



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

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

LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA
BIOLÓGICA

INFORME DE CONCLUSIÓN DE SERVICIO SOCIAL
DESARROLLO DE SISTEMAS FLOTANTES DE
GLIPIZIDA

ASESOR INTERNO: Dra. Luz María Melgoza Contreras

ASESOR EXTERNO: MCF. María Magdalena González Buendía

ALUMNO: Oscar Alexis González Ramírez

MATRÍCULA: 2182028817

Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco. Edificio N-110.

Laboratorio de Farmacotecnia.

FECHA DE INCIO: 22/08/2022

FECHA DE TÉRMINO: 22/02/2023



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco



INFORME DE CONCLUSIÓN DE SERVICIO SOCIAL
DESARROLLO DE SISTEMAS FLOTANTES DE
GLIPIZIDA

Luz María Melgoza C.

Dra. Luz María Melgoza Contreras
Asesora Interna

Maria Magdalena Gonzalez Buendia

MCF. María Magdalena González Buendía
Asesora Externa

Oscar Alexis Gonzalez Ramirez
GNR

Oscar Alexis González Ramírez
Matrícula: 2182028817

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS	5
MATERIALES Y MÉTODOS	5
MATERIALES	5
FABRICACIÓN DE TABLETAS FLOTANTES DE GLIPIZIDA.....	6
PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.....	6
ACTIVIDADES REALIZADAS	9
METAS ALCANZADAS	10
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
CONCLUSIONES	19
RECOMENDACIONES	19
BIBLIOGRAFÍA	20

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Tipo 2 (DBT2), es uno de los trastornos metabólicos más comunes en el mundo, siendo en México la primera causa de mortalidad y morbilidad de jóvenes y adultos entre 20 y 79 años, de acuerdo con datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), durante 2019 había 463 millones de personas diagnosticadas con DBT2 y se estima que esta cifra pueda aumentar a 578 millones para 2030 (Garmendia, F., 2020). Esta enfermedad se caracteriza por la secreción defectuosa de insulina por parte de las células β de los islotes pancreáticos, resistencia tisular a la insulina y una respuesta secretora de insulina inadecuada (Ke, C., *et al.*, 2022; Galicia, U., *et al.*, 2020). Para el tratamiento de esta enfermedad se han aplicado diversas terapias basadas en fármacos hipoglucemiantes, entre los que destacan las sulfonilureas, especialmente las de segunda generación como la Glipizida (GPZ), identificado como un fármaco de clase II por el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), que se caracteriza por una baja solubilidad y una alta permeabilidad. La GPZ es un polvo cristalino blanco inodoro muy poco soluble en agua, alcohol y en condiciones ácidas, aunque su solubilidad puede modificarse elevando el pH de su entorno (Kalam, M., *et al.*, 2020; Abdel, A., *et al.*, 2022). La GPZ se absorbe rápidamente en el tracto digestivo y su concentración plasmática alcanza su máximo nivel de 1.5 a 3.5 horas. Sin embargo, diversos estudios señalan que la biodisponibilidad oral de la GPZ puede incrementarse cuando se administra en sistemas de liberación modificada gastroretentivos (SLMG) (Bruni, G., *et al.*, 2021; Abdel, A., *et al.*, 2022). Los SLMG se centran en prolongar el tiempo en el que una forma farmacéutica reside en el estómago, dentro de los cuales destacan dos sistemas: 1) Sistemas Hinchables, que se expanden cuando entran en contacto con el fluido gástrico, incrementando su tamaño de 2 a 30 veces, lo que retrasa su salida a través del píloro. 2) Sistemas de baja densidad, los cuales pueden flotar en el fluido gástrico por acción de atrapamiento de aire, ya sea con cámaras de aire o agentes efervescentes como el bicarbonato de sodio. Ambos sistemas se caracterizan por contener polímeros matriciales hinchables y permeables, como Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y carbómeros gelificantes (Al-Hashimi, N., *et al.*, 2018; Zubedi, S. & Mohammed, S., 2018).

En este estudio se plantea el diseño y la obtención de tabletas flotantes/efervescentes de Glipizida (10 mg) que permitan obtener tiempos de flotación cercanos a las 24 horas, con una liberación de principio activo igual o mayor al 90%; así mismo, se realizan pruebas farmacopeicas e *in vitro* que aseguren la calidad de las tabletas obtenidas.

OBJETIVOS

Objetivo general: Desarrollar y evaluar sistemas flotantes de glipizida.

Objetivos particulares:

- I. Fabricar por compresión directa y en una tableteadora rotativa los comprimidos flotantes de Glipizida.
- II. Realizar los controles de calidad de los comprimidos elaborados de Glipizida.
- III. Evaluar *in vitro* el tiempo total de flotación, t_{lag} , índice de hinchamiento e índice de erosión de los sistemas flotantes de Glipizida.
- IV. Realizar los perfiles de liberación de los comprimidos flotantes.
- V. Evaluar la cinética de liberación de la Glipizida mediante modelos matemáticos.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Materiales

Para la fabricación de las tabletas flotantes se utilizó Glipizida grado USP (lote 20170513) de Antvol Chemicals S.A. de C.V., Hidroxipropilmetilcelulosa K100M (lote 931/10) de Drosacsa, Carbopol 71G NF (lote TE75GAJ087) de Lubrizol de México S.A. de C.V., Estearato de Magnesio (lote 133472) de CEDROSA S.A. de C.V., Bicarbonato de Sodio (lote ED607421) de Racel S.A., Celulosa microcristalina Avicel PH-102 (lote P207818346) de Farvesa S.A. y Lauril Sulfato de Sodio de Reactivos Química Meyer S.A. de C.V. (lote G0121012) para la preparación del medio de disolución, todos fueron donados por el laboratorio de Farmacotecnia, edificio N-110 de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco.

