba la cual se tamizó utilizando un tamiz de acero inoxidable con malla #20, posteriormente se pesó y taró una probeta (de vidrio) graduada, de 100 mL y de la muestra previamente tamizada se colocó en la probeta la cantidad suficiente para llegar al volumen de los 100mL, se determinó el peso de la muestra añadida y se calculó la densidad aparente en g/mL, utilizando la ecuación 8:

$$\text{Ec. (8) } M_1/V_0.$$

Donde:

$M_1$  = Muestra añadida

$V_0$  = Volumen inicial

Esta prueba se realizó por triplicado para cada uno de los excipientes individuales, así como para cada una de las mezclas correspondientes a las formulaciones de la capa de fármaco y capa de empuje.

#### 7.2.4 Densidad compactada de polvos

La realización de esta prueba se llevó a cabo usando la muestra empleada en la prueba de densidad aparente, sin retirar la muestra, se cubrió la probeta y posteriormente se levantó a una altura de  $10 \pm 5$  cm, para después impactarla contra la mesa, esta acción se repitió 250 veces a ritmo constante posteriormente se registró el volumen compactado, con una aproximación a la unidad más cercana en la escala de la probeta, por último se calculó la densidad compactada en g/mL de acuerdo con la ecuación 9 (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2021):

$$\text{Ec. (9) } M_1/V_f$$

Donde:

$V_f$ : Volumen final por asentamiento.

$M_1$ : Muestra añadida

#### 7.2.5 Hinchamiento de polímeros

La evaluación del porcentaje de hinchamiento se desarrolló elaborando 6 comprimidos de cada polímero (HPMC K100M, HPMC K4M, PVP K90 y POLYOX™ WSR N-80 ) mediante compresión directa, utilizando punzones cóncavos de 9 mm diámetro y una presión de 250 psi, una vez que se obtuvieron los comprimidos se determinó su peso inicial y posteriormente se colocaron en una caja Petri por cada polímero, a las cuales se les agregó 60 mL de agua destilada, las tabletas se fueron colocando una por una dentro de la caja Petri, teniendo cuidado de que fuera cubierta por completo por el agua y que no tocara la pared, en este momento se inició la medición de tiempo con ayuda de un cronómetro.

Cada hora durante las primeras 5 horas se retiraron las tabletas y con ayuda de papel absorbente se quitó cuidadosamente el exceso de agua para registrar su peso, posteriormente se repitió esta actividad a las 12 horas y por último a las 24 horas. Una vez concluidas las 24 horas se determinó el porcentaje de hinchamiento de acuerdo con la ecuación 10:

$$\text{Ec. (10) \%Hinchamiento} = \left( \frac{P_f - P_i}{P_i} \right) * 100$$

Donde:

$P_f$ = peso de la tableta a la hora de medición

$P_i$ = peso inicial de la tableta

#### 7.2.6 Selección de colorantes

Para poder identificar cada una de las fórmulas a fabricar, posterior a su recubrimiento, es necesario incluir un colorante en la capa de empuje, para determinar cuáles colorantes se podían ocupar, es decir, que no presentarán interferencia con el PA, se realizó un análisis mediante espectrofotometría Uv-vis, para lo cual se preparó una referencia, pesando 10 mg de glipizida, que se colocó en un matraz volumétrico de 10mL, se solubilizó y se aforó con HCl 0.1N, a partir de esta solución se tomaron las alícuotas para obtener una concentración final de 0.02 mg/mL, posteriormente se pesaron 10 mg de cada colorante a evaluar, los cuales al igual que la referencia se diluyeron para obtener una concentración final de 0.02 mg/mL, las muestras se analizaron por espectrofotometría UV-vis realizando un barrido de 200 a 350 nm.

#### 7.2.7 Tiempo óptimo de mezclado

Para el desarrollo de esta prueba, se realizó una mezcla conformada por 1.4 g de glipizida y 5.6g de Avicel PH 102 (lo cual corresponde al total del principio activo en la formulación para un lote de 140 comprimidos), estos componentes se mezclaron de manera manual utilizando una bolsa de plástico durante 10 min. Posteriormente se agregó el resto de los componentes (0.56 g de NaCl, 9.8 g N-80, 2.8 g K4M y 7.84 de Avicel PH 102) para nuevamente mezclar de manera manual en una bolsa de plástico. Con ayuda de un cronómetro se tomó el tiempo y a los minutos 4, 6, 8, 10 y 12 se detuvo el mezclado para tomar 5 muestras críticas de 200 mg de diferentes zonas de la bolsa.

Se evaluó la uniformidad de la mezcla mediante espectrometría UV-vis, utilizando una curva de calibración con un estándar de referencia secundario, para determinar el contenido de glipizida en cada muestra.

### 7.2.8 Elaboración y control de calidad de los núcleos

Una vez concluidas las pruebas anteriores se prosiguió con la fabricación de los núcleos para lo cual se propusieron 8 formulaciones diferentes como se muestra en la tabla 8, en las cuales se varió el porcentaje de Polyox™ WSR N80 y PVP K90 en la capa del fármaco y el porcentaje de NaCl en la capa de empuje, para poder evaluar el efecto de las diferentes proporciones de estos excipientes en la liberación de Glipizida.

**Tabla 8 Formulaciones propuestas para la fabricación de SOB**

	Formulaciones							
	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>% Capa fármaco</b>								
Glipizida	5	5	5	5	5	5	5	5
NaCl	2	2	2	2	2	2	2	2
Polyox™ WSR N-80	<b>35</b>	<b>70</b>	<b>35</b>	<b>70</b>	0	0	0	0
PVP K90	0	0	0	0	<b>35</b>	<b>70</b>	<b>35</b>	<b>70</b>
Avicel PH 102	48	13	48	13	48	13	48	13
HPMC K4M	10	10	10	10	10	10	10	10
<b>% Capa empuje</b>								
HPMC K100	69	69	69	69	69	69	69	69
NaCl	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>30</b>
Colorante	1	1	1	1	1	1	1	1
Avicel PH 102	20	20	0	0	20	20	0	0

Una vez que se tuvo la mezcla de cada formulación, se pesaron 200 mg de la capa de fármaco y 100 mg de la capa de empuje, los cuales se comprimieron de manera manual a 25 psi de presión utilizando una prensa hidráulica de la marca Carver modelo 3912 y punzones cóncavos de 9 mm de diámetro, iniciando con la compresión de la capa del fármaco y posteriormente una doble compresión con la adición de la capa de empuje.

#### 7.2.8.1 Determinación de peso, diámetro y espesor

El peso que debe poseer una unidad de dosificación sólida, queda a decisión de cada formulador, en este caso debido al PA, la cantidad de excipientes, el método

de fabricación y el tipo de sistema, se establecieron 300 mg como peso objetivo para cada comprimido, para la determinación de estas características se tomaron 30 comprimidos de cada formulación, los cuales se pesaron individualmente utilizando una balanza analítica marca Mettler Toledo modelo AB204-5, posteriormente se midió su diámetro y espesor con un vernier digital de la marca VWR, se determinó el promedio y desviación estándar de los resultados obtenidos.

#### 7.2.8.2 Resistencia a la ruptura (Dureza)

En la realización de esta prueba se utilizó un durómetro marca Pharma Alliance Group, modelo PAH01, en el cual se colocaron las tabletas y comprimieron hasta el punto de ruptura, por último, se registró el valor de dureza en kg fuerza (Kgf), proporcionado por el equipo. Para la realización de esta prueba se utilizaron 10 tabletas de cada formulación.

#### 7.2.8.3 Friabilidad

La capacidad para resistir la abrasión y el desgaste por fricción se determinó de acuerdo con el MGA 1041 de la FEUM, por lo cual se utilizaron 23 tabletas para aproximarse al valor de los 6.5 g que indica la farmacopea. Antes de iniciar se determinó el peso total de las unidades a emplear, posteriormente se colocaron en el tambor de un friabilizador marca Temsa modelo JTR-04, la prueba se realizó girando el tambor a 25 rpm durante 4 min, finalizado el tiempo, las tabletas fueron nuevamente pesadas para calcular el porcentaje de friabilidad de acuerdo con la ecuación 11:

$$\text{Ec. (11) \% Friabilidad} = \left( \frac{P_i - P_t}{P_i} \right) * 100$$

Donde:

P<sub>i</sub> = Peso total de las unidades antes de la prueba en el friabilizador.

P<sub>t</sub> = Peso total de las unidades después de la prueba de friabilidad.

#### 7.2.8.4 Uniformidad de contenido

Para la realización de esta prueba, se tomaron 10 tabletas de cada lote, las cuales se trituraron individualmente en un mortero para posteriormente transferirse a matraces volumétricos de 100 mL, se agregó 1mL de MeOH, se agitó y se llevó a un volumen con solución FIS sin pancreatina, una vez aforado se tomó una alícuota

de 2 mL que se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL, este matraz se aforó con solución FIS sin pancreatina para obtener una concentración final de 0.02 mg/mL de Glipizida, las muestras se analizaron mediante un espectrofotómetro UV-vis de la marca Varian, modelo Cary 50 Bio, midiendo la absorbancia a una longitud de onda de 275 nm, para determinar la concentración del PA.

Se calculó del valor de aceptación (VA) mediante la ecuación 12:

$$\text{Ec. (12) } M - \bar{X} + ks$$

Los términos son los definidos en el anexo 1.

### 7.2.9 Recubrimiento pelicular

Las 8 formulaciones de tabletas elaboradas fueron recubiertas simultáneamente por el método del *film coating*, en la figura 13 se muestra el desarrollo del proceso utilizando un bombo convencional acoplado a un motor Erweka AR 402 y una pistola binaria de aspersión BINKS 460.



**Figura 13 Proceso de recubrimiento**

Las condiciones de trabajo utilizadas se presentan en la tabla 9.

**Tabla 9 Condiciones de operación durante el proceso de recubrimiento de SOB**

Condición	Unidades
Carga del bombo	1 kg
Velocidad de rotación	20 rpm
Velocidad de dosificación	12 g/min
Presión de aspersión	25 psi

<b>Condición</b>	<b>Unidades</b>
Distancia de pistola	8 cm
Temperatura	26-29 °C
Polímero de recubrimiento	Opadry® CA

Se adicionaron tabletas placebo ya que los comprimidos osmóticos elaborados no eran suficiente para alcanzar la carga mínima necesaria para operación del bombo.

La solución de recubrimiento se preparó con una concentración de 7% de sólidos y una mezcla de acetona agua en relación 94:6 respectivamente, mediante agitación a 900 rpm durante 40 minutos, utilizando un agitador mecánico con velocidad de 40 a 2000 rpm de la marca Caframo, modelo BDC2002.

El peso de las tabletas se monitoreo durante el proceso y una vez que las tabletas alcanzaron una ganancia en peso de 10% se retiró aproximadamente la mitad de estas y se continuó con la aspersion hasta que las tabletas restantes obtuvieran una ganancia en peso de 12%.

#### 7.2.10 Perforación con rayo láser

Las pruebas de perforación láser se realizaron a las tabletas previamente recubiertas con un 10% y 12% de ganancia en peso, utilizando un equipo Ben box. Para el diámetro de la perforación se propuso trabajar con 500 µm de longitud y para determinar la profundidad de perforación se realizó un diseño de experimentos 3<sup>2</sup> teniendo como variables la intensidad del láser y tiempo de exposición bajo el láser, las cuales se manejaron a tres niveles de trabajo (bajo, medio y alto), utilizado el software Design Expert versión 11 se realizó una matriz de diseño (tabla 10), de la cual se realizaron 3 réplicas aleatorizadas de cada secuencia con la finalidad de evaluar el efecto de estos factores en la profundidad de perforación.

Posteriormente utilizando un microscopio Dino lite AM4815ZT calibrado, se midió el diámetro de los orificios obtenidos y se realizaron cortes transversales a las tabletas perforadas para medir la profundidad de la perforación y el espesor de la membrana de recubrimiento.

**Tabla 10 Matriz de diseño experimental para la perforación laser**

<b>Secuencia</b>	<b>Factor 1 A: Intensidad (V)</b>	<b>Factor 2 B: Tiempo (ms)</b>	<b>Respuesta Profundidad (µm)</b>
1	5	1	
2	5	10	
3	5	20	
4	45	1	
5	45	10	
6	45	20	
7	90	1	
8	90	10	
9	90	20	

#### 7.2.11 Validación del método analítico para cuantificación de GPZ

Se realizó siguiendo las indicaciones de la guía del colegio nacional de QFB (CNQFB, 2002), por lo que en función de la aplicación analítica del método se determinaron los siguientes parámetros de desempeño:

**Adecuabilidad del sistema:** Para el desarrollo de esta prueba se prepararon soluciones que representan el 100% de GPZ (11µg/ml), por sextuplicado y se realizaron lecturas a una longitud de onda de 276nm utilizando un espectrofotómetro UV-vis Cary 50.

**Especificidad del método:** Para establecer posibles interferencias en el análisis, se analizaron placebos de los comprimidos, así como estándares de glipizida y placebos cargados, usando una concentración de 11µg/ml de GPZ, se realizó un barrido entre 300 y 200 nm utilizando un espectrofotómetro UV-vis Cary 50.

**Linealidad del sistema:** Se prepararon cinco niveles de concentración de GPZ (1.1 µg/ml, 6.0 µg/ml, 11.0 µg/ml, 16. µg/ml y 21 µg/ml) por pesadas independientes, cada uno por triplicado, se realizaron lecturas a una longitud de onda de 276nm utilizando un espectrofotómetro UV-vis Cary 50.



Exactitud y repetibilidad del método: Para evaluar estos parámetros se prepararon soluciones correspondientes al 100% de concentración, pesando aproximadamente  $11.4 \mu\text{g} \pm 0.1$  de GPZ.

Precisión intermedia: Se prepararon muestras por triplicado de GPZ correspondientes al 100%, en dos días diferentes por dos analistas diferentes, los cuales ocuparon el mismo material, equipo y reactivo para la realización de la prueba.

Linealidad del método: Se seleccionaron dos niveles superior e inferior de la concentración de GPZ ( $4.0 \mu\text{g/ml}$ ,  $11.0 \mu\text{g/ml}$  y  $14.0 \mu\text{g/ml}$ ), posteriormente se prepararon placebos adicionados por triplicado de cada nivel seleccionado, se realizaron lecturas a una longitud de onda de  $276\text{nm}$  utilizando un espectrofotómetro UV-vis Cary 50.

