

## Obtención y evaluación de matrices hidrofílicas para liberación prolongada de metformina

Perla García-Guzmán\*, Gabriela Calderón Rodríguez, Leticia Ortega Almanza, María Luisa Vázquez Ramírez, Liliana Schifter Aceves

Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Calzada del Hueso 1100 Col. Villa Quietud, C.P. 04960 Coyoacán, Ciudad de México, México.

\*Autora para correspondencia: pgarcia@correo.xoc.uam.mx

Recibido: 17 de enero de 2022

Revisado: 3 de marzo de 2022

Aceptado: 12 de marzo de 2022

### RESUMEN

**Introducción:** la diabetes mellitus es un desorden metabólico con alta incidencia a nivel mundial, sin embargo, el tratamiento con tabletas de liberación convencional conlleva la presencia de efectos adversos, así como dosis altas y repetidas. Las formas farmacéuticas de liberación modificada, mejoran el desempeño de los fármacos y el apego a la terapia por parte de los pacientes, por eso son una alternativa útil en el tratamiento de la diabetes. **Objetivo:** fabricar y evaluar matrices hidrofílicas de clorhidrato de metformina empleando proporciones bajas de HPMC con alta viscosidad, para la obtención de comprimidos, que cumplan con los criterios de liberación prolongada de la *Farmacopea* de los Estados Unidos de América (USP). **Métodos:** se fabricaron comprimidos mediante granulación vía húmeda y se caracterizaron mediante diversas pruebas farmacopeicas incluyendo estudios de liberación *in vitro*, con lo que se estudió el mecanismo de liberación mediante el ajuste a modelos matemáticos de Higuchi, Korsmeyer-Peppas y Hixson-Crowell. **Resultados:** la formulación F2 cumplió con las pruebas de calidad farmacopeicas y cumplió con los criterios de aceptación para liberación prolongada USP, mediante difusión tipo Fick. **Conclusiones:** se obtuvieron matrices hidrofílicas para liberación modificada de metformina, empleando proporciones bajas de HPMC como posible plataforma para nuevas formulaciones en el tratamiento de la diabetes.

**Palabras clave:** Diabetes, metformina, matrices hidrofílicas, HPMC, liberación modificada.

## SUMMARY

### Obtention and evaluation hydrophilic matrices for prolonged release of metformin

**Introduction:** Diabetes mellitus is a metabolic disorder with a high incidence worldwide, however, treatment with conventional release tablets entails the presence of adverse effects, as well as high and repeated doses. Modified release dosage forms improve the performance of drugs and adherence to therapy by patients, which is why they are a useful alternative in the treatment of diabetes. **Aim:** To manufacture and to evaluate hydrophilic matrices of metformin hydrochloride using low proportions of HPMC with high viscosity, to obtain tablets that fulfill the prolonged release criteria of United States Pharmacopeia (USP). **Methods:** Tablets were manufactured by wet granulation and characterized by various pharmacopeial tests including in vitro release studies, with which the release mechanism was studied by fitting mathematical models of Higuchi, Korsmeyer-Peppas and Hixson-Crowell. **Results:** Formulation F2 complied with the pharmacopeial quality tests and complied with the acceptance criteria for USP prolonged release criteria, by means of Fick-type diffusion. **Conclusions:** Hydrophilic matrices for modified release of Metformin were obtained, using low proportions of HPMC as a possible platform for new formulations in the treatment of diabetes.

*Key-words:* Diabetes, metformin, hydrophilic matrices, HPMC, modified release.

## RESUMO

### Obtenção e avaliação de matrizes hidrofílicas para liberação prolongada de metformina

**Introdução:** o diabetes mellitus é um distúrbio metabólico com alta incidência mundial, porém, o tratamento com comprimidos de liberação convencional acarreta a presença de efeitos adversos, além de doses altas e repetidas. As formas farmacêuticas de liberação modificada melhoram o desempenho dos medicamentos e a adesão à terapêutica por parte dos pacientes, por isso são uma alternativa útil no tratamento do diabetes. **Objetivo:** fabricar e avaliar matrizes hidrofílicas de cloridrato de metformina utilizando baixas proporções de HPMC com alta viscosidade,

para obtenção de comprimidos que atendam aos critérios de liberação prolongada da United States Pharmacopeia (USP). **Métodos:** os comprimidos foram produzidos por granulação úmida e caracterizados por vários testes farmacopeicos incluindo estudos de liberação *in vitro*, com os quais o mecanismo de liberação foi estudado ajustando-se aos modelos matemáticos de Higuchi, Korsmeyer-Peppas e Hixson-Crowell. **Resultados:** a formulação F2 atendeu aos testes de qualidade farmacopéica e aos critérios de aceitação para liberação prolongada da USP, por difusão do tipo Fick. **Conclusões:** foram obtidas matrizes hidrofilicas para liberação modificada de metformina, utilizando baixas proporções de HPMC como possível plataforma para novas formulações no tratamento do diabetes.