2. Fabricación de tabletas flotantes de Glipizida

El proyecto de investigación consistió en evaluar el tiempo total de flotación (TTF), tiempo de retardo (t_{lag}), índices de hinchamiento y erosión con respecto al cambio de proporciones de HPMC K100M y Carbopol 71G (CBP 71G) en la formulación de tabletas flotantes de Glipizida (10 mg) como se señala en la Tabla 1. Para ello se estableció una matriz experimental mediante un diseño factorial 2^2 con un punto central, a través del software Design-Expert en su 11va. versión.

Se elaboraron 5 lotes de 200 tabletas de 7mm de diámetro, 200 mg de peso y con una fuerza de compresión entre 6-8 kp, mediante compresión directa en una tableteadora rotativa Piccola Classica B-10 (RIVA S.A., Buenos Aires, Argentina). Los componentes de las tabletas fueron tamizados en una malla #30 y se realizó un mezclado fraccionado en dos etapas; la premezcla contenía 2 gramos de GPZ (equivalente al 5.0% del peso de cada lote) y una cantidad de celulosa microcristalina equivalente al 20.0% del peso de cada lote (Tabla 2). Posteriormente se agregaron el resto de los excipientes y la celulosa, con excepción del estearato de magnesio, se mezclaron manualmente por 9 minutos y previo al tableteo se agregó el estearato de magnesio y se mezcló por 1 minuto.

Tabla 1. Matriz de diseño factorial 2^2 .

Lote	Factor 1 HPMC K100M (%)	Factor 2 CBM 71G (%)
1	7.5	15.0
2	15.0	10.0
3	22.5	15.0
4	22.5	5.0
5	7.5	5.0

Tabla 2. Cantidad de excipientes (g) por lote para producir 200 tabletas (% por tableta).

Componente	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4	Lote 5
Glipizida	2.0 (5.0%)	2.0 (5.0%)	2.0 (5.0%)	2.0 (5.0%)	2.0 (5.0%)
HPMC K100M	3.0 (7.5%)	6.0 (15.0%)	9.0 (22.5%)	9.0 (22.5%)	3.0 (7.5%)
Carbopol 71G	6.0 (15.0%)	4.0 (10.0%)	6.0 (15.0%)	2.0 (5.0%)	2.0 (5.0%)
Bicarbonato de sodio	1.2 (3.0%)	1.2 (3.0%)	1.2 (3.0%)	1.2 (3.0%)	1.2 (3.0%)
Estearato de magnesio	0.2 (0.5%)	0.2 (0.5%)	0.2 (0.5%)	0.2 (0.5%)	0.2 (0.5%)
Celulosa microcristalina	27.6 (69.0%)	26.6 (66.5%)	21.6 (54.0%)	25.6 (64.0%)	31.6 (79.0%)
Total gramos	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0

3. Pruebas de control de calidad

Los 5 lotes de tabletas fueron evaluados con las mismas pruebas y bajo condiciones similares para comparar las respuestas a la variación de proporción de HPMC K100M y CBP 71G.

3.1. Friabilidad y Resistencia a la ruptura

Ambas pruebas se realizaron de acuerdo con establecido en los Métodos Generales de Análisis (MGA) de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) en su 13va. edición. Para la prueba de friabilidad (*MGA 1041*) se pesaron con exactitud 25 tabletas de GPZ (10 mg) de cada lote y se colocaron en el friabilizador (TEMSA de México S.A. de C.V., FTM-41) a 25 rpm durante 4 minutos, posteriormente se pesaron nuevamente las 25 tabletas para determinar la pérdida de peso. Para la prueba de resistencia a la ruptura (*MGA 1051*) se colocaron de manera individual 10 tabletas de GPZ (200 mg) de cada uno de los lotes en el durómetro (Pharma Alliance Group Inc., PAH01) y se accionó el mecanismo para determinar el valor de k_p de las tabletas.

3.2. Valoración

En la valoración se pesaron y trituraron hasta polvo fino 10 tabletas de GPZ de cada lote y se tomaron tres muestras del polvo equivalentes a 10 mg de fármaco y disueltas cada una en 100 mL de NaOH 0.1 N; se agitaron a 500 rpm durante una hora y se filtraron con algodón. Se tomó una alícuota de 500 μ L de cada una de las muestras y se aforaron con NaOH 0.1 N a 10 mL (por triplicado). Las muestras fueron analizadas en un espectrofotómetro de UV/VIS de 200 a 300 nm y, debido a que el CBP 71G absorbe luz a la misma longitud de onda que la GPZ, se calcularon las primeras derivadas de las lecturas obtenidas a 268 nm y se interpolaron en una curva estándar de Glipizida.

3.3. Uniformidad de contenido

Siguiendo lo establecido en *el MGA 0299* de la FEUM, se pesaron individualmente y con exactitud 10 tabletas de cada lote, las cuales fueron trituradas por separado hasta polvo fino. El polvo de cada tableta fue transferido a matraces volumétricos

de 100 mL y disuelto con la solución de NaOH 0.1 N. Las muestras se agitaron a 500 rpm durante una hora y se filtraron con algodón, posteriormente se tomó una alícuota de 500 µL de cada una de las muestras y se aforaron con NaOH 0.1 N a 10 mL (por triplicado). Finalmente, las muestras fueron analizadas en un espectrofotómetro de UV/VIS de 200 a 300 nm y las primeras derivadas de las lecturas obtenidas a 268 nm se interpolaron en una curva estándar de GPZ.