#### 7.2.12 Perfiles de liberación de GPZ

Las pruebas de liberación se realizaron utilizando el aparato 2 de la FEUM, en un disolutor de la marca Hanson Research. La velocidad de agitación se manejó a 50 rpm y una temperatura de  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ . El volumen del medio de simulación de las condiciones intestinales (FIS s/pancreatina) fue de 900 mL. Se utilizaron 3 tabletas perforadas por formulación las cuales se colocaron dentro de *sinkers* para evitar que se movieran dentro del vaso. Cada ensayo se realizó por 24 horas, en las que se tomaron muestras de 5 mL con reposición de volumen, cada hora durante las primeras 12 horas y posteriormente hasta las 24 horas. Cada muestra se analizó utilizando un espectrofotómetro Uv-vis a 265 nm. Los datos obtenidos se evaluaron utilizando una curva de concentración preparada con un estándar secundario de la marca Sigma Aldrich, para determinar la concentración de glipizida presente en cada muestra.

Posteriormente se realizó el análisis de los resultados utilizando el complemento de Excel DDSolver para los modelos matemáticos de Orden cero, Primer orden, Higuchi y Korsmeyer-Peppas, para determinar cuál describe mejor el proceso de liberación.

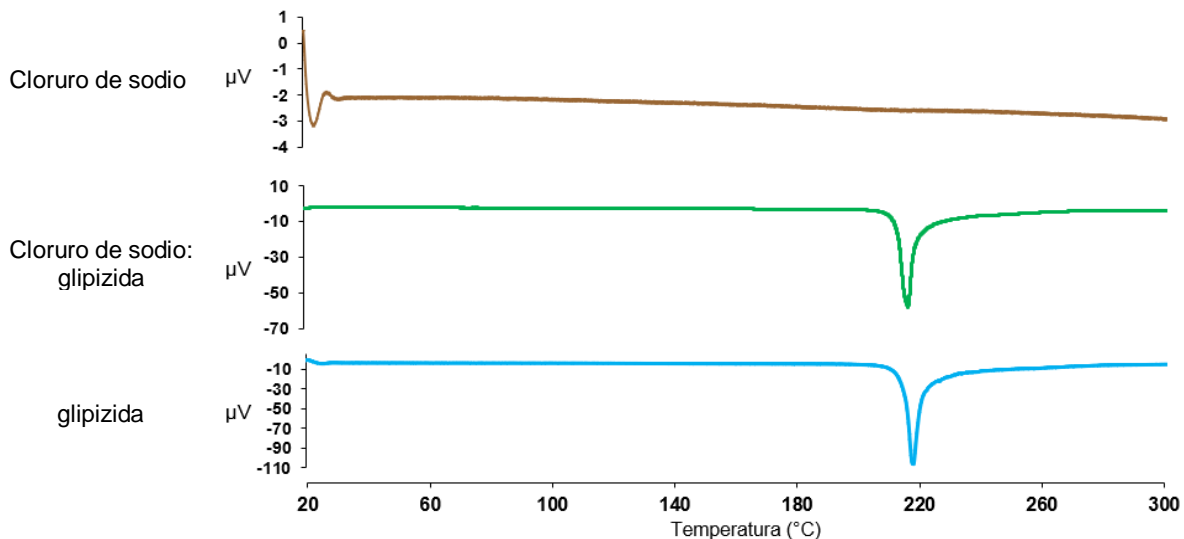
## 8 RESULTADOS Y DISCUSIONES

### 8.1.1 Compatibilidad entre Glipizida: excipiente

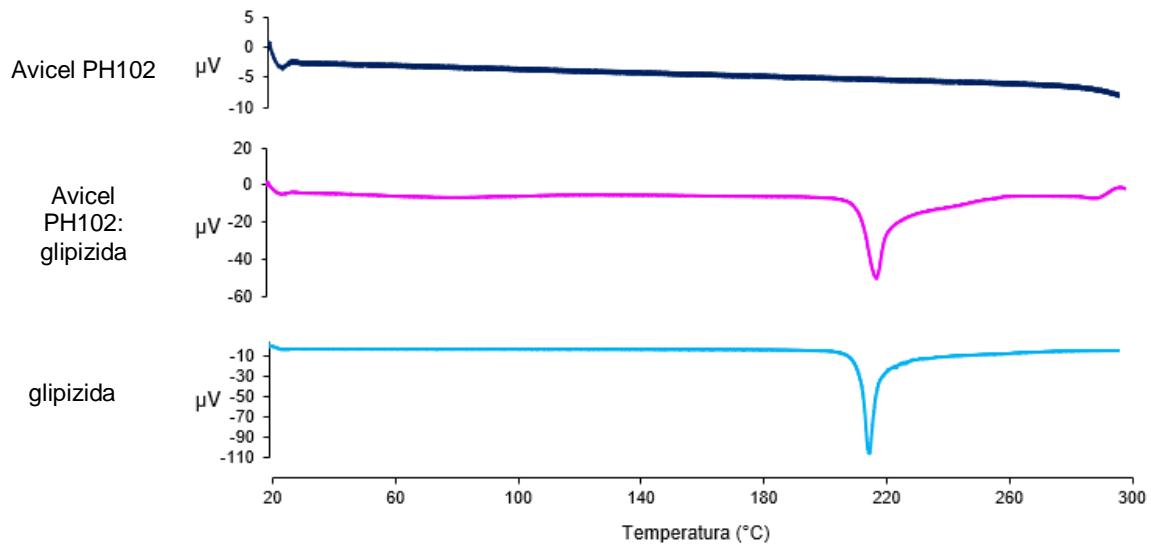
Se usó la técnica de DSC para identificar posibles incompatibilidades de la glipizida con los diversos excipientes elegidos para la formulación de comprimidos osmóticos. De la figura 15 a la 19 se muestran los termogramas obtenidos individualmente de GPZ, los excipientes, así como su correspondiente mezcla en relación 1:1.

El análisis por DSC de la muestra correspondiente al PA mostró la existencia de un pico endotérmico a 219 °C característico de GPZ, la cual se ocupó como referencia para todos los análisis posteriores ya que no se observó aparición de ningún otro evento térmico.

Los termogramas de la figura 14 corresponde al análisis de cloruro de sodio (NaCl), debido a que es un compuesto que alcanza su punto de fusión a los 807 °C, por lo tanto, no se espera encontrar eventos térmicos en el rango de los 20 °C a los 300 °C, por otra parte, la endoterma correspondiente a la GPZ se aprecia fácilmente en la mezcla con NaCl, por lo cual se determina que son compatibles, situación que de acuerdo con la figura 15 correspondiente a Avicel PH 102 se repite por lo cual se establece el mismo resultado.

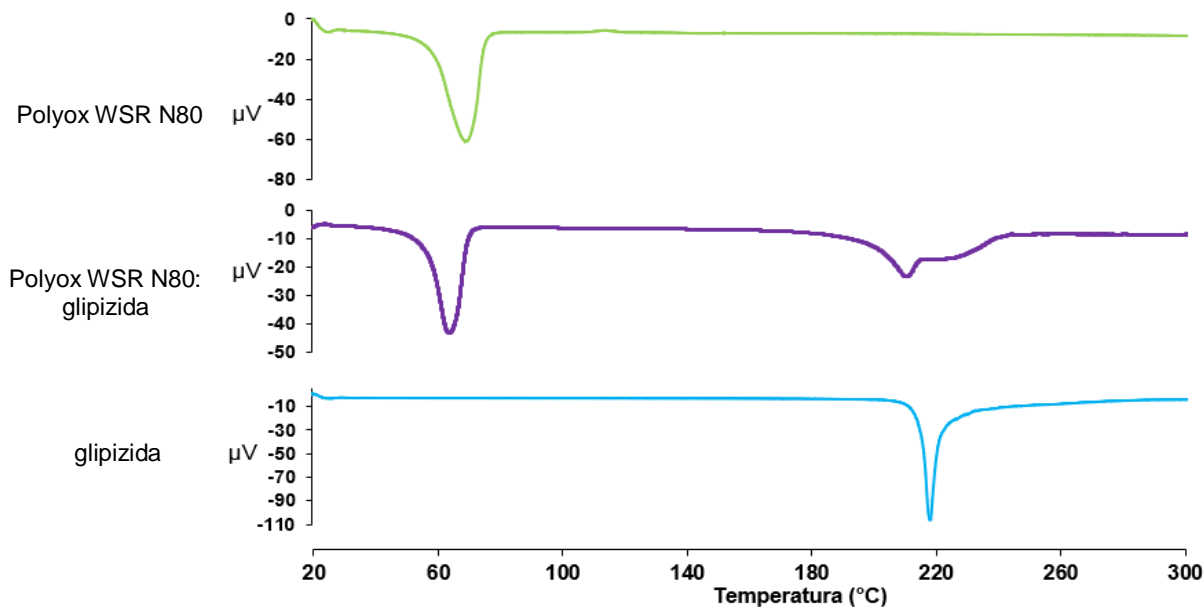


**Figura 14** Termogramas obtenidos de GPZ, NaCl y GPZ-NaCl para evaluar la compatibilidad fármaco excipiente en la formulación de comprimidos osmóticos

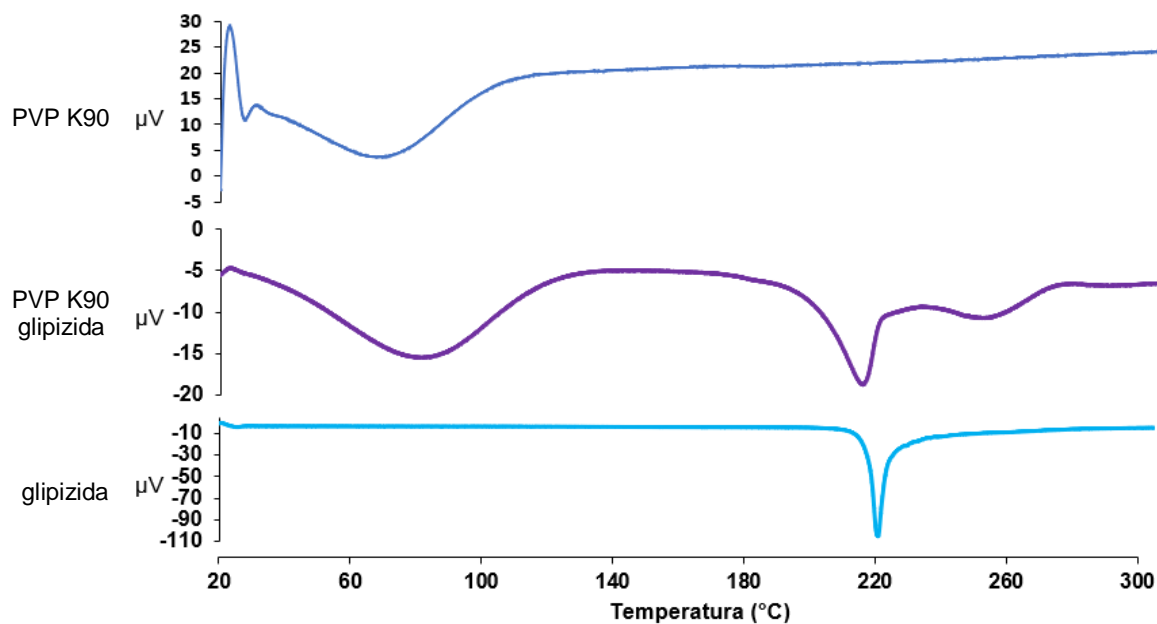


**Figura 15 Termogramas obtenidos de glipizida, Avicel PH 102 y glipizida-Avicel PH 102 para evaluar la compatibilidad fármaco excipiente en la formulación de comprimidos osmóticos**

En la figura 16 y 17 se observan los termogramas correspondientes a POLYOX™ WSR N-80 y PVP K90 respectivamente, en los cuales se puede apreciar que en el análisis individual aparece una endoterma cercana a los 60°C, mientras que en el termograma correspondiente a la mezcla se observa que la GPZ presenta una disminución en su señal, sin embargo esto corresponde a lo reportado por (Verna & Garg, 2005) quien menciona que los picos de las muestras individuales son característicos de POLYOX™ WSR N-80 y PVP K90 mientras que en las mezclas, la diferencia de la señal puede ser ocasionado por una interacción fármaco-excipiente que aunando a una menor cantidad de muestra reduce la intensidad del pico de GPZ, sin embargo, dado que la endoterma correspondiente al PA sigue presente se considera que son compatibles.