*Palavras chave:* Diabetes, metformina, matrizes hidrofilicas, HPMC, liberação modificada.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un desorden metabólico con una incidencia creciente a nivel global. Se estima que habrán más de 590 millones de pacientes diagnosticados con DM2 en todo el mundo para el 2035 [1]. La DM2 se considera un desorden metabólico, caracterizado por un aumento de los niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia), que es resultado de tres posibles mecanismos: defectos en la secreción de la insulina, defectos en la acción de la misma o la combinación de ambos mecanismos [1]. La DM2 es la forma más frecuente y con mayor impacto sociosanitario, ya que representa alrededor del 90 % de todos los casos de diabetes; su mecanismo va desde una resistencia predominante a la insulina, acompañada con una deficiencia relativa de la hormona, hasta un progresivo defecto en su secreción.

En los pilares del tratamiento de la DM tipo 2 se necesitan dieta y ejercicio, solos o asociados a fármacos orales o insulina. Así, dentro de los fármacos antidiabéticos más conocidos y de primera línea en el tratamiento de los pacientes con DM2 con sobrepeso, se encuentra el clorhidrato de metformina (CM). El CM es un agente anti hiperglucémico oral del tipo biguanida, el cual no estimula la secreción de insulina por las células  $\beta$ -pancreáticas, sino que mejora la sensibilidad a la insulina de los tejidos hepáticos, y de los tejidos periféricos, además de suprimir la gluconeogénesis [2].

El CM de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) es un fármaco clase III de naturaleza hidrofílica, el cual presenta una absorción en el tracto gastrointestinal lenta e incompleta, que puede presentar una biodisponibilidad oral del 40 al 60 %, además de tener un tiempo de vida media relativamente corto de 1,5

a 4,5 h [3-5]. Es así que las terapias de CM con tabletas o comprimidos de liberación convencional, presentan diversas limitaciones debido a dosis altas y repetidas, ocasionando molestias gastrointestinales como diarrea, náuseas y vómito. Debido a esto, surgió la necesidad de formular comprimidos de liberación modificada. Se ha reportado que las formulaciones de liberación prolongada que puedan mantener los niveles plasmáticos de CM durante 8 a 12 horas, son adecuadas para cubrir la dosificación diaria incluso para dosis altas. Además, mediante el uso de liberación prolongada se logra disminuir los efectos adversos, lo que mejora la aceptación y el cumplimiento de la terapia por parte de los pacientes [2, 6].

Las matrices hidrofílicas han sido ampliamente reportadas para la fabricación de comprimidos de liberación prolongada, pues es una de las tecnologías más simples para obtener de manera eficiente los perfiles de liberación deseados. Las matrices hidrofílicas se obtienen, generalmente, mediante compresión directa o granulación vía húmeda empleando diversos polímeros hidrofílicos, principios activos y otros excipientes, distribuidos de forma homogénea en una red tridimensional. Una de las ventajas de la matrices hidrofílicas es que se pueden emplear formulaciones sencillas y permiten el uso de las tecnologías de compresión que se emplean actualmente en la fabricación de comprimidos, además de que son de bajo costo [7, 8].

Se ha reportado la obtención de matrices a partir de una gran variedad de polímeros hidrofílicos derivados de celulosa como: la metil celulosa (MC), hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetil celulosa (CMC) y hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) [7, 8]. El HPMC es un polímero semisintético, no iónico, del tipo éter de celulosa, el cual ha sido ampliamente utilizado como un agente gelificante pH-independiente. El HPMC tiene la capacidad de hincharse, es decir, puede formar una capa gel de alta viscosidad, debido a la relajación las cadenas poliméricas. La capa gel representa una restricción al proceso de difusión del fármaco, lo que permite el control de la liberación durante periodos prologados. Posteriormente, la capa gel se erosiona lentamente hasta disolverse por completo. Así, en las matrices hidrofílicas la liberación se puede modificar mediante las propiedades del polímero como la viscosidad, peso molecular, concentración, etc. [6, 7, 9].