3.4. Análisis *in vitro* del tiempo total de flotación (TTF), t_{lag} y determinación de índices de hinchamiento y erosión

El t_{lag} y TTF fueron evaluados colocando 3 tabletas previamente pesadas con exactitud (W_1) de cada lote en 3 vasos del aparato disolutor (Labindia DS8000; Labindia Analytical Instruments Pvt. Ltd., Maharashtra, India) conteniendo 900 mL de una solución de HCl 0.1 N (pH 1.2) a 37°C durante 24 horas, monitoreando en video el tiempo que flotaron las tabletas. El t_{lag} se determinó midiendo el tiempo que le tomó a la tableta subir de la máxima profundidad alcanzada a la superficie del medio. Para determinar el índice de hinchamiento (IH), las tabletas fueron pesadas inmediatamente después de las 24 horas (W_2) y el índice se terminó mediante la fórmula 1. Por otra parte, para la determinación del índice de erosión (IE) las tabletas se secaron en una estufa a 50°C durante 5 horas en un intervalo de 3 horas y dos intervalos de una hora, hasta alcanzar un peso constante (W_3) y el porcentaje de erosión se determinó mediante la fórmula 2.

- 1) $[(W_1 - W_2) / W_1] * 100 = IH$ *Donde:*
 W_1 : *Peso inicial (g)*
 W_2 : *Peso después de la prueba (g)*
- 2) $[(W_1 - W_3) / W_1] * 100 = IE$ W_3 : *Peso después del secado en estufa (g)*

3.5. Análisis *in vitro* de la disolución de las tabletas

Para el análisis de la disolución de las tabletas, se procedió de acuerdo con lo establecido en el *MGA 0261*; 6 tabletas de cada lote se colocaron en las canastillas (Aparato 1) del disolutor Labindia DS8000. Como medio de disolución se usaron 900 mL de una solución de HCl 0.1 N (pH 1.2) y 1% de LSS a 37°C durante 24 horas en agitación constante a 50 rpm. Se tomaron muestras de 10 mL (con reposición inmediata de medio) en intervalos de 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0 y

24.0 h. Las muestras fueron filtradas con discos de acetato de celulosa con tamaño de poro de 0.45 μm y analizadas en espectrofotómetro de UV/VIS a 227 nm para determinar la cantidad de GPZ liberada.

3.6. Análisis de las cinéticas de disolución.

Los datos obtenidos de las pruebas de disolución fueron analizados utilizando el complemento de Excel DDSolver, con los modelos matemáticos de Orden cero, Primer orden, Higuchi, Kormeyer-Peppas y Peppas-Sahlin. Las respuestas de los modelos fueron comparadas mediante el criterio de aceptación de Akaike (AIC, por sus siglas en inglés) y coeficiente de determinación (R^2).

ACTIVIDADES REALIZADAS

- Obtención de la matriz experimental del diseño factorial 2^2 con un punto central mediante el software DesignExpert (versión 11) para las 5 formulaciones de tabletas flotantes de Glipizida con distintas proporciones de polímeros HPMC K100M y Carbopol 71 G.
- Fabricación de 5 lotes de 200 tabletas cada uno, mediante compresión directa en una tableteadora rotativa Piccola.
- Preparación de soluciones 0.1 N de HCl y NaOH para la realización de pruebas de control de calidad.
- Manejo del espectrofotómetro UV-VIS.
- Preparación y lectura en el espectrofotómetro UV-VIS de una curva de calibración de Glipizida con diferentes concentraciones del fármaco en disolución.
- Prueba de valoración para determinar la cantidad de Glipizida en una cantidad equivalente de comprimidos.
- Prueba de uniformidad de contenido para determinar la cantidad de Glipizida presente en cada comprimido (10 muestras por lote).
- Calibración y operación de potenciómetro (ROCA S.A. de C.V., PHS-3CU) para determinar el pH del medio de disolución.

- Uso del friabilizador (TEMSA de México S.A. de C.V., FTM-41), para determinar la friabilidad de las tabletas de Glipizida.
- Manejo del durómetro (Pharma Alliance Group Inc., PAH01) para determinar la resistencia a la ruptura de las tabletas de Glipizida (5 lotes).
- Operación del disolutor Labindia DS8000 para realizar las pruebas de disolución de las tabletas de Glipizida.
- Análisis de modelos matemáticos para interpretación de la cinética de liberación de Glipizida empleando el software DDSolver.

METAS ALCANZADAS

- El diseño y elaboración de tabletas flotantes de Glipizida con diferentes cantidades de HPMC K100M y CBP 71G.
- Evaluación y comparación de las respuestas de flotación *in vitro*: t_{lag} , TTF, Índice de erosión e Índice de hinchamiento.
- El análisis de los datos obtenidos de los perfiles de disolución con modelos matemáticos para determinar la cinética de liberación de Glipizida.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Fabricación de tabletas flotantes de Glipizida

Se obtuvieron por compresión directa, 5 lotes de 200 tabletas de GPZ (10 mg), con diferentes proporciones de HPMC K100M y CBP 71G. Las tabletas biconvexas presentaron un peso aproximado de 200 mg por cada tableta y 7 mm de diámetro.

2. Pruebas de control de calidad

2.1. Friabilidad y Resistencia a la ruptura

De acuerdo con lo establecido en el *MGA 1041 "Friabilidad"* de la FEUM, los 5 lotes de tabletas cumplen con el criterio de aceptación, ya que la pérdida de peso promedio de las 25 tabletas no fue mayor al 1%. Por otra parte, los 5 lotes de tabletas también cumplen con el criterio de aceptación para la prueba de resistencia a la ruptura, ya que las tabletas de cada lote presentaron un valor promedio entre 6-8 kp de acuerdo con los parámetros de calidad establecidos durante la fabricación

de las tabletas (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados de las pruebas de friabilidad y resistencia.