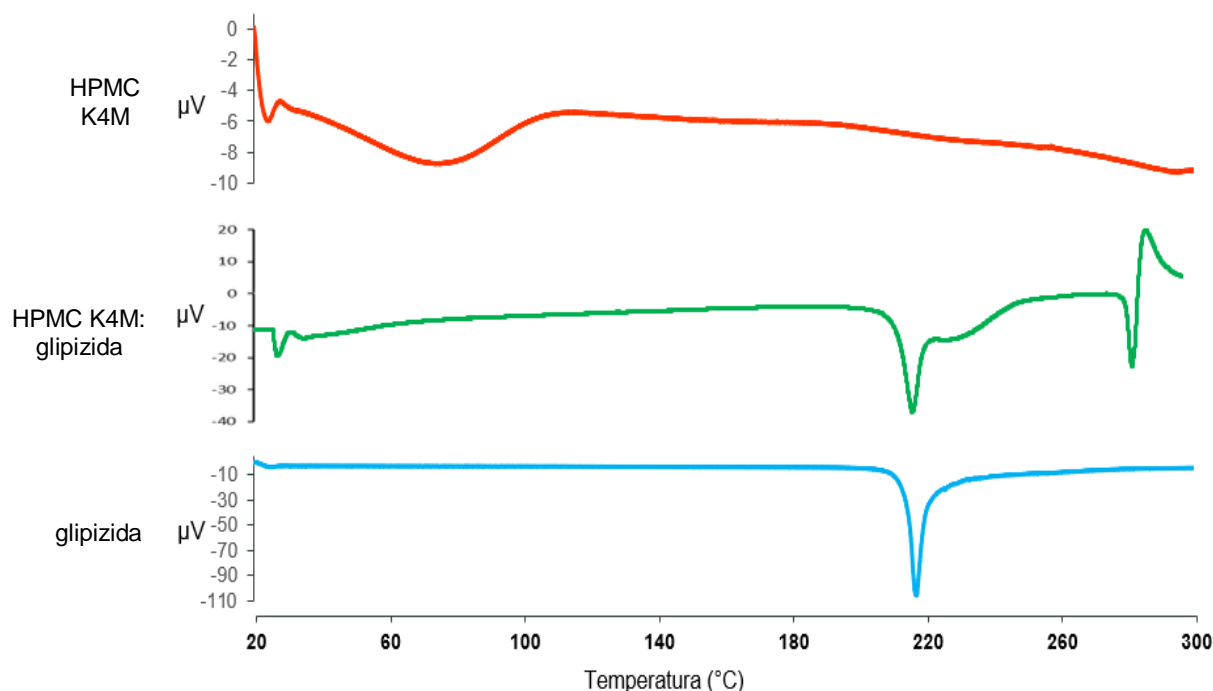
**Figura 16** Termogramas obtenidos de glipizida, POLYOX™ WSR N-80 y glipizida - POLYOX™ WSR N-80 para evaluar la compatibilidad fármaco excipiente en la formulación de comprimidos osmóticos



**Figura 17** Termogramas obtenidos de glipizida, PVP K90 y glipizida-PVP K90 para evaluar la compatibilidad fármaco excipiente en la formulación de comprimidos osmóticos

En la figura 18 correspondiente al análisis de HPMC K4M, se observa un pico endotérmico a los 65°C en la muestra individual, sin embargo debido a la diferencia

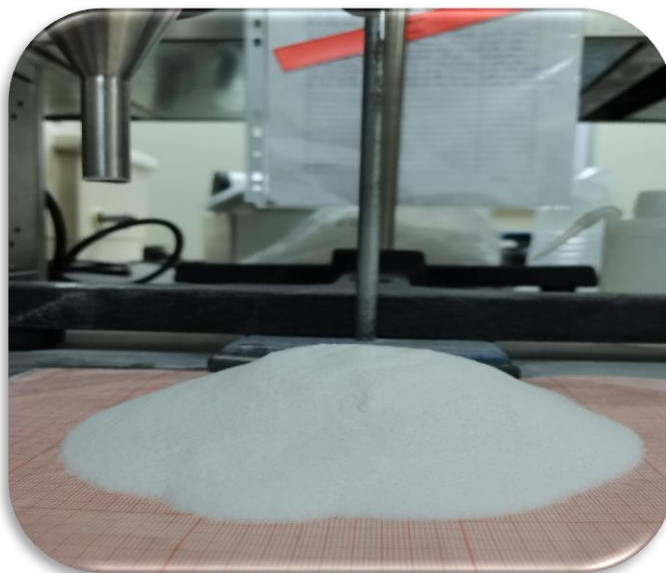
de escalas este pico no se aprecia en el termograma correspondiente a la mezcla, además se puede resaltar la presencia de un evento térmico cerca de los 280 °C el cual puede corresponder a un evento de combustión; sin embargo para descartar que sea una incompatibilidad serían necesarias pruebas adicionales, no obstante el punto de mayor interés en este termograma es que se puede apreciar el pico correspondiente a GPZ.



**Figura 18 Termogramas obtenidos de glipizida, HPMC K4M y glipizida-HPMC K4M para evaluar la compatibilidad fármaco excipiente en la formulación de comprimidos osmóticos**

### 8.1.2 Determinación de la velocidad de flujo y el ángulo de reposo

Como se muestra en la figura 19, se evaluaron las propiedades de flujo de cada excipiente elegido para la formulación de comprimidos osmóticos, así como las características de las mezclas propuestas para cada formulación.



**Figura 19 Prueba de ángulo de reposo a la muestra de POLYOX™ WSR N-80**

Las pruebas de velocidad de flujo y ángulo de reposo se realizaron por triplicado, en la tabla 11 se muestran los resultados promedio de cada excipiente, como se puede apreciar POLYOX™ WSR N-80y PVP K90 presentan propiedades excelentes, mientras que Avicel PH102 presenta propiedades buenas, sin embargo, en el caso de las HPMC no se pudo determinar la velocidad de flujo ya que estos materiales tienden a aglomerarse, por lo que presentó un flujo forzado, esto quiere decir que en ambos casos se requirió un estímulo mecánico para que el polvo pudiera caer, sin embargo es un resultado que concuerda con la morfología amorfa de las partículas de HPMC.

**Tabla 11 Resultados obtenidos en las pruebas de ángulo de reposos y velocidad de flujo para los excipientes individuales**

Excipiente	Ángulo de reposo	Capacidad del flujo	Velocidad de flujo
POLYOX™ WSR N-80	24.00	Excelente	44.69
Avicel PH102	30.30	Buena	27.84
PVP K90	26.70	Excelente	39.52
HPMC K4M	38.05	*	*
HPMC K100M	38.69	*	*

\*Flujo forzado

Como se mencionó anteriormente los comprimidos bicompartimentales están conformados por una capa de fármaco y una capa de empuje, las cuales tienen una composición diferente por lo tanto se evaluaron las propiedades de flujo por separado, en la tabla 12 y 13 se presentan los resultados obtenidos los cuales fueron identificados con el componente diferente en cada caso.

**Tabla 12 Resultados obtenidos en las pruebas de ángulo de reposos y velocidad de flujo para las mezclas correspondientes a la capa de fármaco**

Capa de Fármaco	Ángulo de reposo	Propiedad del flujo	Velocidad de flujo
POLYOX™ WSR N-80 35%	35.60	Buena	22.89
POLYOX™ WSR N-80 70%	32.05	Buena	18.79
PVP K90 35%	37.66	*	*
PVP K90 70%	38.43	*	*

\*Flujo forzado

**Tabla 13 Resultados obtenidos en las pruebas de ángulo de reposos y velocidad de flujo para las mezclas correspondientes a la capa de empuje**

Capa de empuje	Ángulo de reposo	Propiedad del flujo	Velocidad de flujo
NaCl 10%	33.03	Buena	18.26
NaCl 30%	32.87	Buena	20.95

De acuerdo con la FEUM, las formulaciones de la capa de fármaco elaboradas con POLYOX™ WSR N-80 presentan una velocidad de flujo buena para ser utilizadas en la fabricación de tabletas por compresión directa al igual que las mezclas de la capa de empuje, por otro lado a las formulaciones con PVP K90 no se les pudo determinar esta propiedad debido a que presentaron un flujo forzado, sin embargo el problema se podría solucionar añadiendo un agente deslizando, por lo cual se determina continuar con el proceso.

### 8.1.3 Densidad aparente y densidad compactada de polvos

Los resultados de las pruebas de densidad (tabla 14) mostraron que en el caso de la capa de fármaco las formulaciones con POLYOX™ WSR N-80 tienen una densidad ligeramente superior a las mezclas con PVP K90, en el caso de las mezclas correspondientes a la capa de empuje las formulaciones con Avicel PH 102

presentan una mayor densidad, estos datos permitirán calcular el índice de Hausner y el índice de compresibilidad.

**Tabla 14 Propiedades de flujo de las formulaciones para capa de fármaco y capa de empuje de acuerdo con los resultados obtenidos por Índice de Hausner e Índice de Carr**

<b>C. de Fármaco</b>	<b>Densidad aparente</b>	<b>Densidad compactada</b>	<b>Compresibilidad</b>	<b>Fluidez</b>	<b>I. Hausner</b>
F1 y F3 N80 35%	0.41	0.54	24.68	Aceptable	1.33
F2 y F4 N80 70%	0.44	0.59	24.99	Aceptable	1.33
F5 y F7 K90 35%	0.38	0.50	22.88	Aceptable	1.30
F6 y F8 K90 70%	0.41	0.53	22.77	Aceptable	1.29
<b>C. de empuje</b>	<b>Densidad aparente</b>	<b>Densidad compactada</b>	<b>Compresibilidad</b>	<b>Fluidez</b>	<b>I. Hausner</b>
F1, F2, F5, F6 NaCl 10%	0.36	0.50	26.84	Pobre	1.37
F3, F4, F7, F8 NaCl 30%	0.43	0.60	28.72	Pobre	1.40

#### 8.1.4 Determinación de Índice de Hausner e índice compresibilidad

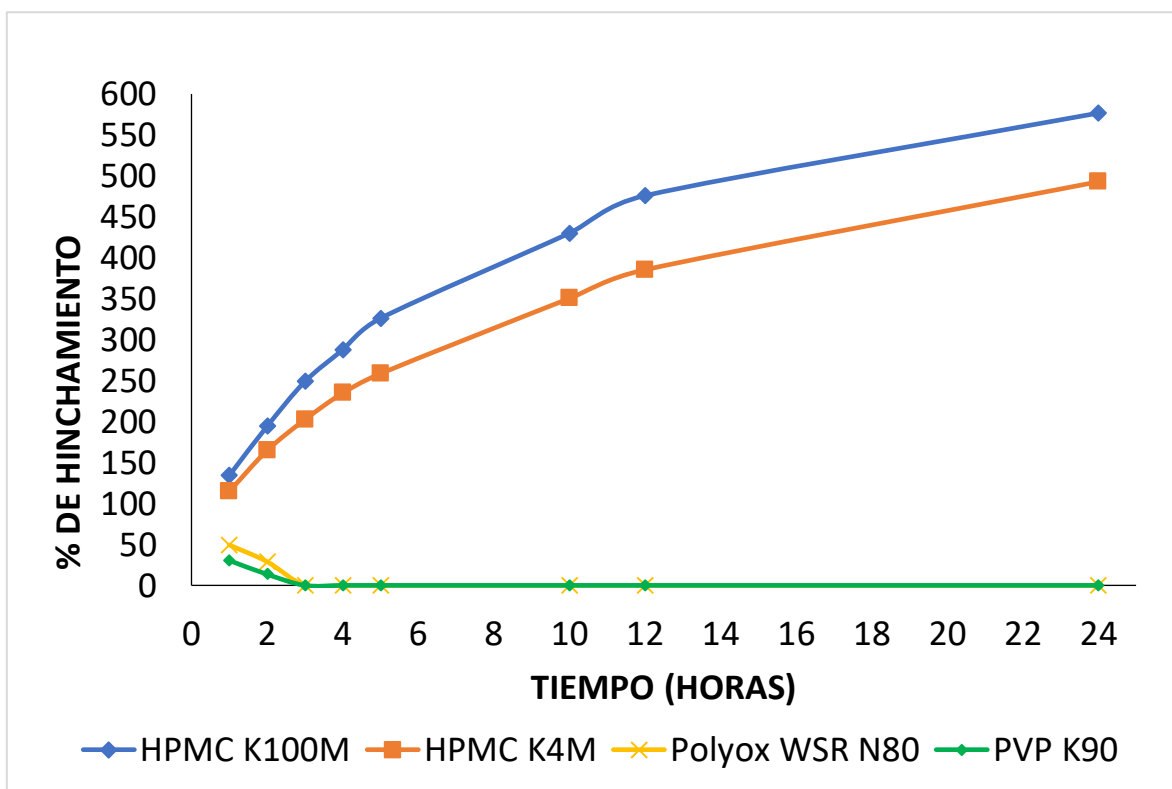
El resultado de índice de compresibilidad e índice de Hausner se obtuvo a partir de los resultados de la prueba de densidades aparente y densidad compactada. Los valores del índice de compresibilidad (IC) e índice de Hausner (IH) obtenidos se muestran en la tabla 14. El índice de compresibilidad para la capa de fármaco se considera aceptable en todos los casos mientras que en el caso de la capa de empuje se obtuvo una fluidez pobre de acuerdo con la FEUM, sin embargo, se considera que no representa inconveniente para fabricación por compresión directa en cuyo caso de ser necesario se podría mejorarse la fluidez con la adición de un deslizante como aerosil.

#### 8.1.5 Porcentaje de hinchamiento de polímeros

Una de las características principales de los sistemas osmóticos bicompartimentales es que a la expansión de los polímeros presentes en la capa de fármaco y en la de empuje influyen en la liberación del principio activo, por lo cual



la selección adecuada de estos polímeros es primordial para la formulación ya que una elección incorrecta podría generar una presión excesiva o insuficiente lo cual afectaría directamente la liberación. En la figura 20 se muestran los polímeros evaluados y el porcentaje de hinchamiento que presentaron durante 24 horas.



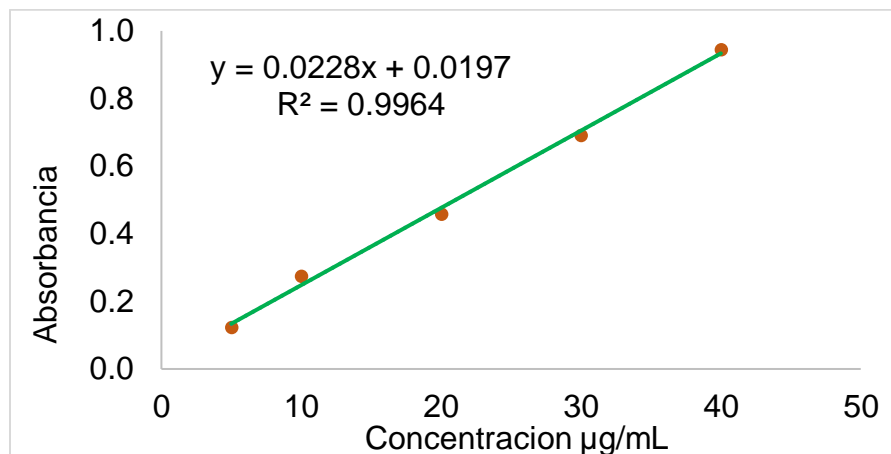
**Figura 20 Resultados del % de hinchamiento de los polímeros HPMC K100M, HPMC K4M, POLYOX WSR N80 y PVP K90, en un periodo de 24 horas**

Como se puede apreciar la HPMC K100M muestra un aumento de 5 veces su peso inicial, por lo cual la se vuelve una opción adecuada para ser incluida dentro de la capa de empuje, por otro lado, la HPMC K4M presenta un hinchamiento menor; sin embargo, este resultado no se considera desfavorable ya que se puede adicionar en la capa del fármaco para generar una fuerza de oposición y evitar una interdifusión del principio activo. En el caso del POLYOX™ WSR N-80 y PVP K90, se observa que después de la primera hora de análisis, comienzan a disolverse, característica que se considera adecuada ya que se espera que formen una

suspensión que permita liberar el principio activo, lo que los hace ideales para ser incorporados en la capa del fármaco.