El objetivo de este trabajo fue la formulación y evaluación de matrices hidrofílicas empleando proporciones bajas de HPMC con alta viscosidad, para la obtención de comprimidos, que cumplan con los criterios de liberación prolongada de CM de la *Farmacopea* de los Estados Unidos de América (USP). Además, se analizó la cinética de liberación de las formulaciones empleadas, mediante el uso de modelos matemáticos.

## METODOLOGÍA

### Materiales

El clorhidrato de metformina DC 95 (CM) se obtuvo de Sinbiotik (Lote CM95-0190619). La hidroxipropil metilcelulosa 90 SH-100000 (HPMC) (lote 6025141), lactosa monohidratada (Lote 20/290198) y estearato de magnesio (Lote 58699) se obtuvieron a través de Shin-Etsu Chemical, Droguería Cosmopolita y Química Lufra, respectivamente. Los disolventes empleados se obtuvieron de J.T. Baker. El fármaco y los excipientes se emplearon tal como se recibieron.

### Elaboración de los comprimidos

Se fabricaron comprimidos de CM (1,0 g) mediante granulación vía húmeda de acuerdo a las formulaciones de la tabla 1. Las materias primas se tamizaron (abertura de malla 1,41 mm) y se colocaron en un mezclador en V de acero inoxidable, mezclando durante 10 minutos a 30 rpm (Intertécnica, modelo XV5). Se realizó la humectación manual con agua destilada a temperatura ambiente y se granuló en un granulador oscilante (Erweka FGS AR400). El granulado se secó en una estufa (Impulsora Infisa) a 60 °C, hasta alcanzar la humedad deseada (analizador de humedad Roca DSH-50-10). El granulado seco se tamizó (abertura de malla 1,41 mm) y se añadió el estearato de magnesio como lubricante. Se mezclaron durante 2 minutos a 30 rpm y la mezcla se comprimió en una tableteadora monopunzónica (Korsch) empleando un juego de punzones de acero inoxidable circulares, con cara plana de 10 mm de diámetro.

**Tabla 1.** Formulaciones de comprimidos de CM.

Componente	Formulación 1 (%)	Formulación 2 (%)
Clorhidrato de metformina	50	50
Lactosa	38	33
HPMC 90 SH-100 000	10	15
Estearato de magnesio	2	2

### Caracterización reológica

Se realizó la caracterización reológica del principio activo, los excipientes y los granulados obtenidos para determinar sus propiedades de flujo. Se realizaron determinaciones de densidad aparente y compactada, índice de Hausner, índice de Carr,

velocidad de flujo y ángulo de reposo, de acuerdo a los métodos generales de análisis de la *Farmacopea* de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) [10].

#### ***Densidad aparente y densidad compactada***

Se pesó una muestra (40 g) y se introdujo sin compactar en una probeta graduada de 100 mL. Se niveló el polvo y se tomó la lectura del volumen sin asentar ( $V_0$ ). Se cubrió la boca de la probeta y se fijó sobre el soporte. La probeta se levantó a una altura de 10 cm y se impactó 250 veces a ritmo constante. Al finalizar la prueba se tomó la lectura del volumen final por asentamiento ( $V_f$ ). Se determinaron la densidad aparente y compactada de acuerdo al MGA 1031 método I de la FEUM.

#### ***Índice de Carr e índice de Hausner***

El índice de Carr y el índice de Hausner se determinaron con la información recabada de la densidad aparente y compactada. Los resultados se interpretaron de acuerdo a la FEUM.

#### ***Velocidad de flujo y ángulo de reposo***

Una muestra (50 g) se introdujo en un embudo, se dejó fluir libremente, se registró el tiempo y, posteriormente, se midió la altura y diámetro de la base del cono del lecho de polvos. Se calculó la velocidad de flujo (g/s) y el ángulo de reposo (grados); los resultados se interpretaron de acuerdo a MGA 1061 de la FEUM.

#### ***Pruebas de calidad en comprimidos***

Se evaluó la calidad de los comprimidos obtenidos de las diferentes formulaciones mediante la determinación de la variación de peso, friabilidad, resistencia a la ruptura y tiempo de desintegración, establecidas en la FEUM.

#### ***Variación de peso***

Se seleccionaron aleatoriamente 10 comprimidos de cada lote desarrollado y se pesaron con exactitud (Balanza analítica, Shimadzu AUX120). Se determinó el peso promedio de cada lote, así como desviación estándar y coeficiente de variación (%).