Lote	Friabilidad (%)	Resistencia a la ruptura (kp) ± D.E.
1	0.20	6.90 ± 0.74
2	0.01	6.60 ± 0.50
3	0.01	6.47 ± 0.61
4	0.10	6.34 ± 0.38
5	0.10	6.38 ± 0.64

2.2. Valoración

Los resultados obtenidos en esta prueba (Tabla 4) señalan que las tabletas de los 5 lotes cumplen con la especificación de contener 90-110% de GPZ, de acuerdo con lo establecido en la monografía 2204 “*Glipizida*” de la USP ed. 41.

Tabla 4. Resultados prueba de valoración (n=3)

Lote	Contenido de GPZ promedio ± D.E.
1	96.07 ± 1.29
2	93.87 ± 1.46
3	93.95 ± 0.66
4	93.76 ± 0.87
5	93.28 ± 1.91

2.3. Uniformidad de contenido

De acuerdo con lo establecido en el *MGA 0299 “Uniformidad de dosis”*, los parámetros para el criterio de aceptación de las muestras cumplieron con las especificaciones descritas en la tabla 0299.2 de la *FEUM* para muestras de 10 tabletas por el método de “uniformidad de contenido”, ya que la cantidad declarada de GPZ es menor a 25 mg y no constituye más del 25% de la masa total de la tableta. Según los resultados obtenidos el porcentaje de GPZ contenida en las tabletas de los 5 lotes es $\leq 98.5\%$, por lo que el cálculo del valor de aceptación (VA) se modifica de acuerdo con las condiciones establecidas en la *FEUM*. Los valores obtenidos del cálculo del valor de aceptación (Tabla 5) señalan que los 5 lotes de tabletas cumplen con la prueba, ya que todos presentan un valor de *L1* menor a 15.0.

Tabla 5. Resultados de la prueba de uniformidad de contenido

Lote	Criterio de aceptación	% de GPZ promedio (X)	Desviación estándar (s)	Cte. de aceptación (k)	Valor de aceptación (L1)
1	VA = M-X+ks; M = 98.5	94.00	2.31	2.4	10.04
2		92.00	2.52	2.4	12.54
3		92.01	2.36	2.4	12.16
4		91.56	3.11	2.4	14.41
5		93.86	3.85	2.4	14.67

2.4. Análisis *in vitro* del tiempo total de flotación (TTF), t_{lag} y determinación de índices de hinchamiento y erosión

Los resultados de las pruebas muestran que los lotes 1 y 3 presentan un tiempo de flotación mayor a 24 horas, mientras los lotes 2 y 4 flotaron entre de 20 y 22 horas. Por otra parte, los valores de los índices de hinchamiento (IH) y erosión (IE) se calcularon mediante las fórmulas 1 y 2; los resultados se resumen en la Tabla 6. Se observa que los lotes 3 y 4 que contienen una mayor proporción de HPMC K100M (22.5%) presentan los mayores índices de hinchamiento y los menores índices de erosión.

- 1) $[(W_1 - W_2) / W_1] * 100 = IH$ Donde:
 W_1 : Peso inicial (g)
 W_2 : Peso después de la prueba (g)
- 2) $[(W_1 - W_3) / W_1] * 100 = IE$ W_3 : Peso después del secado en estufa (g)

Tabla 6. Resultados del TTF, T_{lag} e índices de hinchamiento y erosión (n=3)

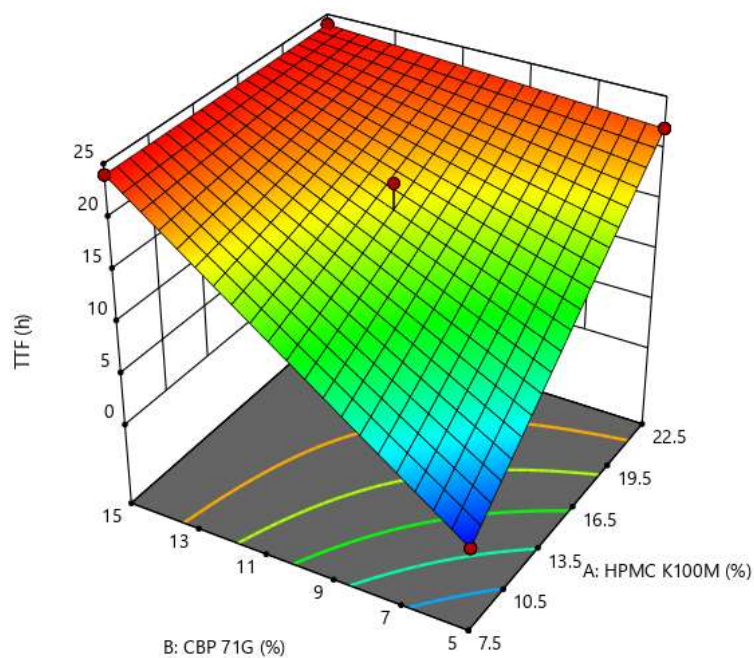
Lote	TTF (h)	t_{lag} (s)	IH promedio (%) ± D.E.	IE (%) ± D.E.
1	> 24	< 1	207.88 ± 14.53	22.79 ± 0.50
2	< 22	< 2	272.45 ± 9.19	20.29 ± 1.47
3	> 24	< 1	297.00 ± 13.19	3.79 ± 1.57
4	< 22	< 3	284.75 ± 22.59	11.02 ± 0.62
5	2.44 s	< 3	53.55 ± 4.95	83.36 ± 1.42

A continuación, se describen los resultados del diseño experimental factorial, cabe mencionar que la curvatura fue significativa para las respuestas TTF, IH e IE. Sin embargo, para fines de este trabajo los resultados se explicarán como si las curvas no fueran significativas y al final del documento se presentan las sugerencias correspondientes.