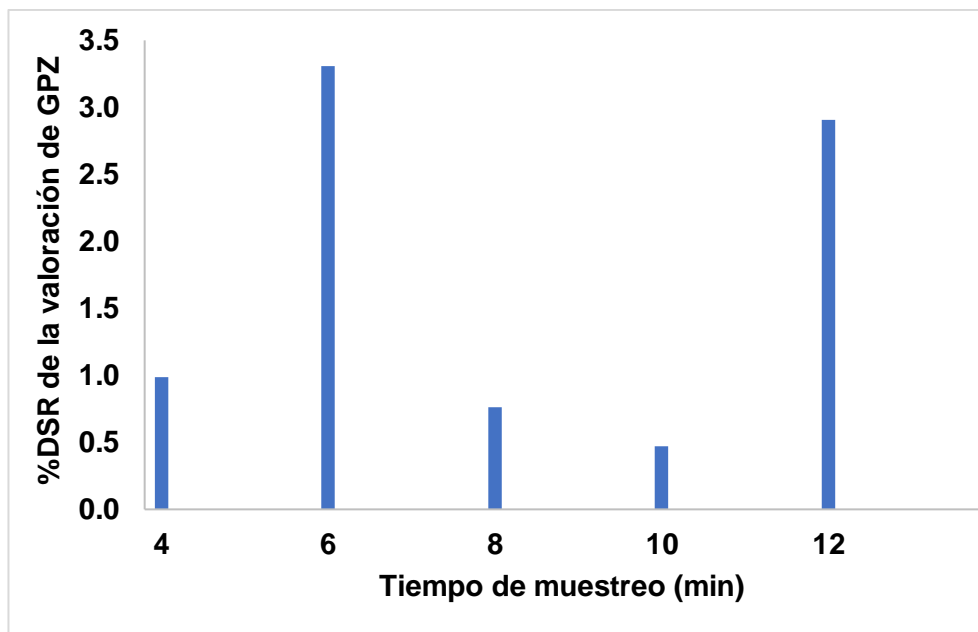
#### 8.1.6 Tiempo óptimo de mezclado

La evaluación del proceso de mezclado se realizó mediante espectrometría UV vis utilizando una curva de calibración con un estándar secundario de glipizida, la cual se muestra en la figura 21.



**Figura 21** Curva de calibración por espectrofotometría UV-vis para evaluar la concentración de GPZ en mezclas de las formulaciones de SOB

En la figura 22 se observan los % de desviación estándar relativa (DSR) obtenidos en la cuantificación de GPZ en los diferentes tiempos de muestreo, con lo cual se determinó que el tiempo óptimo de mezclado es a los 10 minutos ya que es el tiempo en el que se presenta una menor DSR lo que significa que a este tiempo se obtienen datos más precisos y por consecuencia se asume que la mezcla es más homogénea.



**Figura 22** Desviación estándar relativa de la valoración GPZ obtenida en diferentes tiempos del proceso de mezclado manual

#### 8.1.7 Elaboración y control de calidad de los núcleos osmóticos

El peso promedio de 30 comprimidos de cada formulación se muestra en la tabla 14, en donde cabe resaltar que ninguno tiene una diferencia mayor al 3% de peso, por lo que se establece que el proceso de fabricación fue realizado exitosamente.

Por otro lado, la resistencia a la ruptura de las tabletas no es considerada como una característica biofarmacéutica, sino más bien una característica de resistencia mecánica, sin embargo, en el caso de los sistemas osmóticos tiene una relevancia mayor, ya que la fuerza de compactación influye en la porosidad del núcleo lo que a su vez afectaría la permeación del agua, por lo tanto se estableció una dureza objetivo <18 Kgf ya que se ha reportado que durezas superiores presentan menor liberación del principio activo, en la tabla 15 también se aprecian los resultados obtenidos en cada formulación, en donde cabe destacar que todas las formulaciones cumplieron con las características establecidas.

En el caso de la prueba de friabilidad se comprobó que los comprimidos analizados de cada formulación cumplieron con el límite <1 % establecido en la FEUM, las primeras 4 formulaciones tienen como base la utilización de POLYOX™ WSR N-80, mientras que las 4 siguientes tienen PVP K90, a pesar de que ambas cumplen con

la especificación se puede apreciar que las formulaciones 1,2,3 y 4 tienen una menor pérdida comparadas contra la 5,6,7 y 8. En este punto es importante recalcar que no solamente se esperaba que cumplieran con la prueba de friabilidad ya que en el caso particular de SOB también es muy importante que las capas de fármaco y de empuje no se separen para asegurar que pueden resistir un proceso de recubrimiento posterior, lo cual se cumplió satisfactoriamente.

Por lo tanto, se establece, que todas las formulaciones cumplen con las especificaciones tecnológicas previstas, destacándose las propiedades de resistencia mecánica por los valores muy bajos obtenidos.

**Tabla 15 Parámetros de calidad evaluados a los núcleos de cada una de las formulaciones propuestas para SOB**

Formulación	Peso tableta (mg)	Grosor (mm)	Diámetro (mm)	Dureza (Kgf)	% Pérdida de peso *
F1	292.02	4.62	9.10	15.41	0.02
F2	297.28	4.64	9.06	15.68	0.04
F3	296.74	4.57	9.14	13.34	0.08
F4	296.91	4.64	9.11	13.50	0.06
F5	299.54	4.65	9.12	16.23	0.13
F6	299.68	4.82	9.12	15.73	0.10
F7	299.67	4.56	9.13	14.37	0.12
F8	298.60	4.66	9.15	14.81	0.12

\* Friabilidad

#### 8.1.8 Uniformidad de contenido de Glipizida

De los comprimidos fabricados se tomaron 10 unidades por formulación para realizar la prueba de uniformidad de dosis, siguiendo la metodología de la FEUM, en la tabla 16 se resumen los resultados obtenidos en los cuales se puede apreciar que todas las formulaciones cumplen con las especificaciones establecidas, con resultados que oscilan entre el 90% y 110 %, además todas cumplen con el criterio establecido  $L1 < 15$ , por lo tanto, no fue necesaria la repetición de ninguna fórmula.

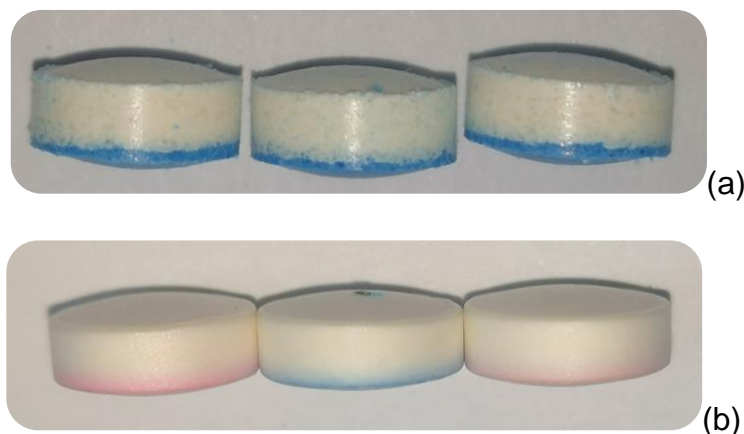
**Tabla 16 Concentraciones de GPZ obtenidas en la prueba de uniformidad de contenido por espectrofotometría UV-vis**

Formulación	Absorbancia	Concentración mg/mL	Concentración %	VA	L1<15
F1	0.464	0.020	98	12.1	Cumple
F2	0.49	0.021	103	7.7	Cumple
F3	0.48	0.020	101	7.6	Cumple
F4	0.477	0.020	101	6.8	Cumple
F5	0.454	0.019	94	14.0	Cumple
F6	0.451	0.019	95	14.8	Cumple
F7	0.452	0.019	95	11.5	Cumple
F8	0.469	0.020	99	9.5	Cumple

Esta prueba es importante ya que confirma que el mezclado realizado inicialmente fue correcto puesto que en los comprimidos de cada fórmula se puede encontrar una cantidad similar de principio activo. Además, brinda una idea de cuánto PA se esperaría cuantificar en la prueba de liberación.

#### 8.1.9 Recubrimiento pelicular de los comprimidos osmóticos

Durante el proceso de recubrimiento se muestrearon tabletas para medir el aumento en peso, cuando se alcanzó 10% de aumento, se retiró aproximadamente la mitad de las tabletas osmóticas, el tiempo total de este proceso fue de 1 hora 20 min, posteriormente se continuó con el proceso hasta alcanzar 12% de ganancia en peso, este proceso presentó un rendimiento del 98% y una eficiencia del 90%, en la figura 23 se muestran los comprimidos de las formulaciones antes y después del recubrimiento.



**Figura 23** Sistemas osmóticos antes (a) y después (b) del proceso de recubrimiento

#### 8.1.10 Validación del método analítico para cuantificación de GPZ

La validación se realizó mediante una serie de pruebas experimentales de acuerdo con las pruebas establecidas en la guía de validación de métodos analíticos del colegio nacional de QFB (CNQFB, 2002). Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 17.

**Tabla 17** Resultados de la validación del método para cuantificación de GPZ

Parámetro	Criterio de aceptación	Resultado
Adecuabilidad	CV: $\leq 2\%$	0.015 %
Linealidad del sistema	$R^2 \geq 0.98$	0.998
	IC (B <sub>1</sub> ) no debe incluir el cero	0.02372-0.02532
Límite de detección	$LD = \frac{3.3xDS}{m}$	0.001392 mg/ml
Límite de cuantificación	$LC = \frac{10xDS}{m}$	0.002014 mg/ml
Repetibilidad	CV: $\leq 3\%$	1.0785 %
Exactitud	IC ( $\mu$ ) debe incluir el 100%	100.690-98.436 %
Precisión intermedia	CV: $\leq 3\%$	2.5643 %
Linealidad del método	$R^2 \geq 0.98$	0.999
	IC (B <sub>1</sub> ) debe incluir la unidad	0.98 -1.01
	IC (B <sub>0</sub> ) debe incluir el cero	0.00025 a - 0.00006
	CV: $\leq 3\%$	0.7424 %

Los resultados muestran que en el intervalo de concentración comprendido entre 0.002 mg/mL a 0.014 mg/mL, se satisfacen las condiciones de linealidad del método analítico, ya que, se cumplen los requerimientos de un coeficiente de  $R^2$  mayor a 0.98, lo que indica correspondencia entre los valores obtenidos con la recta de ajuste y los obtenidos experimentalmente.

Los resultados correspondientes al análisis por sextuplicado de una concentración correspondiente al 100 % de GPZ, mostraron un coeficiente de variación menor al 2%, lo que permite afirmar que el método analizado cumple con los criterios establecidos de exactitud y repetibilidad.

Los resultados correspondientes a la reproducibilidad del sistema obtenido por dos analistas en dos días diferentes, aplicando el mismo método de análisis y en iguales condiciones de trabajo, arrojaron un CV de 2.56%, por lo que se establece que los resultados posteriores obtenidos mediante este método de análisis serán confiables.

El registro completo de los datos se encuentra en el Anexo 2.

#### 8.1.11 Perforación láser del orificio de liberación en los comprimidos osmóticos

Los resultados obtenidos mediante la matriz experimental se muestran en la tabla 18.

**Tabla 18 Matriz experimental de la perforación laser**

Secuencia	Factor 1 A: Intensidad (V)	Factor 2 B: Tiempo (ms)	Respuesta Profundidad $\mu\text{m}$
1	45	1	783.6
2	90	1	1215.2
3	5	10	0
4	5	1	0
5	45	10	636.5
6	45	10	621.6
7	90	20	1373.95
8	5	20	0
9	90	20	1439
10	5	1	0
11	45	10	659.4
12	5	10	0
13	5	20	0
14	90	1	1228.2
15	45	20	792.8
16	90	10	1259.5

Secuencia	Factor 1 A: Intensidad (V)	Factor 2 B: Tiempo (ms)	Respuesta Profundidad $\mu\text{m}$
17	5	1	0
18	45	20	752.6
19	90	10	1233.5
20	45	1	737
21	45	1	754.8
22	45	20	770.5
23	5	10	0
24	90	20	1346.9
25	90	10	1164.5
26	90	1	1214
27	5	20	0

Utilizando el software Design Expert se hizo un cálculo de regresión para ajustar los modelos polinómicos a las respuestas obtenidas y generó estadísticas como valores p, falta de ajuste y valores R-cuadrado para comparar los modelos. El resumen de estos ajustes se muestra en la tabla 19 en donde se puede apreciar que el modelo estadísticamente significativo es el modelo cuadrático.

**Tabla 19 Resumen de ajuste para elección del modelo de análisis**

Modelo	Valor de p secuencial	Valor de p de falta de ajuste	R <sup>2</sup> Ajustada	R <sup>2</sup> Predicha
Lineal	<0.0001	<0.0001	<0.9748	<0.9709
2FI	0.0776	<0.0001	0.9771	0.9743
<b>Cuadrático</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.0004</b>	<b>0.9947</b>	<b>0.9931</b>
Cúbico	0.0338	0.001	0.9959	0.9941

Posteriormente se prosigió con la realización de un ANOVA utilizando el modelo seleccionado, los resultados se muestran en la tabla 20.