#### ***Friabilidad***

Se pesó con exactitud y se determinó el peso promedio de una muestra de 10 comprimidos de cada lote (balanza analítica, Shimadzu AUX120). La muestra se colocó en el tambor de abrasión (friabilizador ELECSA FE30), y se hizo girar a 25 rpm durante 4 min. Finalizado el tiempo, se pesaron nuevamente y se determinó el % de friabilidad de acuerdo al MGA 1041 de la FEUM.

**Resistencia a la ruptura**

Se determinó la dureza de 10 comprimidos, seleccionados al azar, de cada lote producido. Se colocó cada comprimido de forma diametral entre las dos platinas del durómetro y se ejerció presión hasta la ruptura. Se registraron las lecturas de dureza y se calculó el valor promedio, obtenido en kilopondios (Kp) de acuerdo al MGA 1051 de la FEUM.

**Liberación de CM**

Se evaluó el perfil de disolución del clorhidrato de metformina, empleando el aparato 2 a  $37\pm0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  y 100 rpm (Disolutor Labindia DS8000). El medio de disolución consistió en una solución (1000 mL) de fosfato monobásico de potasio al 0,68 % (m/v) pH 6,8, previamente degasificada [11]. Se tomaron alícuotas de 5 mL del medio de disolución a diferentes tiempos (0, 1, 2, 3, 5 y 7 h), sin reposición del medio. Las alícuotas se filtraron ( $0,45\text{ }\mu\text{m}$ ), y se analizaron mediante espectrofotometría UV-Vis (Perkin-Elmer 553) a la longitud de onda de máxima absorción ( $\lambda_{\text{max}} = 232\text{ nm}$ ), utilizando celdas de cuarzo de 1 cm. La cuantificación de CM se realizó mediante una curva de calibración a partir de una solución Stock, en el intervalo de concentración de  $1,009\text{-}6,054\text{ }\mu\text{g/mL}$ . En la prueba de disolución se empleó el criterio de aceptación del método 1 de disolución (711) de la USP conforme a la tabla 2, donde se establecen las tolerancias permitidas, es decir la especificación de la cantidad de CM (%) disuelta en el intervalo de estudio (1,3 y 10 h) [11].

**Tabla 2.** Tolerancias de cantidad disuelta de Clorhidrato de metformina (método 1 USP) para comprimidos de 500 mg.

Tiempo (h)	Cantidad disuelta (%)
1	20-40
3	45-65
10	No menos de 85

Los resultados obtenidos se ajustaron a diferentes modelos matemáticos para analizar el perfil de liberación empleando DDSolver [12]. El modelo de Higuchi (ecuación 1), es útil para describir la liberación de fármacos a partir de sistemas matriciales. Por otra parte, el modelo de Korsmeyer-Peppas (ecuación 2) permite estudiar el mecanismo de liberación predominante en un sistema mediante el factor  $n$ . El valor de  $n$  se usa para caracterizar diferentes mecanismos de liberación, de modo que  $n = 0,5$  corresponde a la difusión de Fick, los valores de  $n$  entre 0,5 y 1,0 corresponden a un transporte no Fickiano (anómalo),  $n = 1,0$  corresponde al transporte del caso

II (relajamiento) y  $n > 1,0$  refiere a un transporte súper caso II. También, se empleó el modelo de Hixson-Crowell (ecuación 3), que se puede aplicar a formas farmacéuticas como tabletas o comprimidos, en las que la superficie disminuye de forma proporcional y la forma geométrica permanece constante [13, 14].

Higuchi	$\frac{M_t}{M_\infty} = k_H t^{1/2}$	Ecuación 1
Korsmeyer-Peppas	$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n$	Ecuación 2
Hixson-Crowell	$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = kt$	Ecuación 3

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se determinaron las propiedades reológicas del principio activo y de los excipientes para evaluar su tipo de flujo. La tabla 3 presenta los resultados obtenidos de densidad aparente y compactada, índice de Carr, índice de Hausner, velocidad de flujo y ángulo de reposo. Se observó que el CM presentó propiedades de flujo buenas, de acuerdo al ángulo de reposo (31-35°) e índice de Hausner (1,12-1,18) y propiedades excelentes, de acuerdo con el índice de Carr (5-11). Los excipientes HPMC y lactosa monohidratada presentaron propiedades de flujo de tipo aceptables de acuerdo al índice de Carr y Hausner, así como propiedades buenas a excelentes de acuerdo al ángulo de reposo. La fabricación se realizó mediante granulación vía húmeda, permitiendo obtener gránulos de tamaño de partícula homogéneo y con buenas propiedades reológicas y de compresibilidad. La tabla 4 presenta la caracterización de los granulados obtenidos. Las dos formulaciones presentaron propiedades de flujo y compresibilidad de aceptables a excelentes, lo cual resultó adecuado para la etapa de compresión.