En la figura 1 (TTF) se observa que cuando los factores están en el nivel alto la tableta flota durante más tiempo. Los lotes que contienen el 15% de CBP 71G (1 y 3), presentan un tiempo de flotación de 24 horas a pesar de las diferentes proporciones de HPMC K100M, mientras que el lote 5, cuyas proporciones de ambos factores son los más bajos (5% CBP 71G y 7.5% de HPMC K100M) presentó un tiempo de flotación menor a 3 segundos antes de que la tableta se erosionara completamente.

Figura 1. Gráfico superficie respuesta del TTF

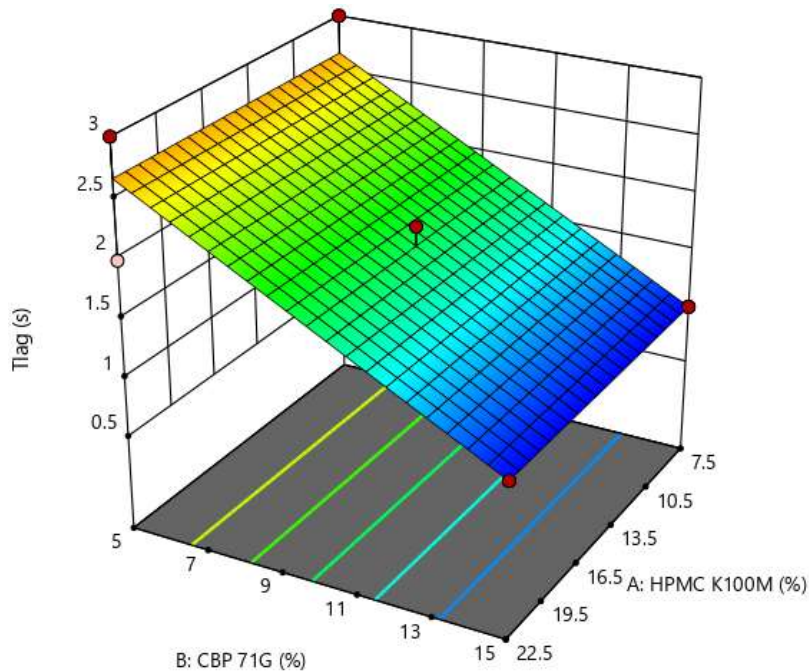
$$TTF = -28.50 + 2.20 \cdot \text{HPMC K100M} + 3.50 \cdot \text{CBP 71G} - 0.15 \cdot \text{HPMC K100M} \cdot \text{CBP 71G}; R^2 = 1.00$$



Por otra parte, la figura 2 muestra que cuando los factores están en el nivel bajo, el t_{lag} es más alto, los lotes 4 y 5, que contienen el 5% de CBP 71G, presentan los valores de t_{lag} más altos, con tiempos superiores a los 2.5 segundos, mientras que los lotes 1 y 3, que contienen el 15%, presentan tiempos inferiores a 1 segundo; por lo tanto, de acuerdo con la superficie de respuesta y el análisis de varianza, el t_{lag} disminuye conforme se aumenta cantidad de CBP 71G sin importar la cantidad de HPMC K100M ($P > 0.100$), además, no se observaron diferencias entre los lotes que

contienen las mismas cantidades de CBP 71G. Cabe destacar que esta respuesta no presentó curvatura significativa.

Figura 2. Gráfico de superficie respuesta del t_{lag}
 $t_{lag}=3.50+8.71 \times 10^{-17} * \text{HPMC K100M}-0.17 * \text{CBP 71G}-7.35 \times 10^{-18} * \text{HPMC K100M} * \text{CBP 71G}$; $R^2=0.86$



Las figuras 3 y 4 muestran las respuestas a las proporciones de CBP 71G y HPMC K100M con respecto a los índices de hinchamiento y erosión determinado en 3 tabletas de cada lote. La figura 3 presenta la superficie de respuesta en la que se observa que los lotes que contienen los valores más altos de HPMC K100M y CBP 71G, presentan un índice de hinchamiento más alto, con valores entre el 280 y 300%. Por otra parte, el lote 5, que presenta los valores más bajos HPMC K100M y CBP 71G (7.5 y 5%, respectivamente), no presentó hinchamiento en ninguna de las tres tabletas. Por lo tanto, el índice de hinchamiento aumenta conforme aumenta la cantidad de ambos polímeros.

En cuanto al índice de erosión, la figura 4 muestra que los lotes que contienen las proporciones más altas de ambos factores, presentan índices de erosión bajos, entre el 3 y 11%. Además, los resultados señalan que lote 5 presentó el índice más alto con un promedio del 80% ya que contiene las proporciones más bajas de

polímeros; por lo tanto, el índice de erosión aumenta conforme disminuye la cantidad de HPMC K100M y CBP 71G.