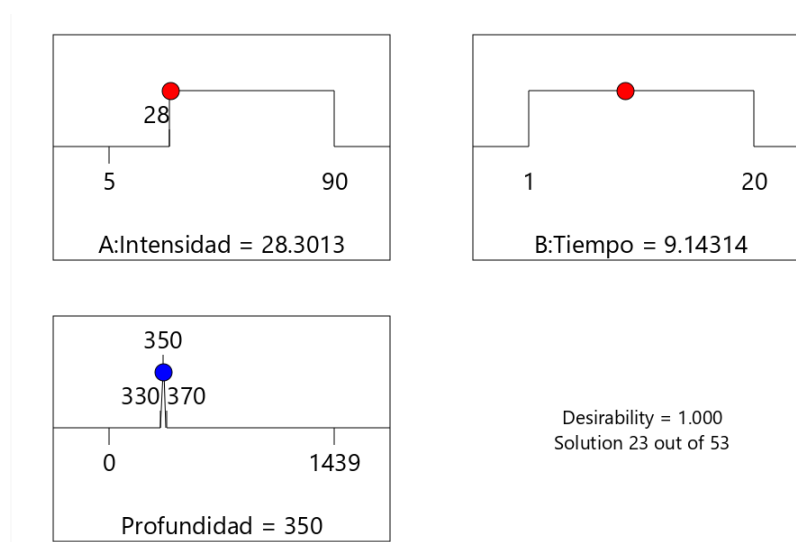
**Tabla 20 Resultados del análisis ANOVA para el modelo cuadrático**

	Suma de cuadrados	df	Cuadrado medio	Valor F	Valor p	
Modelo	7.43E+06	5	1.85E+06	972.26	<0.0001	Significativo
A- intensidad	1.22E+06	1	1.22E+06	798.6	<0.0001	
B- Tiempo	35464.83	1	35464.83	23.21	<0.0001	
AB	22415.54	1	22415.54	14.67	0.0010	
A <sup>2</sup>	90983.83	1	90983.83	59.55	<0.0001	
B <sup>2</sup>	27989.62	1	27989.62	18.32	0.0003	
Falta de ajuste	17179	3	5726.40	3.12	0.0517	No significativo

El valor de 972.26 correspondiente al valor F implica que el modelo es significativo esto quiere decir que solo hay una probabilidad del 0.01 % de que se obtenga un valor F tan grande debido al ruido.

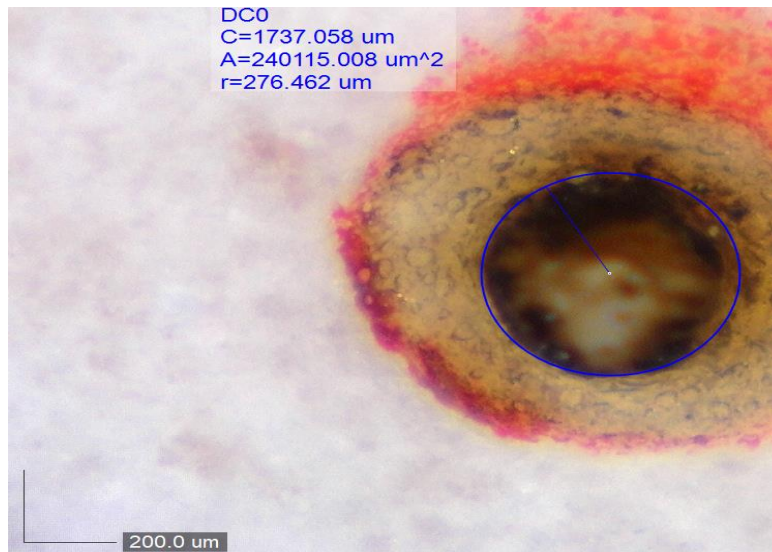
Los valores P inferiores a 0.05 indican que los términos A, B, AB, A<sup>2</sup>, B<sup>2</sup> del modelo son significativos.

Teniendo en cuenta esto y utilizando el mismo software se prosiguió a realizar una optimización de las condiciones de trabajo, de acuerdo con lo cual, utilizando una intensidad de 28.3 V y un tiempo de exposición de 9.14 ms se obtiene una profundidad de perforación teórica de 350  $\mu\text{m}$  (figura 24).



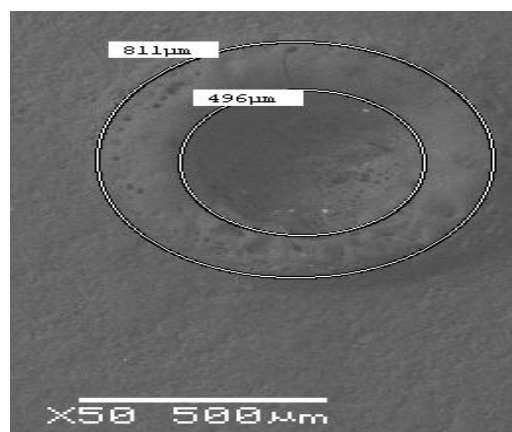
**Figura 24 Optimización de las condiciones de trabajo en el proceso de perforación**

Utilizando las condiciones obtenidas en el diseño de experimentos se prosiguió a perforar las tabletas osmóticas utilizando el equipo Benbox, el diámetro del orificio obtenido se midió utilizando el microscopio Dino Lite (previamente calibrado) como se muestra en la figura 25.



**Figura 25 Diámetro obtenido mediante perforación con rayo láser en la formulación con PVP K90 al 35%**

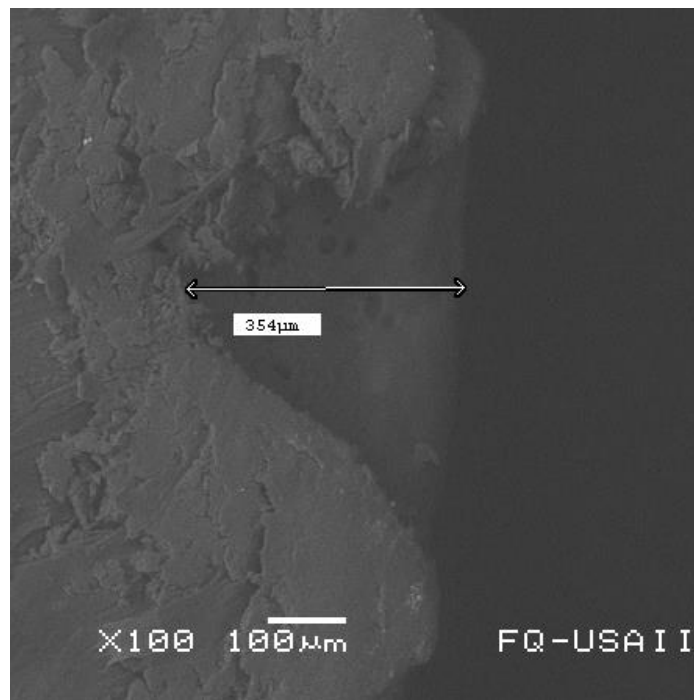
Para corroborar que las dimensiones del diámetro del orificio fueran ideales se midió con un microscopio electrónico de barrido (MEB) figura 26 para comparar las mediciones con las obtenidas con el microscopio Dino lite. Es importante resaltar que el MEB muestra una diferencia de únicamente 4  $\mu\text{m}$  entre el diámetro teórico de 500  $\mu\text{m}$  y el real de 496  $\mu\text{m}$ .



**Figura 26 Perforación laser a formulación PVP K90 35% vista por MEB**

De acuerdo con la comparación no existe una diferencia relevante entre las mediciones del equipo Dino lite y el análisis por MEB, por lo que se establece que el equipo dino lite es confiable para realizar este tipo de mediciones y se corrobora que los resultados obtenidos son adecuados para sistemas osmóticos ya que el diámetro de 500  $\mu\text{m}$  se encuentra entre el intervalo manejado por Farooqi y colaboradores, quienes para un sistema osmótico de liberación de metoclopramida variaron los orificios de liberación desde 200  $\mu\text{m}$  hasta 800  $\mu\text{m}$  teniendo el mejor resultado a 600  $\mu\text{m}$  (Farooqi *et al*, 2020).

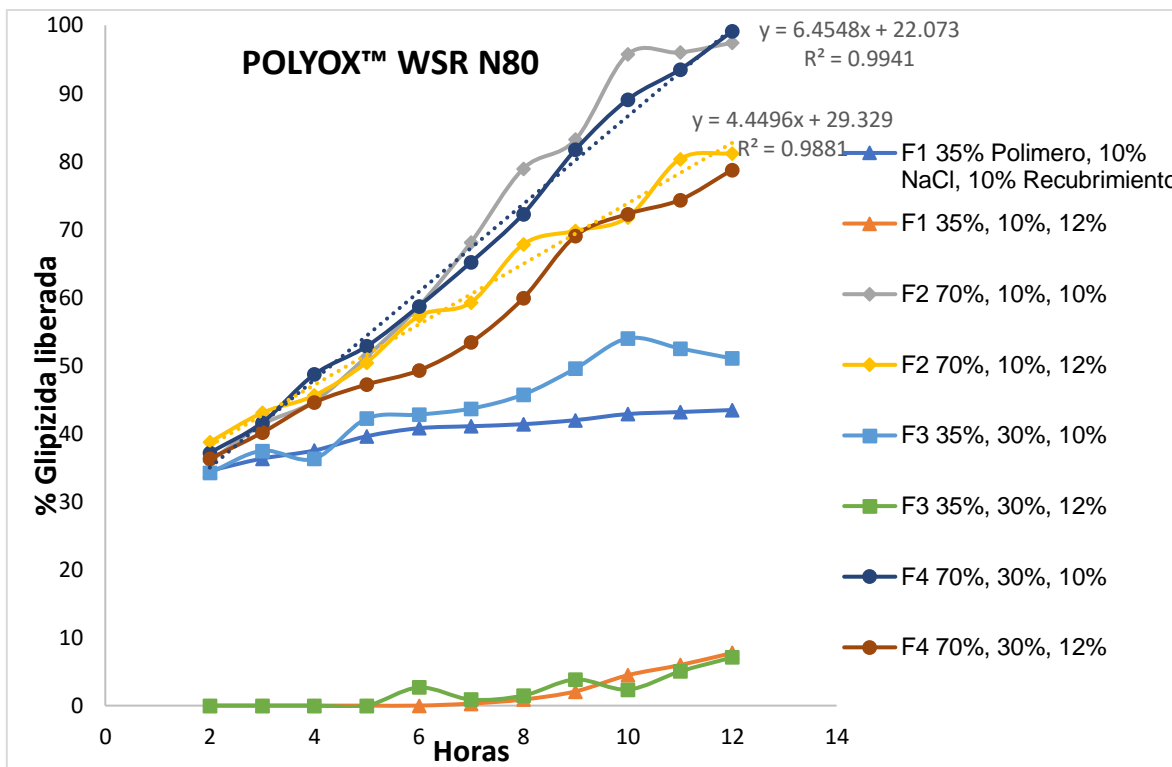
Posteriormente se realizó un corte transversal a un comprimido para medir la longitud de la perforación. La ventaja de utilizar rayo láser es que puede perforar la membrana de una manera más precisa comparado con la utilización de un taladro mecánico, el cual puede comprometer la integridad del principio activo, en este caso se buscó que la profundidad de perforación fuera la necesaria para superar la membrana semipermeable, la optimización previa indicó una profundidad teórica de perforación de 350  $\mu\text{m}$  mientras que, como se muestra en la figura 27 la profundidad de real fue de 354  $\mu\text{m}$ , únicamente 4  $\mu\text{m}$  de diferencia por lo que se establece que los resultados son congruentes con el diseño realizado y que este es confiable.



**Figura 27 Vista transversal de la perforación en un comprimido de la fórmula 4 con POLYOX WSR N80 al 70% vista por MEB**

#### 8.1.12 Perfiles de liberación de GPZ

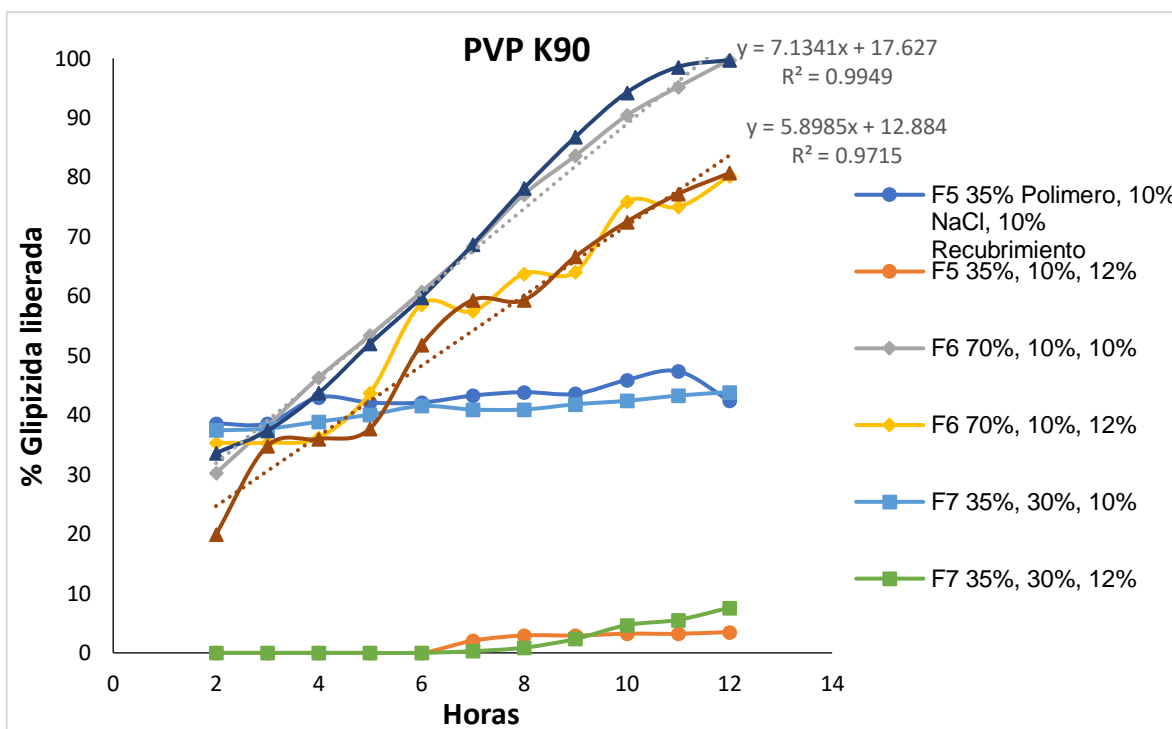
A diferencia del ensayo de disolución, en el que solo se evalúa la cantidad de fármaco liberado a un tiempo final, el perfil de disolución se construye analizando dicha liberación en múltiples tiempos a lo largo del ensayo, de modo que al final se define una curva que representa la forma en que ocurre la disolución durante todo el proceso, en el caso de las tabletas osmóticas elaboradas, presentan dos variaciones principales en sus formulaciones, en las primeras 4 se cambió la concentración de POLYOX™ WSR N-80 en la capa del fármaco mientras que en las 4 restantes se utilizó PVP K90 los perfiles obtenidos se presentan en las figuras 28 y 29, cabe mencionar que los resultados considerados inician a partir de la segunda hora de análisis ya que anterior a esto se considera tiempo de latencia ( $t_{lag}$ ) en el que inicia la permeación y la hidratación del sistema con el medio, además 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, por lo tanto este tiempo no se considera significativo; por otro lado a pesar de que el análisis duro 24 horas, solo se considera hasta las 12 horas ya que posteriormente se alcanza una etapa de agotamiento.