**Tabla 3.** Resultados de caracterización reológica de materias primas.

Materia prima	Densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)	Índice de Carr	Índice de Hausner	Velocidad de flujo (g/s)	Ángulo de reposo (°)
CM	0,580	0,656	11,594	1,131	0,435	31,913
HPMC	0,597	0,800	25,373	1,340	1,190	25,720
Lactosa monohidratada	0,580	0,727	20,290	1,255	0,450	24,827



**Tabla 4.** Resultados de las pruebas reológicas de los granulados.

Formulación	Densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)	Índice de Carr	Índice de Hausner	Velocidad de flujo (g/s)	Ángulo de reposo (°)
F1	0,526	0,615	14,459	1,170	0,886	32,529
F2	0,530	0,635	16,544	1,172	0,953	30,651

Posteriormente, las formulaciones preparadas se comprimieron en una tableteadora monopunzónica (Korsch) y se obtuvieron comprimidos redondos de 10 mm de diámetro, de cara plana, de color blanco con superficie lisa, brillante y libres de partículas extrañas. En los comprimidos se investigó el efecto del HPMC en el tiempo y perfil de liberación del CM en concentraciones de 10 % y 15 %. Los comprimidos obtenidos se caracterizaron mediante diversas pruebas de calidad y los resultados se presentan en la tabla 5. En cuanto a peso promedio y variación de peso, se observó que las dos formulaciones cumplieron con el criterio de aceptación con  $CV \leq 5,0 \%$ . Los lotes obtenidos, cumplieron con la especificación de friabilidad  $<1,0 \%$  y presentaron una dureza adecuada en el intervalo establecido de 8 a 12 Kp, por lo que los comprimidos obtenidos cumplieron con todas las especificaciones.

**Tabla 5.** Resultados de las pruebas de control de calidad de comprimidos.

Formulación	Peso promedio (g)	Variación de peso (% CV)	Friabilidad (%)	Dureza (Kp)
1	1,036	1,391	0,695	8,629
2	1,024	1,082	0,608	8,875

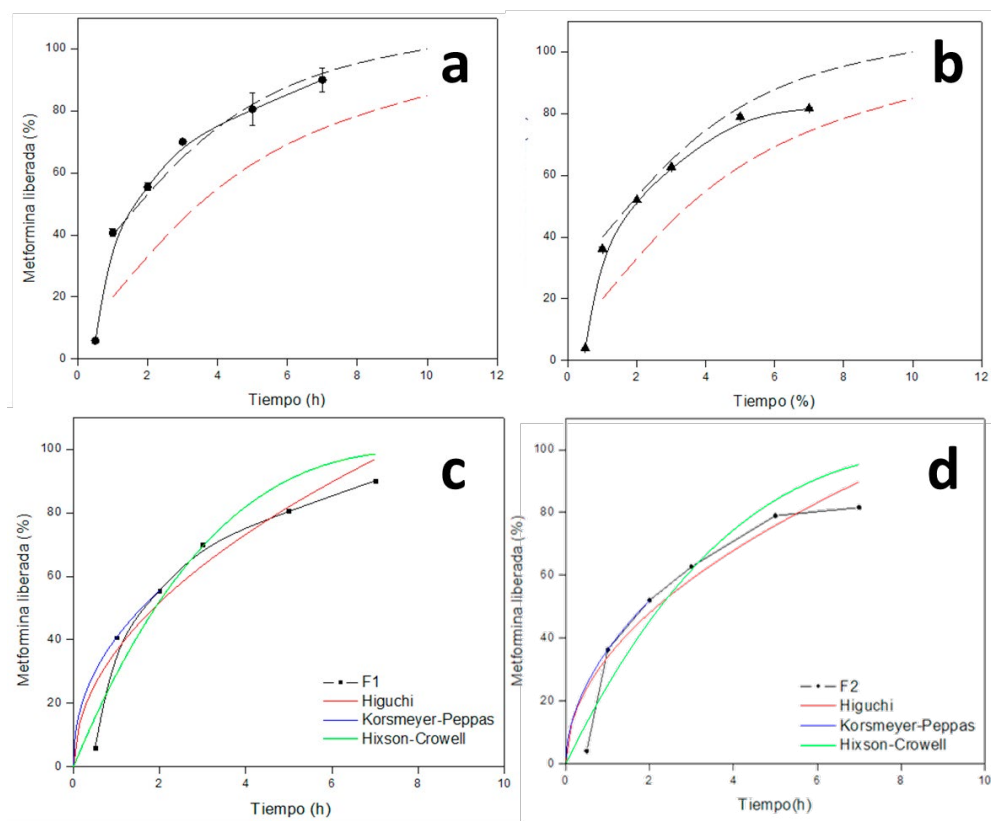
Para la prueba de liberación, la cuantificación de CM se realizó mediante espectrofotometría UV-Vis. Se construyó una curva de calibración la cual fue lineal en un intervalo de 1,009 a 6,054  $\mu\text{g/mL}$ , con un ajuste de  $R^2$  de 0,9968. La prueba de liberación se realizó en una solución de fosfato monobásico de potasio al 0,68 % (m/v) pH 6,8 y 37 °C para simular las condiciones intestinales. La figura 1 presenta los perfiles de liberación de las 2 formulaciones. El perfil de F1 (figura 1a) muestra una liberación inicial rápida obteniendo un % liberado  $>40 \%$  en la primera hora, alcanzando el límite de tolerancia máxima (40 %), este efecto Burst se puede atribuir al tiempo necesario para la formación de la capa gel [15]. Posteriormente, se observó una liberación lenta hasta alcanzar el 90 % durante 7 horas. Sin embargo, a partir de las 2 h de disolución, el fármaco disuelto se encuentra fuera del límite superior,