Figura 3. Gráfico de superficie respuesta para el IH.
 $IH = -415.65 + 30.85 \cdot \text{HPMC K100M} + 38.60 \cdot \text{CBP 71G} - 1.66 \cdot \text{HPMC K100M} \cdot \text{CBP 71G}$; $R^2 = 0.99$

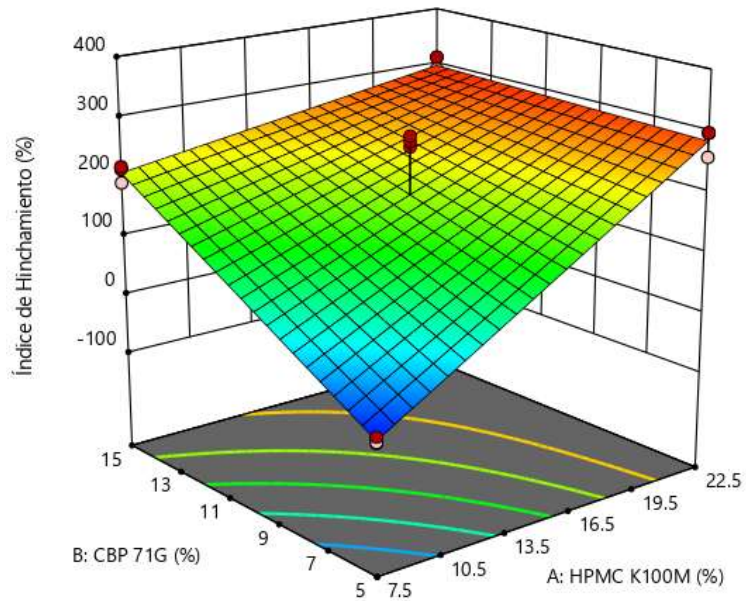
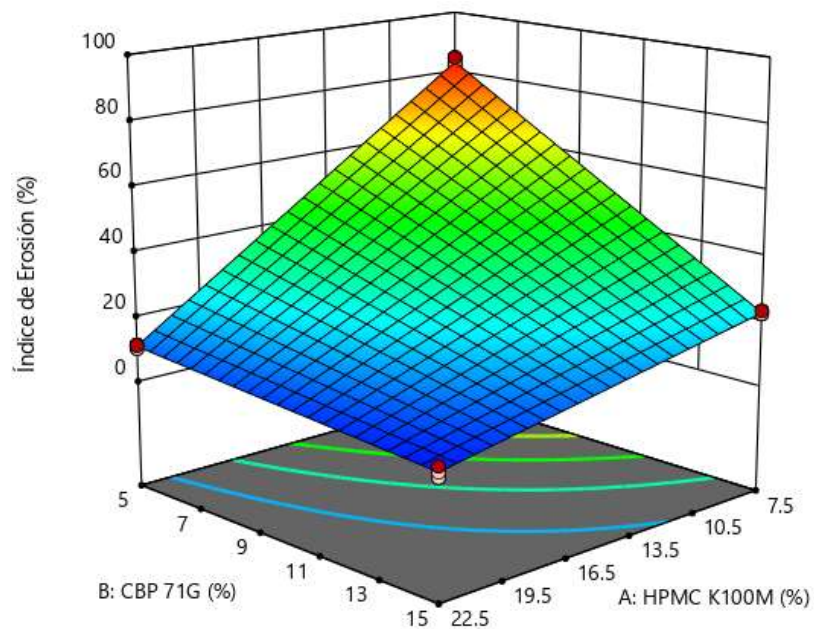


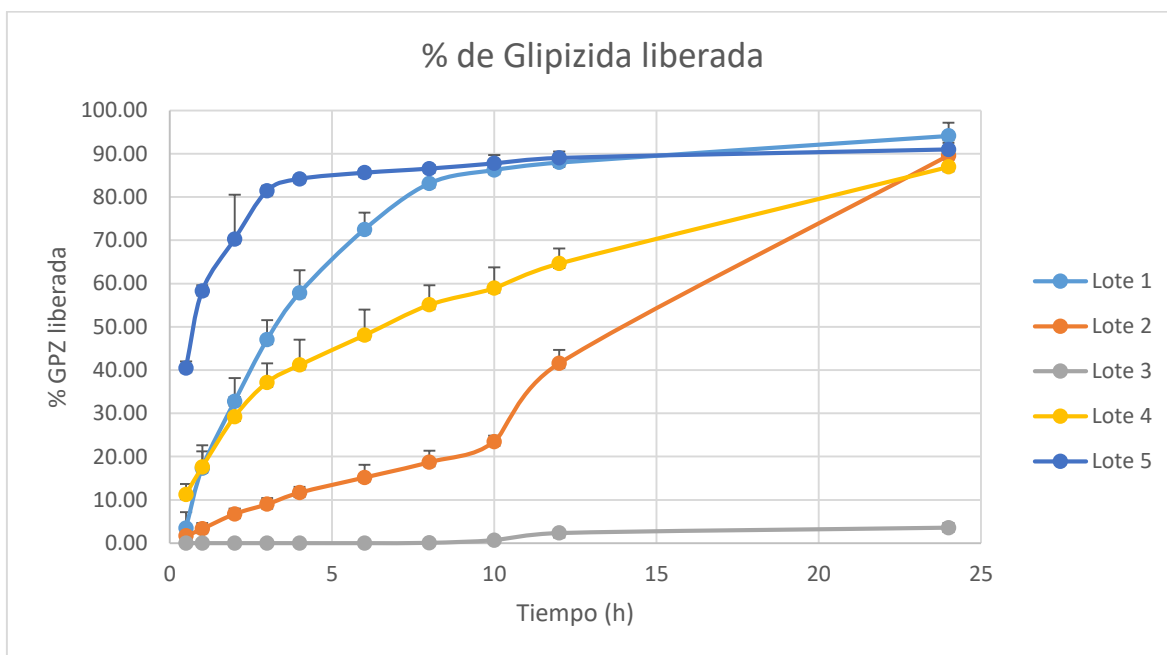
Figura 4. Gráfico superficie respuesta para el IE.
 $IE = 163.15 - 6.60 \cdot \text{HPMC K100M} - 8.72 \cdot \text{CBP 71G} + 0.36 \cdot \text{HPMC K100M} \cdot \text{CBP 71G}$; $R^2 = 0.99$