**Figura 28 Comparación de la liberación de formulaciones con POLYOX™ WSR N80 al 10% y 12% de ganancia en peso**

En el caso de las tabletas fabricadas con POLYOX™ WSR N80 se puede observar que a las 12 horas de análisis la formulación número 4 con ganancia en peso de 10% es la que presenta una mayor liberación con el 99.12 % del PA; mientras que esta misma formulación, pero con un recubrimiento de 12% en las mismas 12 horas sólo se liberó el 78.76% del PA, por lo que se establece que el aumento de 2% retrasa la permeabilidad de agua al interior de la tableta lo que afecta la humectabilidad de los polímeros de hinchamiento y al mismo tiempo retrasa la generación de presión osmótica y dificulta el empuje de la capa del fármaco disminuyendo de esta manera la liberación del principio activo (Líu & Xu, 2008).

Esto se puede confirmar con los resultados que presentaron las tabletas de PVP K90 ya que los comprimidos con 12% de recubrimiento presentaron un comportamiento similar.



**Figura 29 Comparación de la liberación formulaciones con PVP K90 con recubrimiento al 10 y 12% de ganancia en peso**

También se puede apreciar que a diferencia de las formulaciones 2, 4, 6 y 8 las formulaciones 1, 3, 5 y 7 con un recubrimiento de 10%, presentan una liberación apenas cercana al 50% a las mismas 12 horas de análisis, la diferencia más importante es que estas últimas contienen una menor cantidad del polímero (POLYOX™ WSR N80 y PVP K90) en la capa del fármaco, y que en su lugar contiene Avicel PH 102, la idea inicial era adicionar Avicel únicamente como excipiente de ajuste para poder obtener el mismo peso de la tableta, sin embargo como se puede notar, la concentración de Avicel PH 102 en su nivel más alto disminuye significativamente la liberación del principio activo. En cuanto a estas mismas formulaciones, pero con un recubrimiento del 12% se observó una concentración casi nula a las 12 horas, este es un resultado esperable dado que, los comprimidos de estas formulaciones se reventaron entre las 12 y las 24 horas del proceso por lo que el principio activo ya no fue liberado, este resultado es coherente ya que se describe al avicel como un excipiente insoluble en agua, y debido a que los polímeros presentes en la capa del fármaco son insuficientes para

generar una suspensión, se genera un efecto tapón, que la capa de empuje es incapaz de mover por lo que termina rompiendo la membrana de recubrimiento.

Considerando que las tabletas con recubrimiento de 10% de ganancia en peso presentaron liberaciones de casi el 100% del principio activo y el costo adicional de insumos y proceso que representa un recubrimiento extra, se descarta continuar con el análisis de las formulaciones con recubrimiento al 12%.

Además, los resultados de los perfiles concuerdan con la apariencia de las tabletas después de las 24 horas, mientras que los comprimidos que presentaron mayores porcentajes de liberación se aprecian vacíos y la membrana mantienen su forma (figura 30), en las que presentaron concentraciones bajas la capa del fármaco se puede apreciar visiblemente además de que se deformaron debido a la presión generada en el interior (figura 31).

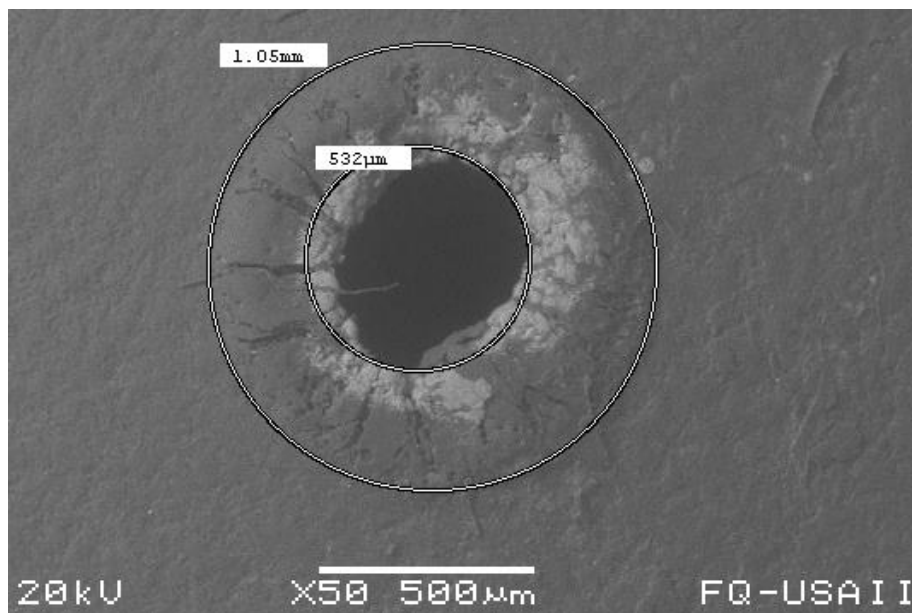


***Figura 30 Comprimido osmótico correspondiente a la F4 con POLYOX WSR N80 al 70%, posterior al análisis en disolutor Hanson Research***



***Figura 31 Comprimido osmótico correspondiente a la F1 con POLYOX WSR N80 al 35%, posterior al análisis en disolutor Hanson Research***

Posterior a las pruebas de liberación se analizaron las tabletas por MEB para confirmar que el diámetro de la perforación no se modificaba durante el proceso y evaluar si el diámetro del orificio influía en la baja liberación de la capa del fármaco, sin embargo, como se muestra en las figuras 32 el diámetro del orificio se mantiene, tanto en los casos que, si liberaron como en los que no, por lo que se descarta que el orificio sea factor en la poca liberación.



**Figura 32 Orificio después de liberación de la fórmula 4 con POLYOX™ WSR N80 al 70% vista por MEB**

Con el objetivo de explicar los posibles mecanismos de liberación de glipizida, se realizó un análisis cinético mediante la utilización de modelos matemáticos con ayuda del complemento DDsolver de Microsoft Excel®.

El transporte de fármaco dentro de los sistemas farmacéuticos y su liberación puede implicar múltiples pasos provocados por diferentes fenómenos físicos o químicos haciendo difícil obtener un modelo que describa de la manera correcta la liberación.

Como ya se mencionó los modelos más aplicados para describir el fenómeno de liberación en general son el modelo de orden cero, de primer orden, de Higuchi, Korsmeyer-Peppas.



En la tabla 19 se muestran los resultados del análisis de los modelos matemáticos aplicado a los comprimidos con POLYOX™ WSR N80 y un recubrimiento de 10% de ganancia en peso, mientras que en la tabla 20 los resultados correspondientes a los comprimidos con PVP K90.

**Tabla 21 Modelos cinéticos correspondientes a las formulaciones con POLYOX™ WSR N80 y 10% de ganancia en peso**

Modelo	F1 N80 35%; NaCl 10%				F2 N80 70%; NaCl 10%				F3 N80 35%; NaCl 30%				F4 N80 70%; NaCl 30%			
	R_adj	AIC	MSC	n	R_adj	AIC	MSC	n	R_adj	AIC	MSC	n	R_adj	AIC	MSC	n
Orden Cero	0.55	92.07	-0.54	NA	<b>0.95</b>	<b>86.93</b>	<b>2.33</b>	<b>NA</b>	0.70	90.36	0.03	NA	<b>0.95</b>	<b>84.43</b>	<b>2.49</b>	<b>NA</b>
Primer Orden	0.59	90.58	-0.43	NA	0.98	67.40	2.42	NA	0.75	87.73	0.23	NA	0.96	74.39	2.47	NA
Higuchi	0.66	88.09	-0.24	NA	0.96	81.99	2.71	NA	0.80	83.92	0.52	NA	0.99	34.70	3.14	NA
Korsmeyer Peppas	1.00	27.53	4.42	0.10	0.99	28.05	3.14	0.34	0.97	62.55	2.17	0.22	1.00	23.01	3.90	0.32

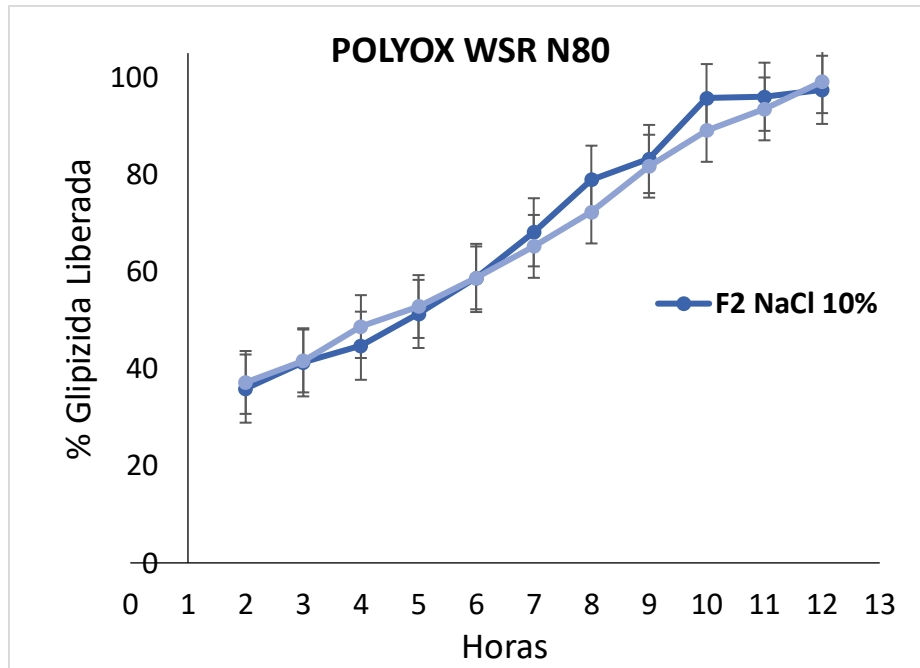
Debido a que los sistemas osmóticos son formas de dosificación controladas, teóricamente se espera que se ajusten al modelo de orden cero, de acuerdo con esto y tomando en cuenta el coeficiente de determinación ( $R^2_{ajustada}$ ) la formulación F6 y F8 elaboradas PVP K90 presentan un buen ajuste a este modelo con 0.98 y 0.97 respectivamente además de que estos resultados son superiores comparados contra los obtenidos en formulaciones F2 Y F4 que fueron las que presentaron resultados más altos en las tables elaboradas con POLYOX WSR N80 las cuales obtuvieron valores de  $R^2$  de 0.95.

**Tabla 22 Modelos cinéticos correspondientes a formulaciones con PVP K90 y 10% de ganancia en peso**

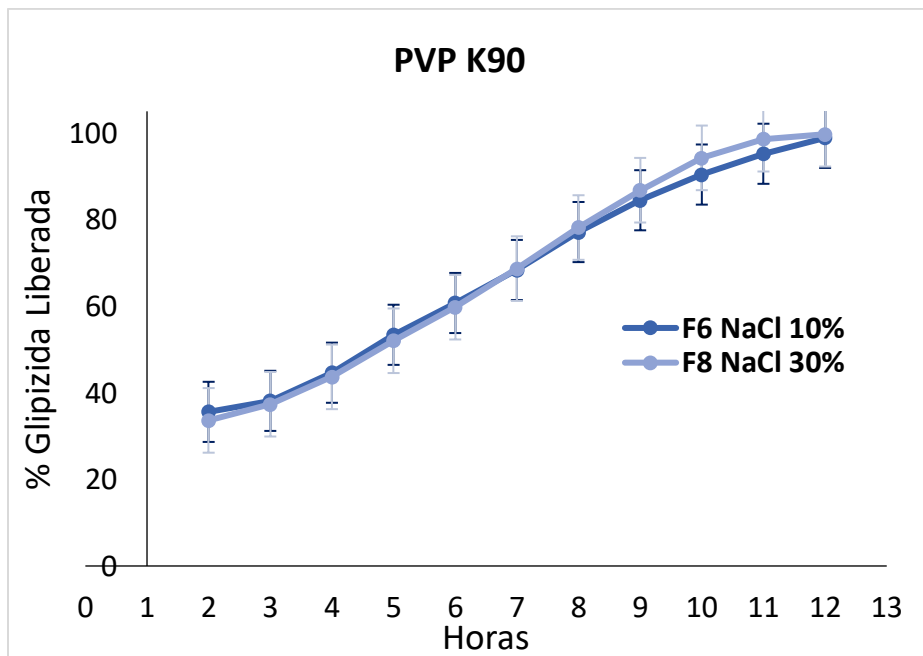
Modelo	F5 K90 35%; NaCl 10%				F6 K90 70%; NaCl 10%				F7 K90 35%; NaCl 30%				F8 K90 70%; NaCl 30%			
	R_adj	AIC	MSC	n	R_adj	AIC	MSC	n	R_adj	AIC	MSC	n	R_adj	AIC	MSC	n
Orden Cero	0.36	95.37	-1.88	NA	<b>0.98</b>	<b>82.80</b>	<b>2.61</b>	<b>NA</b>	0.495	93.52	-0.71	NA	<b>0.97</b>	<b>81.76</b>	<b>2.80</b>	<b>NA</b>
Primer Orden	0.35	95.52	-1.97	NA	0.96	65.97	2.56	NA	0.54	92.34	-0.62	NA	0.96	68.89	2.42	NA
Higuchi	0.37	95.10	-1.94	NA	0.96	29.65	2.96	NA	0.60	90.50	-0.48	NA	0.99	26.43	3.42	NA
Korsmeyer Peppas	0.98	54.91	1.16	0.05	0.99	30.57	2.83	0.47	1.00	11.69	4.65	0.06	0.99	28.30	3.15	0.49

Además del coeficiente de determinación también se tomaron en cuenta el criterio de información de Akaike (AIC) y el criterio de selección de modelo (MSC) mencionados por (Costa & Sousua, 2001), donde se considera un buen ajuste el modelo que presente la  $R^2_{ajustada}$  más alta, el AIC bajo y un MSC con un valor entre 2 y 3. Partiendo de estas consideraciones se podría considerar que los mejores resultados corresponden al ajuste del modelo de Korsmeyer-Peppas, y tomando en cuenta el valor de  $n$ , la formula F8 indicaría una liberación de tipo Anómalo (Transporte no Fickiano), ya que de acuerdo con (Sandoval *et al.*, 2008) cuando el valor de  $n$  es mayor que 0.45 y menor a 0.89, por lo que se recomienda disminuir la proporción de HPMC K4M en la capa de fármaco para evitar que el hinchamiento de este polímero influya en la liberación. Sin embargo, también es importante mencionar que el modelo de Korsmeyer Peppas es un modelo semiempírico es decir que contiene una parte basada en teoría, además la ecuación se iguala a orden cero cuando la pendiente del gráfico linealizado da un valor de 1 por lo que en algún momento son la misma ecuación, por lo tanto, se puede establecer que los resultados de ajuste a modelo de orden cero cumplen con lo esperado.