por lo que la F1 no cumplió con la cantidad de fármaco que se debe liberar en los tiempos específicos de acuerdo a la USP. La formulación F2 (figura 1b) presentó una liberación más lenta respecto a F1, debido al incremento de la cantidad de HPMC, alcanzando un porcentaje liberado de ~80 % durante 7 h. En este perfil se logró obtener un recobro del 36,24 % del CM en la primera hora de disolución, y un 62,72 % a las 3 h, que son los tiempos críticos para el cumplimiento de la especificación. Se observó que la formulación F2 se encontró dentro de los límites de aceptación y cumplió con la prueba de disolución.

El uso de polímeros sintéticos, como el HPMC, se ha estudiado como agentes aglutinantes en la granulación vía húmeda de comprimidos, ya que pueden aumentar la cohesividad y mejorar las propiedades de compresión. Generalmente, se recomienda usar concentraciones entre 2 % y 5 % como aglutinante en vía húmeda o seca. Aunque, el HPMC también permite obtener matrices hidrofílicas para liberación controlada de fármacos, para lo cual se recomienda usar concentraciones de 10 hasta 80 %. Sin embargo, se ha reportado que en formulaciones con proporciones de HPMC de alrededor de 30-40 %, ya no se observa un efecto significativo de las propiedades y concentración del polímero en la velocidad de liberación, debido a esto las concentraciones altas del polímero pueden llegar a ser un desperdicio [7]. Diversos autores han reportado el uso de matrices hidrofílicas de CM empleando combinaciones intra y extra granulares de diferentes grados de HPMC, encontrando que el uso de HPMC en una proporción del 26 % pudo mantener la liberación prolongada durante 12 h [2]. Además, otros autores han estudiado la obtención de matrices de CM con diversos polímeros como HPMC, etil celulosa (EC), polivinil pirrolidona (PVP), carragenina, alginato de sodio, y goma arábiga, observando que el HPMC presenta los mejores resultados para prolongar la liberación de forma constante [9]. También, se ha reportado el uso de combinaciones entre diferentes polímeros (HPMC y PVP) o polímeros con diferentes viscosidades (HPMCK4 y HPMCK100M) para lograr controlar la liberación de CM durante 10 h [4]. Otra estrategia que se ha utilizado, es la combinación de polímeros hidrofílicos y materiales hidrofóbicos como el ácido esteárico para controlar la liberación de CM de 8 a 12 h [16]. En este trabajo, la F2 resultó ser una matriz hidrofílica que cumple con los criterios de aceptación de liberación prolongada de la USP, empleando una formulación sencilla con una proporción de HPMC (15 %) menor a los reportados en la literatura que en algunos casos van de 20 a 50 % y no requirió combinaciones de diferentes polímeros [2, 9, 17].