2.5. Análisis *in vitro* de la disolución de las tabletas

En la figura 5 se muestra una gráfica que presenta de los perfiles de liberación de GPZ de los 5 lotes de tabletas. Los resultados de las pruebas de disolución muestran que los lotes 1 y 5 presentaron un promedio de liberación de glipizida cercano al 90%, mientras que los lotes 2 y 4 presentaron un promedio de liberación entre el 85 y 89%. De acuerdo con la gráfica, se observa que los lotes 1, 4 y 5 presentan una curvatura semejante a la cinética de Primer Orden, aunque de acuerdo con los datos obtenidos en los modelos matemáticos, sólo el lote 1 se ajusta a este tipo de cinética, de acuerdo con los criterios de AIC y R^2 . Por otra parte, el lote 2 muestra una tendencia más lineal semejante a la cinética de Orden Cero de acuerdo a los criterios que se describen a continuación.

Figura 5. Perfil de disolución de cada lote (n=6) + D.E.



2.6. Análisis de las cinéticas de disolución.

La tabla 12 resume los resultados obtenidos de la evaluación cinéticas de disolución; se resaltan los valores más significativos para los criterios de aceptación de Akaike (AIC) y R^2 , así como el exponente de liberación “ n ” para el modelo de Korsmeyer-Peppas y las constantes de relajación y difusión para el modelo de Peppas-Sahlin, K_r y K_d , respectivamente.

Tabla 12. Evaluación de la cinética de liberación de Glipizida

Lote	Orden Cero		Primer Orden		Higuchi	
	R^2	AIC	R^2	AIC	R^2	AIC
1	0.0611	92.5181	0.9854	50.6273	0.8339	75.1941
2	0.9513	58.4399	0.8447	70.6582	0.6679	78.3806
3	0.7493	14.0917	0.7464	14.2205	0.4538	22.0668
4	0.5927	63.9462	0.7926	59.5353	0.8262	55.3246
5	0.4161	102.3786	0.5667	71.7544	0.6107	90.2377

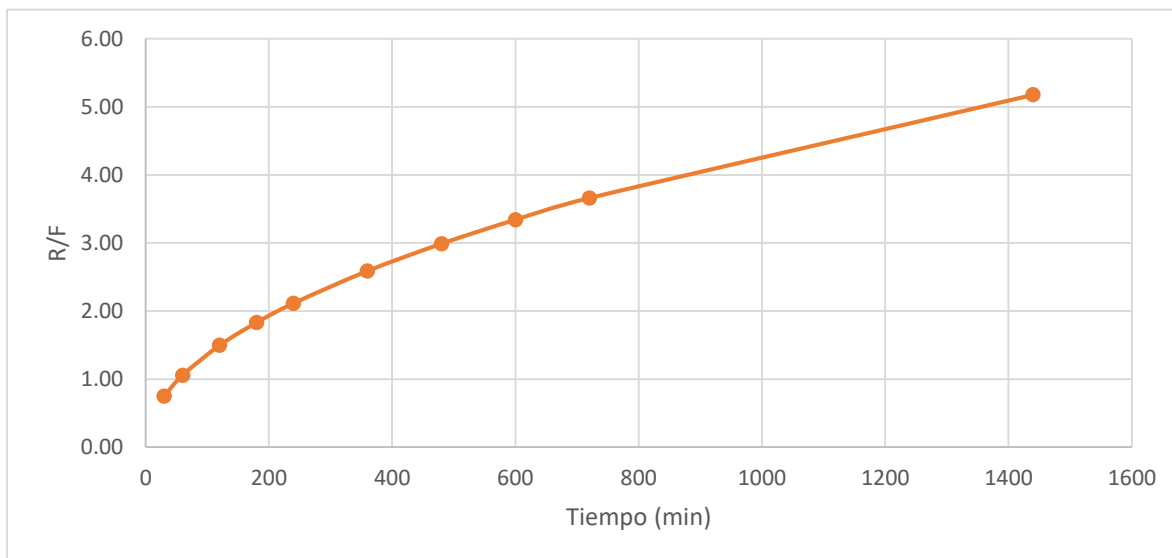
Tabla 12 (continuación)

Lote	Korsmeyer-Peppas			Peppas-Sahlin			
	R^2	AIC	n	R^2	AIC	K_d	K_r
1	0.8626	75.4645	0.421	0.9771	59.1436	21.9	-1.223
2	0.9832	50.5645	1.271	0.9835	50.4743	2.184	0.298
3	0.8418	10.2746	1.590	0.8585	10.8983	-0.324	0.167
4	0.9656	45.4491	0.845	0.9766	43.5875	7.652	-0.122
5	0.7713	67.4855	0.158	0.9119	57.3980	71.112	-13.695

De acuerdo con los datos obtenidos del software DDSolver, el lote 1 muestra una cinética de liberación de primer orden, según los criterios de AIC y R^2 , por lo que la liberación de GPZ depende del cambio en la concentración con respecto al tiempo. Sin embargo, el modelo de Peppas-Sahlin señala que la liberación del fármaco está gobernada por la difusión, al igual que los lotes 4 y 5 que también presentan altos coeficientes de difusión, además, los tres lotes muestran un valor “ n ” < 1 en el modelo de Korsmeyer-Peppas, lo que indica que el mecanismo de liberación para estos tres lotes no es erosivo, por lo que se rige por la difusión y el hinchamiento.