En el caso de la evaluación de NaCl como agente osmógeno en la capa de empuje, se puede apreciar que tanto en las tabletas con POLYOX™ WSR N-80 como en las de PVP K90 con incremento en peso de 10% se libera casi el 100% del principio activo a las 12 horas de análisis (Figura 33 y 34), lo cual es similar con lo reportado por (Malaterre *et al.*, 2009) quien describió que utilizando 10% de NaCl en comprimidos osmóticos obtuvo una liberación de 90% de Isradipino en 10 horas.



**Figura 33 Efecto de NaCl en tabletas osmóticas, conteniendo en la capa de empuje, POLYOX™ WSR N80 y recubrimiento con un aumento en peso del 10%**



**Figura 34 Efecto de NaCl en tabletas osmóticas, conteniendo en la capa de empuje, PVP K90 y recubrimiento con un aumento en peso del 10%**

Por otro lado, también se puede notar que son similares los perfiles de liberación al utilizar 10 y 30 % de NaCl en la capa de empuje, fenómeno descrito también por (Chen, *et al.*, 2019) quienes mencionan que precisamente no existe diferencia entre

utilizar 10 y 30% de NaCl como agente osmógeno, por lo que para apreciar una diferencia sustancial se tendría que agregar al menos 50% de NaCl en la capa de empuje.

## 9 CONCLUSIONES

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

- El análisis por DSC demostró que no existen incompatibilidades entre los excipientes propuestos para las formulaciones y la glipizida.
- Los excipientes propuestos cumplen con las pruebas reológicas para ser empleados en fabricación de tabletas por compresión directa las cuales no reflejan una diferencia significativa en las pruebas de friabilidad y resistencia a la fractura por lo que son capaces de soportar un proceso de recubrimiento posterior.
- Los comprimidos fabricados fueron recubiertos con un 10% y 12% de ganancia en peso, en el caso de los recubiertos al 10% se aprecia una liberación 20% superior respecto a los recubiertos al 12%.
- Mediante la optimización del diseño de experimentos realizada en el programa Design Expert se estableció que en el equipo Ben box, las condiciones de intensidad 28.3 V y tiempo 9.14 ms permiten obtener diámetros de perforación entre 500 y 600  $\mu\text{m}$  y profundidad de perforación de 350  $\mu\text{m}$  sin comprometer la integridad de la membrana de recubrimiento y el principio activo, además se comprobó que estas dimensiones se mantienen a lo largo del proceso de liberación por lo que se descarta que una variación en el diámetro pueda influir en la liberación, lo cual fue ratificado por microscopia óptica y microscopia electrónica.
- El método analítico diseñado para cuantificar la liberación de Glipizida cumple con todos los parámetros indicados en la Guía de Validación del Colegio Nacional de QFB, por lo que es adecuado para el uso propuesto.
- Las diferentes concentraciones de agente osmógeno presentes en la capa de empuje no presentaron una diferencia significativa en la liberación del principio activo.

Con base en los resultados obtenidos en los perfiles de liberación se observa que la formulación F4 y F8 las cuales tienen 70% de polímero con ganancia en peso del 10 % presenta un ajuste al modelo de orden cero además muestran una liberación cercana al 100% en las 12 horas del análisis en comparación con el resto de las formulaciones las cuales tienen un menor porcentaje de polímero en la capa del fármaco, debido a esto se considera que tanto el objetivo principal como los objetivos específicos planteados en esta investigación se alcanzaron con éxito.

## 10 REFERENCIAS

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2015). *Real Farmacopea Española*. Madrid.
- Almoshari, Y. (2022). Osmotic pump drug delivery systems - a comprehensive review. *Pharmaceuticals*, 1-16.
- Baena, Y., Aragón, M., Sandoval, P., & Rosas, J. (2006). Sistemas osmóticos de administración oral. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 192-211.
- Castillo Aguilar , B., & González Hernández , R. (1996). Protocolo de validación de métodos analíticos para la cuantificación de fármacos. *Revista Cubana de Farmacia*.
- Chen, F., & et al. (2019). Key Formulation Considerations of Push-Pull Osmotic Pump (PPOP) Drug Delivery System. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 783-789 .
- Chowhan, Z. T., & Linn, E. E. (1979). Mixing of pharmaceutical solids. I. Effect of particles size on mixing in cylindrical shear and V-Shaped Tumbling Mixers. *Elsevier*, 237-244.
- CIEP. (15 de Octubre de 2019). *CIEP*. Obtenido de <https://ciep.mx/la-contraccion-del-gasto-per-capita-en-salud-2010-2020/>

- CNQFB. (2002). *Guía de validación de métodos analíticos*. Ciudad de Mexico: Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México, A. C.
- Contreras, F., Romero, B., Suárez, N., González, M., Fouillioux, C., Betancourt, M., . . . Velasco, M. (2002). Receptores Sur y Sulfonilureas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 148-155.
- Córdoba Díaz, M. (2012). Comprimidos. En *Manual de tecnología farmaceutica* (págs. 293-309). Barcelona: Elsevier.
- Costa, P., & Sousua, J. M. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 123-133.
- Darji, M. A., Lalge, R., Marathe, S., Mulay, T., Alshammari, A., & Narashimha, S. (2018). Excipient Stability in Oral Solid Dosage Forms: A Review. *Aaps PharmsciTech*, 12-26.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2021). FEUM. (págs. 518-522). Mexico: Secretaria de Salud.
- Farooqi, S., Yousuf, R., Shoaib, M., Ahmed, K., Ansar, S., & Husain, T. (2020). Farooqi, S., Yousuf, R. I., Shoaib, M. H., Ahmed, K., Ansar, S., & Husain, T. (2020). Quality by design (QbD)-based numerical and graphical optimization technique for the development of osmotic pump controlled-release metoclopramide HCl tablets. *Drug Design, Development and Therapy*, 5217-5234.
- Gaxiola Flores, M., Herrera Paredes, J. M., Álvarez Aguirre, A., & Ruiz Recendiz, M. (2019). Revisión del efecto de la incertidumbre en personas adultas con diabetes mellitus tipo 2. *Revista de enfermería del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 105-115.
- Gennaro, A. R. (2003). *Remington Farmacia*. Buenos Aires: Medica Panamericana.
- Gomez Ayala, A. E. (2007). Manipulación de especialidadesfarmacéuticas: Revisión. *Farmacia Profesional*, 44-48.

- Gorain, B., Choudhury, H., Pandey, M., Madheswaran, T., Kesharwani, P., & Tekade, R. (2018). Drug Excipient Interaction and Incompatibilities. En *Dosage Form Design Parameters* (págs. 363-402). Academic Press.
- Gupta , A., & et al. (2014). Formulation and evaluation of solid dispersion of glipizide for solubility and dissolution rate enhancement. *International Journal Pharma Drug Anal*, 74-78.
- Gupta, A., Kataria, M. K., & Bilandi, A. (2014). Formulation and evaluation of solid dispersion of glipizide for solubility and dissolution rate enhancement. *International Journal Pharma Drug Anal*, 74-78.
- Gupta, R. N., Gupta, R., Basniwal, P. K., & Rathore, G. S. (2009). Osmotically controlled oral drug delivery systems: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 269-275.
- Gutiérrez Pulido, H., & De la Vara Salazar, R. (2008). *Análisis y diseño de experimentos*. Ciudad de México : Mc Graw Hill.
- Hernández Torres, J. E., & Melgoza Contreras, L. M. (30 de septiembre de 2014). Principales sistemas osmóticos orales. Ciudad de Mexico, Ciudad de Mexico, Mexico.
- Hu, C., & Jia, W. (2019). Therapeutic medications against diabetes: What we have and what we expect. *Advance Drug Delivery Reviews*, 3-15.
- Instituto Nacional de Salud Pública (INSP). (2020). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-2019*. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Publica.
- Jiménez Minotta, J. (2017). Evaluación de la cinética de liberación de un fármaco modelo con clasificación biofarmacéutica clase II, desde matrices comprimidas compuestas por materiales poliméricos aniónicos. Santiago de Cali, Colombia: UNIVERSIDAD ICESI.
- Keraliya, R. A., Patel, C., Keraliya, V., Soni, T., Patel, R., & Patel, M. (2012). Osmotic drug delivery system as a part of modified release dosage form. *International Scholarly Research Network*, 1-9.

- Legoix, L., & et al. (2017). Characterizing powders in order to determine their flow behavior in a mixer. *Elsevier*, 314-331.
- Líu, L., & Xu, X. (2008). Preparation of bilayer-core osmotic pump tablet by coating the indented core tablet. *International Journal of Pharmaceutics*, 225-230.
- Liu, X., Wang, S., Chai, L., Zhang, D., & Sun, Y. (2013). A two-step strategy to design high bioavailable controlled-release nimodipine tablets: The push-pull osmotic pump in combination with the micronization/solid dispersion techniques. *International Journal of Pharmaceutics*, 529-539.
- Macedo, H. A., & Hernández, E. (2011). ¿Qué sabe usted acerca de sistemas de bomba osmotica? *Revista mexicana de ciencias farmacéutica*, 72-77.
- Malaterre, V., Ogorka, J., Loggia, N., & Gurny, R. (2009). Evaluation of the tablet core factors influencing the release kinetics and loadability of push-pull osmotic system. *Drug development and industrial pharmacy*, 433-439.
- Martínez Royert, J. C., & et al. (2021). Calidad de vida en el adulto mayor con diabetes mellitus tipo II. *Salud Uninorte*, 302-315.
- Méndez Méndez, J. (15 de Octubre de 2019). *Centro de investigación económica y presupuestaria*. Obtenido de <https://ciep.mx/la-contraccion-del-gasto-per-capita-en-salud-2010-2020/>
- Montaner, I., & Erviti, J. (2005). *Formas farmaceuticas de liberacion modificada y estereoisomeros*. Pamplona: Boletin de informacion Farmacoterapeutica de Navarra.
- Nakajima, T., Takeuchi, I., Ohshima, H., Terada, H., & Makino, K. (2018). Push-pull controlled drug-release systems: Effect of molecular weight of polyethylene. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1896-1902.
- National Center for Biotechnology Information. (14 de Septiembre de 2022). *PubChem*. Obtenido de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Glipizide>.



- NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. (1998). *Establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.* Ciudad de México: Diario Oficial de la Federación.
- OMS. (2016). *Informe Mundial Sobre la Diabetes.* Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud. Recuperado el 2022, de <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf;jsessionid=02D99AB1B21D3ACDE26AD7F1BA13A281?sequence=1>
- Patel, P., Ahir, K., Patel, V., Manani, L., & Patel, C. (2015). Drug Excipient compatibility studies: First step for dosage form development. *The Pharma Innovation Journal*, 14-20.
- Rahane, R. D., & Rach, P. R. (2018). A review on fast dissolving tablet. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 50-55.
- Rajabi, A. R., Rane, M. S., & Felton, L. A. (2013). Oral modified-release drug delivery systems. En *Remington: Essentials of Pharmaceutics* (págs. 623-631). Londres: Pharmaceutical Press.
- Ramirez, A., Benitez, J. L., Rojas de Astudillo, L., & Rojas de Gáscue, B. (2016). Materiales Polimeros de tipo hidrogeles: Revisión sobre su caracterización mediante FTIR, DSC, MEB y MET. *Revista latinoamericana de metalurgia y materiales*, 108-130.
- Rana, K., Bhimani, B., Patel, G., Daslaniya, D., & Sanghavi, K. (2015). Osmotic drug delivery system for zero order kinetic. *International Journal of Pharmaceutical Research and Bio-Science*, 115-129.
- Rao, A. A., Rao, V. N., Devi, A. S., Anil, K., Naik, V. V., & Rajesh, A. (2015). Oral Controlled Release Drug Delivery System: An Overview. *International Journal of Pharma And Chemical Research*, 6-15.

- Rojas, O., Briceño, M. I., & Avendaño, J. (2012). *Fundamentos de la reología*. Merida: Universidad de los Andes, Facultad de Ingeniería.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London: Libros Digitales-Pharmaceutical Press.
- Rudnic, E., & Schwartz, J. (2006). Formas de dosificación sólidas orales. En *Remington: The Science and practice of pharmacy* (págs. 889-928). Lippincott Williams & Wilkins.
- Saigal, N., & et al. (2009). Microcrystalline cellulose as a versatile excipient in drug research. *Journal of Young Pharmacists*, 1-6.
- Samayoa Sandoval, L., & Villafuerte Robles, L. (2012). Compatibilidad como un parámetro de funcionalidad del excipiente GalenIQ 720. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas*, 34-45.
- Sandoval, P., Baena, Y., Aragón, M., & Rosas, J. (2008). Mecanismos generales de cesión de principios activos a partir de matrices monolíticas hidrofílicas preparadas con éteres de celulosa. *Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmaceuticas*, 105-121.
- Santa Cruz Mateos, N., & Zacarias Castillo, R. (2002). Tratamiento Farmacológico para la diabetes mellitus. *Hospital General Dr. M Gea Gonzales*, 33-41.
- Seitz, J., Mehta, S., & Yeager, J. (1976). Tablet Coating. En *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (págs. 346-373). Philadelphia Lea & Febiger.
- Servicio Navarro de Salud. (2005). Formas farmaceuticas de liberacion modificada y estereoisomeros. ¿Nos aportan algo a la práctica clínica?. *Boletín de Información Farmacoterapeutica de Navarra*, 1-10.
- Shah, J. C., & Deshpande, A. (2014). Kinetic modeling and comparison of invitro dissolution profiles. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 302-309.
- Shahla, J., & Reza, F. (2006). Development of a controlled release low dose class II drug-Glipizide. *International Journal of Pharmaceutics*, 24-32.