El análisis mediante modelos matemáticos permite describir la liberación de los fármacos, así como los posibles fenómenos físicos que suceden durante la liberación. La aplicación de estos modelos ayuda a elucidar los mecanismos de transporte de masa,

así como la predecir el efecto de los parámetros de diseño en la liberación [18]. En los sistemas matriciales poliméricos, la liberación de los fármacos es controlada por procesos físicos como hinchamiento, disolución del fármaco, difusión, y erosión los cuales dependen de las características del polímero como peso molecular, viscosidad, grado de sustitución, y concentración [19]. Este comportamiento se debe a que, al entrar en contacto con el agua, la matriz se hidrata formando una capa gel, debido a la presencia de agua que actúa como agente plastificante. El agua es capaz de reducir la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) de 154-184 °C a 37 °C [7], induciendo el paso del estado vítreo a gomoso. En el estado gomoso hay un incremento en la movilidad de las cadenas poliméricas, así como una expansión de volumen [20]. Se ha reportado que fármacos solubles, como el CM, se liberan principal-



**Figura 1.** Perfil de liberación de F1 (1a), perfil de liberación de F2 (1b). Los símbolos corresponden a datos experimentales, límite superior (negro) y límite inferior (rojo). El ajuste a modelos matemáticos de F1 (1c) y F2 (1d) de Higuchi (rojo), Hixson-Crowell (verde) y Korsmeyer-Peppas (60 %) (azul).

mente mediante difusión a través dicha capa gel, ya que hay una difusión inicial del medio de disolución al interior de la matriz, disolviendo el fármaco y permitiendo su salida a través de poros o canales en la matriz polimérica. Finalmente, los resultados obtenidos fueron similares a estudios previos reportados en la literatura [9, 21]. Los resultados obtenidos de las 2 formulaciones tuvieron un buen ajuste ( $R^2=0,90-0,98$ ) a los modelos de Higuchi, Korsmeyer-Peppas y Hixson-Crowell (figura 1c y d). Sin embargo, las dos formulaciones presentaron el mejor ajuste ( $R^2=0,97-0,98$ ) al modelo de Korsmeyer-Peppas, en el que el factor  $n \leq 0,5$  (0,446-0,521) indica que el mecanismo de liberación predominante es mediante la difusión de Fick, lo cual coincide con el buen ajuste al modelo de Higuchi. Este resultado se debe principalmente al grado de polímero empleado de HPMC SH-100 000, el cual corresponde a un alto peso molecular y alta viscosidad (100 000 cP viscosidad en solución acuosa al 2 %). Generalmente, se ha reportado que las matrices con HPMC de alto peso molecular/alta viscosidad, presentan mayor resistencia a la erosión del polímero, por lo que incluso a bajas proporciones la liberación es lenta y principalmente mediante difusión, especialmente en fármacos de alta solubilidad como CM [7]. En el caso de F2 se observó un ligero incremento en el valor de  $n$  y  $kH$ , el cual indica el aumento en la restricción para la difusión del fármaco, debido al aumento en la concentración de HPMC. A altas proporciones de polímero, las cadenas se entrelazan formando una estructura con un entrecruzamiento físico, lo cual retarda tanto la entrada de agua como la salida del fármaco por un incremento en la tortuosidad de la matriz [7].

**Tabla 6.** Parámetros de ajuste a modelos de liberación.

Modelo	Parámetros	F1	F2
Higuchi	$R^2$	0,961	0,969
	$kH$	36,607	33,932
Korsmeyer-Peppas	$R^2$	0,973	0,987
	$WkKP$	40,742	36,236
	$n$	0,446	0,521
Hixson-Crowell	$R^2$	0,915	0,906
	$kHC$	0,109	0,091

## CONCLUSIONES

Se fabricaron y evaluaron dos formulaciones de matrices hidrofílicas para liberación prolongada de clorhidrato de metformina empleando HPMC SH-100 000. La formulación F2 con una proporción de 15 % de polímero cumplió con las espe-