Por otra parte, el modelo de orden cero es el que mejor describe la cinética de liberación del lote 2, ya que el valor de R^2 es muy cercano a 1 y el valor de AIC es bajo. Este mismo lote tuvo valores similares en el modelo de Korsmeyer-Peppas, en donde se observa que el valor de “ n ” es > 1 , que, de acuerdo con la literatura, sigue una cinética de liberación no Fickiana que se caracteriza por la tensión y rompimiento del polímero. Sin embargo, el modelo de Peppas-Sahlin describe que, para este lote, la cinética de liberación de GPZ está gobernada por una combinación entre la difusión de Fickiana y la relajación de tipo Súper Caso II, que es lo que señala el valor de “ n ” en el modelo de Korsmeyer-Peppas (Bruschi, M., 2015; Raj, B., *et al.*, 2020). La figura 6 muestra que la difusión Fickiana disminuye y la relajación de las cadenas poliméricas aumenta en función del tiempo, por lo tanto, el mecanismo de liberación de GPZ se debe a la relajación y erosión de los polímeros.

Figura 6. Relación de la contribución de la relajación (R) y de la difusión Fickiana (F) a la cinética de liberación de GPZ en el lote 2.



Finalmente, el lote 3 no mostró un ajuste adecuado a ninguno de los modelos matemáticos utilizados en el análisis, lo cual puede atribuirse a la baja o casi nula liberación de GPZ durante la prueba disolución.

CONCLUSIONES

- Se fabricaron tabletas flotantes de Glipizida (10 mg) de un peso aproximado de 200 mg con una resistencia a la ruptura entre 6-8 kp.
- Los resultados de las pruebas de control de calidad señalan que las tabletas cumplen con los parámetros establecidos para resistencia a la ruptura y friabilidad, así como de la cantidad declarada de Glipizida mediante las pruebas de valoración y uniformidad de contenido.
- Las evaluaciones *in vitro* mostraron que los lotes 1 y 3 flotaron más de 24 horas y que todos los lotes mostraron un tiempo de retardo (t_{lag}) menor a los 5 s. Por otra parte, los lotes 1, 2, 3 y 4 mostraron un índice de hinchamiento superior 200%, por lo que estos lotes pueden describirse como sistemas flotantes/hinchables funcionales.
- Se realizaron *in vitro* los perfiles de liberación de los 5 lotes de tabletas, de los cuales 4 liberaron cantidades de Glipizida cercanas al 90%.
- Se evaluaron las cinéticas de liberación de Glipizida de los 5 lotes mediante modelos matemáticos del complemento DDSolver, encontrado que el lote 2 sigue una cinética de liberación de Orden Cero.

RECOMENDACIONES

Se observaron algunas curvas significativas ($P < 0.05$) en el análisis estadístico del diseño factorial para los gráficos de superficie en las respuestas del tiempo total de flotación y en los índices de hinchamiento y erosión, que, de acuerdo con la literatura, se sugiere que se aumente el espacio del diseño y se realice un diseño de primer orden de acuerdo con los criterios de ortogonalidad y rotabilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdel, A., Lutfi, M., Alsharidah, A., Shaker, G., Faisal, W., Rugaie, O., Mohany, K., Eid, S., El Rendi, M., & Alsharidah, M. (2022). Short-Term Treatment of Metformin and Glipizide on Oxidative Stress, Lipid Profile and Renal Function in a Rat Model with Diabetes Mellitus. *Applied Sciences*, 12(4), 2019. <https://doi.org/10.3390/app12042019>
- Al-Hashimi, N., Begg, N., Alany, R., Hassanin, H., & Elshaer, A. (2018). Oral Modified Release Multiple-Unit Particulate Systems: Compressed Pellets, Microparticles and Nanoparticles. *Pharmaceutics*, 10(4), 176. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040176>
- Bruni, G., Ghione, I., Berbenni, V., Cardini, A., Capsoni, D., Girella, A., ... Marini, A. (2021). The Physico-Chemical Properties of Glipizide: New Findings. *Molecules*, 26(11), 3142. <https://doi:10.3390/molecules26113142>
- Galicia U., Benito, A., Jebari, S., Larrea, A., Siddiqi, H., Uribe, K., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Garmendia, F. (2020). Hipoglicemiantes orales en el tratamiento sobre Diabetes Mellitus tipo 2: Metformina. *Diagnóstico*, 59(1), 13–15. <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v59i1.202>
- Kalam, M., Alshamsan, A., Alkholief, M., Alsarra, I., Ali, R., Haq, N., Anwer, M., & Shakeel, F. (2020). Solubility Measurement and Various Solubility Parameters of Glipizide in Different Neat Solvents. *ACS Omega*, 5(3), 1708–1716. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b04004>
- Ke, C., Narayan, K.M.V., Chan, J.C.N. et al. Pathophysiology, phenotypes and management of type 2 diabetes mellitus in Indian and Chinese populations. *Nat Rev Endocrinol* 18, 413–432 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00669-4>

Pakhale, N., Gondkar, S., & Saudagar, R. (2019). Effervescent Floating Drug Delivery System: A review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(3-s), 836-838.

<https://doi.org/10.22270/jddt.v9i3-s.2817>

Zhao, C., Jin, C., Gao, H., Wang, L., Liu, H., & He, Z. (2018). Effect of raw material variability of glipizide on the in vitro dissolution rate and in vivo bioavailability performance: the importance of particle size. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*.

<http://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.06.005>

Zubedi, S., Mohammed S. (2018). Floating tablets and its polymers. *Journal of Drug*

Delivery and Therapeutics; 8(5-s):16-24 <http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v8i5-s.1928>