- Singh, S. K., Gulati, M., & Kaur, I. (2014). Characterization of solid state forms of glipizide. *Powder Thecnology*, 365-376.
- Sun, C. C. (2006). A material-sparing method for simultaneous determination of true density and powder compaction properties--aspartame as an example. *International Journal of Pharmaceutics*, 326(1-2), 94-99.
- Suñe Negre, J. (2002). Nuevas aportaciones Galenicas a las formas de administración. *Formación continuada para Farmacéuticos de Hospital* (págs. 27-65). Barcelona: Promedic.
- USP. (2008). United states pharmacopeial convention. *Farmacopea de los Estados Unidos de America*, 2203-2204.
- Veiga Ochoa, M. D., & Córdoba Díaz, M. (2012). Recubrimiento de formas farmaceuticas solidas. En M. D. Veiga Ochoa, & M. Córdoba Díaz, *Manual de Tecnología Farmaceutica* (págs. 311- 324). Barcelona: Elsevier.
- Verna, R. K., & Garg, S. (2005). Selection of excipients for extended release formulations of glipizide through drug-excipient compatibility. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 633-644.
- Wang, Y., & Williams, R. (2013). Powders. En *Remington: Essentials of Pharmaceutics* (págs. 411-432). London: Pharmaceutical Press.
- Zaragozá Arnáez, F., & Naranjo Ortiz, C. (2012). Mezcla de sólidos. En *Manual de Tecnología Farmacéutica* (págs. 33- 41). Barcelona: Elsevier.
- Zhang, Z. H., & et al. (2010). Design of an expert system for the development and formulation of push–pull. *International journal of pharmaceutics osmotic pump tablets containing poorly water-soluble drugs*, 41-47.

# 11 ANEXOS

## Anexo 1 Variables para cálculo de uniformidad de dosis

Variable	Definición	Condiciones	Valor
$\bar{X}$	Media de los contenidos individuales ( $x_1, x_2, \dots, x_n$ ) expresados como el porcentaje de la cantidad declarada.		
$x_i = x_1, x_2, \dots, x_n$	Contenido individual de las unidades probadas, expresado como el porcentaje de la cantidad declarada.		
$n$	Tamaño de la muestra (número de unidades en una muestra).		
$k$	Constante de Aceptabilidad.	Si $n = 10$ , entonces $k =$	2.4
		Si $n = 30$ , entonces $k =$	2.0
$s$ (DE)	Desviación estándar de la muestra.		$DE = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$
CV	Coefficiente de variación (la desviación estándar de la muestra expresada como un porcentaje de la media).		$(100 S)/\bar{X}$
$M$ (caso 1) a aplicar cuando $T \leq 101.5T$	Valor de referencia.	Si $98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$ , entonces	$M = \bar{X}$ ( $VA = ks$ )
		Si $\bar{X} < 98.5\%$ , entonces	$M = 98.5\%$ ( $VA = 98.5 - \bar{X} + ks$ )
		Si $\bar{X} > 101.5\%$ , entonces	$M = 101.5\%$ ( $VA = \bar{X} - 101.5 + ks$ )
$M$ (caso 2) a aplicar cuando $T > 101.5$	Valor de referencia.	Si $98.5\% \leq \bar{X} \leq T$ , entonces	$M = \bar{X}$ ( $VA = ks$ )
		Si $\bar{X} > T$ , entonces	$M = T\%$ ( $VA = \bar{X} - T + ks$ )
Valor de aceptación (VA)			Fórmula general: $ M - \bar{X}  + ks$ (Los cálculos especificados anteriormente son para los distintos casos).
$L1$	Máximo valor de aceptación permitido en porcentaje.		$L1 = 15.0$ a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual.
$L2$	Máximo intervalo permitido para la desviación de cada unidad de dosificación probada a partir del valor calculado de $M$ .	En el lado del valor menor, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser menor que $[1 - (0.01) (L2)] M$ , mientras que en el lado del valor superior ningún resultado de unidad de dosificación puede ser mayor que $[1 + (0.01) (L2)] M$ . (Esto está basado en un valor de $L2$ de 25.0).	$L2 = 25.0$ a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual.
$T$	Valor deseado en el momento de la fabricación. Para los efectos de esta Farmacopea, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, $T$ es 100% y para los efectos de fabricación, $T$ es el valor asignado del fármaco, aprobado por el fabricante, en el momento de la fabricación.		

## Anexo 2 Validación método analítico para perfiles de disolución de glipizida en sistemas osmóticos

### I. ADECUABILIDAD (precisión del sistema)

Se verificó que el sistema operara de acuerdo con los criterios establecidos, para lo cual se prepararon soluciones que representan el 100% de analito, por sextuplicado y se realizaron lecturas a una longitud de onda de 276nm. En la tabla 1 se observa la absorbancia correspondiente a 6 muestras de glipizida, preparadas a una concentración equivalente al 100%.

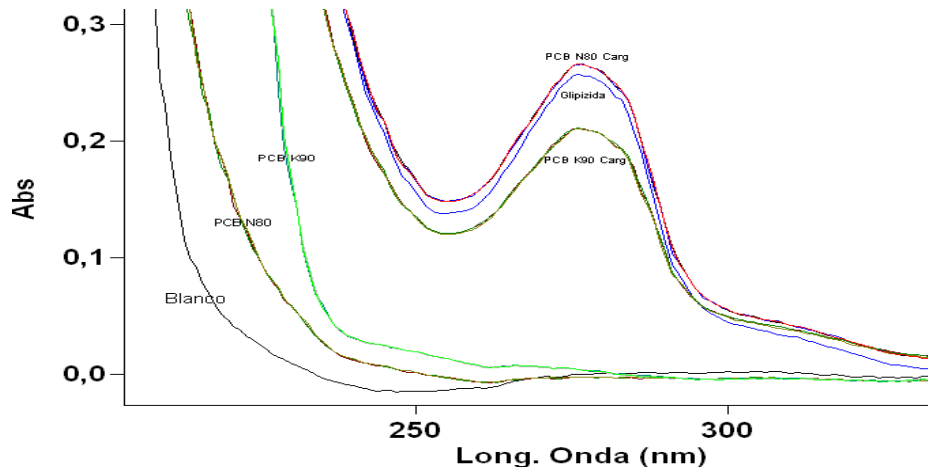
**Tabla 1 Precisión del sistema**

No. Muestra	Concentración 11 µg/ml (100%)	Absorbancia
1	100	0.25240
2	100	0.24605
3	100	0.24664
4	100	0.25497
5	100	0.25361
6	100	0.25232
<b>Promedio</b>		0.25100
<b>Desviación estándar</b>		0.00374
<b>CV</b>		0.01488

El ensayo de adecuabilidad del sistema cumple con las especificaciones establecidas, debido a que las absorbancias de las muestras registraron un coeficiente de variación menor al 1.5%.

### II. ESPECIFICIDAD DEL MÉTODO

Para establecer posibles interferencias en el análisis, se analizaron placebos de los comprimidos, así como estándares de glipizida y placebos cargados.

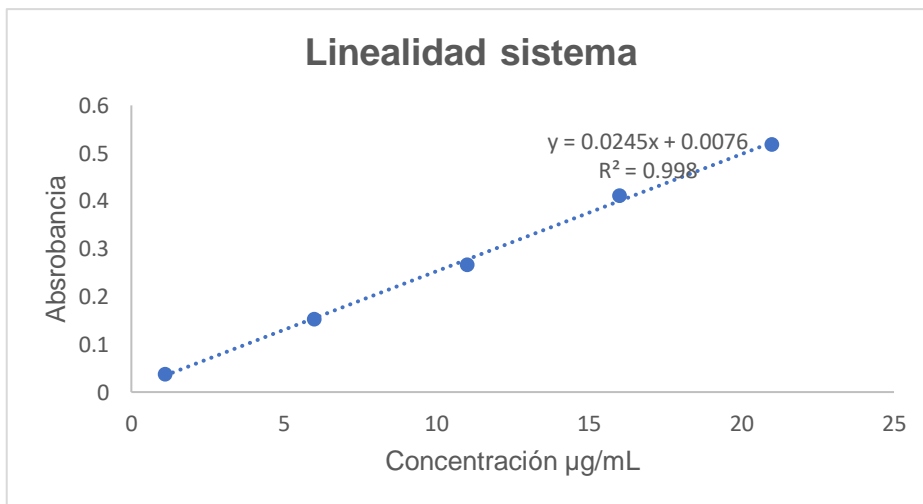


### III. LINEALIDAD DEL SISTEMA

Se evaluaron cinco niveles de concentración de glipizida por pesadas independiente, cada uno por triplicado, las respuestas correspondientes a cada muestra se observan en la tabla 2.

**Tabla 2 Linealidad del sistema**

Concentración $\mu\text{g/mL}$	Absorbancia	Promedio	Desviación Estándar
1.1	0.0368	0.0383	0.00173
	0.0379		
	0.0402		
6.0	0.1563	0.1529	0.00420
	0.1482		
	0.1542		
11.0	0.2666	0.2666	0.00145
	0.2681		
	0.2652		
16.0	0.4260	0.4122	0.01198
	0.4052		
	0.4053		
21.0	0.5272	0.5191	0.00727
	0.5131		
	0.5171		



n	$b_0$	$b_1$	$r^2$	IC ( $\beta_1$ )	
15	0.00764	0.02452	0.99810	0.02372	0.02532

De acuerdo con la guía de validación de métodos analíticos en la prueba de linealidad de sistema  $r^2 \geq 0.98$  y IC ( $\beta_1$ ) no debe incluir el cero, por lo tanto, la prueba cumple con las especificaciones.

#### IV. LÍMITE DE DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN

Con los resultados presentes en la tabla 3, se calculó el valor de la pendiente ( $b_1$ ), el coeficiente de determinación ( $r^2$ ), la desviación estándar de la ordenada al origen ( $S_{b_0}$ ) y el intervalo de confianza para pendientes ( $IC(\beta_0)$ ).

**Tabla 3 Limite de detección y cuantificación**

Muestra	Concentración (mg/mL)	Señal
1	0.001	0.0368
2	0.001	0.0379
3	0.001	0.0402
4	0.006	0.1563
5	0.006	0.1482
6	0.006	0.1543
7	0.011	0.2666
8	0.011	0.2681
9	0.011	0.2652
10	0.016	0.426
11	0.016	0.4054
12	0.016	0.4053
13	0.021	0.5272
14	0.021	0.5131
15	0.021	0.5171
	$b_1$	24.41933
	$b_0$	0.009234
	$S_{b_0}$	0.004919
	$r^2$	0.996924
	$IC(\beta_0)$	0.009077
		0.009391
	<b>LD</b>	0.001392
	<b>LC</b>	0.002014

Con base en que  $r^2 \geq 0.98$ ,  $IC(\beta_0)$  no debe incluir el 0 se aceptan los resultados

#### V. EXACTITUD Y REPETIBILIDAD MÉTODO

Para evaluar la exactitud y repetibilidad del método se prepararon las siguientes soluciones de glipizida correspondientes al 100% de concentración, los resultados obtenidos se observan en la tabla 4.

**Tabla 4 Exactitud y repetibilidad**

	Cantidad adicionada (mg)	Cantidad recuperada (mg)	% de recobro
1	11.5	11.6	100.87
2	11.4	11.3	99.12
3	11.3	11.4	100.88
4	11.4	11.2	98.25
5	11.5	11.4	99.13
6	11.4	11.3	99.12
		Promedio	99.563
		DS	1.0738
	Repetibilidad	<b>%CV</b>	<b>1.0785</b>
	Exactitud	<b>IC (<math>\mu</math>)</b>	<b>100.690</b>
			<b>98.436</b>

Recobro	
$\Sigma Y$	907.1704
$\Sigma Y^2$	91447.8398
Y promedio	100.7967
DE	1.00335
CV	0.99542
<b>IC(<math>\mu</math>)</b>	<b>101.568</b>
	<b>100.025</b>

Basado en el criterio de aceptación de  $CV < 3.0\%$  para métodos espectrofotométricos y IC incluyendo el 100% se valida la aprobación del parámetro de exactitud y repetibilidad

## VI. PRECISION INTERMEDIA

Se evaluó el coeficiente de variación (%CV) de la preparación por triplicado de la muestra en dos días diferentes por dos analistas diferentes, los resultados obtenidos se muestran en la tabla 5.

**Tabla 5 Precisión intermedia**

	Analista 1	Analista 2
Dia 1	0.0118	0.0111
	0.0119	0.0112
	0.0118	0.0113
Dia 2	0.0115	0.0110
	0.0114	0.0112
	0.0113	0.0113



Analista 1	Analista 2
$\Sigma Y$	0.1368
$\Sigma Y^2$	0.0016
n	12
Y prom	0.0114
DE	0.0003
CV	2.5643

CV  $\leq$  3% para métodos espectrofotométricos, por lo cual se aprueba el resultado.

$b_0$	$b_1$	$r^2$	IC ( $\beta_1$ )		IC ( $\beta_0$ )		CV <sub>XY</sub>
0.00010	0.99567	0.99974	0.981342	1.01000	0.00025	-0.00006	0.74240

## VII. LINEALIDAD DEL MÉTODO

Nivel	Cantidad adicionada (mg/mL) X	Cantidad recuperada (mg/mL) Y	% Recobro
40%	0.0043	0.0044	102.326
	0.0044	0.0045	102.273
	0.0044	0.0044	100.000
100%	0.0117	0.0118	100.8547
	0.0118	0.0119	100.8475
	0.0117	0.0118	100.8547
130%	0.01400	0.014	100.0000
	0.01420	0.0141	99.2958
	0.01390	0.0140	100.7194