cificaciones de la USP para liberación de clorhidrato de metformina en el tiempo estudiado. El fármaco se liberó mediante difusión tipo Fick de acuerdo al ajuste con el modelo de liberación de Korsmeyer-Peppas. La formulación F2 cumple con las especificaciones de liberación y puede emplearse como base para el desarrollo de matrices hidrofílicas con mayor tiempo de liberación.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. J. Reed, S. Bain, V. Kanamarlapudi, A review of current trends with type 2 diabetes epidemiology, aetiology, pathogenesis, treatments and future perspectives, *Diabetes, Metab. Syndr. Obes., Targets Ther.*, **14**, 3567-3602 (2021).
2. H. Roy, S. Nandi, K. Parida, C. Brahma, Formulation and design of sustained release matrix tablets of metformin hydrochloride: Influence of hypromellose and polyacrylate polymers, *Int. J. Appl. Basic Med. Res.*, **3**(1), 55 (2013).
3. L. Fitriani, R. Abdillah, E.S. Ben, Formulation of metformin HCl floating tablet using HPC, HPMC K100M, and the combinations, *J. Sains Farm. Klin.*, **4**(1), 79 (2017).
4. A. Roy, K. Roy, S. Roy, J. Deb, A. Ghosh, K.A. Ali, Response surface optimization of sustained release metformin-hydrochloride matrix tablets: Influence of some hydrophilic polymers on the release, *ISRN Pharm.*, **2012**, 364261 (2012).
5. A.B. Olokoba, O.A. Obateru, L.B. Olokoba, Type 2 diabetes mellitus: A review of current trends, *Oman Med. J.*, **27**(4), 269-273 (2012).
6. K. Wadher, M. Umekar, R. Kakde, Study on sustained-release metformin hydrochloride from matrix tablet: Influence of hydrophilic polymers and in vitro evaluation, *Int. J. Pharm. Investig.*, **1**(3), 157 (2011).
7. M.U. Ghori, B.R. Conway, Hydrophilic matrices for oral control drug delivery, *Am. J. Pharmacol. Sci.*, **3**(5), 103-109 (2015).
8. A. Nokhodchi, S. Raja, P. Patel, K. Asare-Addo, The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems, *BioImpacts*, **2**(4), 175-187 (2012).

9. T.P.J. Rojas, C. González, C. Rico, O. Saez, Formulation of a modified release metformin.HCl matrix tablet: Influence of some hydrophilic polymers on release rate and *in-vitro* evaluation, *Braz. J. Pharm. Sci.*, **47**(3), 483-494 (2011).
10. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, Secretaría de Salud, 2014, 11° ed.
11. Clorhidrato de Metformina, Tabletas de liberación prolongada, *USP 37-NF 32*, United States Pharmacopeial Convention, Twinbrook Park Rockville, MD, USA, 2014, tomo 3, pp. 4306-4313.
12. Y. Zhang, M. Huo, J. Zhou, *et al.*, DDSolver: An Add-In Program for modeling and comparison of drug dissolution profiles, *AAPS J.*, **12**(3), 263-271 (2010).
13. D. Ashwini, C. Jitendra, Kinetic modeling and comparison of invitro dissolution profiles, *World J. Pharm. Sci.*, **2**(4), 302-309 (2014).
14. M.B. Luciano (editor), Mathematical models of drug release, en: *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems*, Elsevier, 2015, pp. 63-86.
15. R. Gaware, W. Gayatri, Y. Madhuri, M. Rutuja, M. Poonam, Formulation and *In-vitro* evaluation of sustained release matrix tablet of Metformin hydrochloride, *J. Drug Deliv. Ther.*, **9**(3), 95-98 (2019).
16. B.K. Nanjwade, S.R. Mhase, F.V. Manvi, Formulation of extended-release metformin hydrochloride matrix tablets, *Trop. J. Pharm. Res.*, **10**(4), 375-383 (2011).
17. S. Budiasih, K. Jiyauddin, N. Logavinod, *et al.*, Optimization of polymer concentration for designing of oral matrix controlled release dosage form, *Pharm. Biosci. J.*, **2**(5), 54-61 (2014).
18. D. Zhou, D. Law, J. Reynolds, *et al.*, Understanding and managing the impact of HPMC variability on drug release from controlled release formulations, *J. Pharm. Sci.*, **103**(6), 1664-1672 (2014).
19. K.U. Shah, G.M. Khan, Regulating drug release behavior and kinetics from matrix tablets based on fine particle-sized ethyl cellulose ether derivatives: An *in vitro* and *in vivo* evaluation, *Sci. World J.*, **2012**, 842348 (2012).
20. J. Siepmann, N.A. Peppas, Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **48**(2-3), 139-157 (2001).

21. O. Almanza, Q. Barreda, C. Tomás, N. Méndez, S. García, Efecto de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en la liberación de un fármaco iónico, *Rev. Mex. Cienc. Farm.*, **47**(1), 55-61 (2016).

## CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

P. García-Guzmán, G. Calderón-Rodríguez, L. Ortega-Almanza, M.L. Vázquez-Ramírez, L. Schifter-Aceves, Obtención y evaluación de matrices hidrofílicas para liberación prolongada de metformina, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **51**(3), 1200-1214 (2022). <http://dx.doi.org/10.15446/rcciquifa.v51n3.100434>