

Desarrollo y caracterización de un comprimido flotante a base de arcilla Montmorillonita y HPMC para liberación prolongada

Perla García-Guzmán*, Leticia Ortega Almanza, Liliana Schifter Aceves & Edgar Solís-Candelas

Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) - Campus Xochimilco, Calz. del Hueso 1100, Coapa, Villa Quietud, Coyoacán, 04960, Ciudad de México, CDMX, México. *Correo electrónico: pgarcía@correo.xoc.uam.mx

Recibido: 17 de julio de 2024

Corregido: 2 de febrero de 2025

Aceptado: 6 de febrero de 2025

<https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v54n1.119558>

RESUMEN

Introducción: los comprimidos flotantes consisten sistemas de baja densidad que pueden flotar en el contenido gástrico, por acción de atrapamiento de aire, ya sea con cámaras de aire o agentes efervescentes, manteniéndose por más tiempo en el estómago permitiendo un perfil de liberación prolongada. La combinación de arcillas y polímeros en el desarrollo de nuevos sistemas de liberación de fármacos resulta muy útil pues se mejora las propiedades mecánicas, la estabilidad, la resistencia a disolventes o gases, mejora propiedades superficiales y la biocompatibilidad. **Objetivo:** Desarrollo y caracterización de un sistema flotante efervescente para liberación prolongada, a base de HPMC y arcilla Montmorillonita. **Métodos:** Se fabricaron los comprimidos mediante granulación vía húmeda y se caracterizaron mediante pruebas farmacopéicas incluyendo estudios de liberación *in vitro* empleando metformina como fármaco modelo. **Resultados:** Mediante un diseño Taguchi L₃² se obtuvieron 4 formulaciones de comprimidos flotantes con tiempos de liberación de 8 hasta 24 h. Las formulaciones 2 y 4 cumplieron con los requisitos de para liberación prolongada de acuerdo a la USP. Se observó que la combinación de HPMC y Montmorillonita favoreció la liberación prolongada mediante la formación de gel y aumento en la tortuosidad. **Conclusiones:** Se obtuvieron cuatro formulaciones de comprimidos flotantes efervescentes de liberación prolongada. La combinación de arcilla Montmorillonita y HPMC tuvo un impacto en las propiedades estructurales y de barrera (tortuosidad) para controlar la liberación, la cual depende de la proporción empleada en la combinación de polímero y arcilla y su capacidad para estabilizar la estructura del gel.

Palabras clave: Comprimidos flotantes; liberación prolongada; Montmorillonita; HPMC; Metformina

SUMMARY

Development and characterization of a floating tablet based on Montmorillonite clay and HPMC for prolonged release

Introduction: Floating tablets consist of low-density systems that can float in the gastric contents, by air entrapment action, either with air chambers or effervescent agents, remaining longer in the stomach allowing a prolonged release profile. The combination of clays and polymers in the development of new drug delivery systems is very useful as it improves mechanical properties, stability, resistance to sol-

vents or gases, improves surface properties and biocompatibility. **Objective:** Development and characterization of an effervescent floating system for prolonged release, based on HPMC and Montmorillonite clay. **Methods:** The tablets were manufactured by wet granulation and characterized by pharmacopeial tests including *in vitro* release studies using metformin as a model drug. **Results:** Using a Taguchi design, 4 formulations of floating tablets with release times of 8 to 24 h were obtained. Formulations 2 and 4 met USP extended-release requirements. It was observed that the combination of HPMC and Montmorillonite favored prolonged release through gel formation and increased tortuosity. **Conclusions:** Four formulations of extended-release effervescent floating tablets were obtained. The combination of Montmorillonite clay and HPMC had an impact on the structural and barrier properties (tortuosity) to control release, which depends on the ratio used in the polymer-clay combination and its ability to stabilize the gel structure.

Keywords: Floating tablets; extended release; Montmorillonite; HPMC; Metformin

RESUMO

Desenvolvimento e caracterização de um comprimido flutuante à base de argila montmorilonita e HPMC para liberação prolongada

Introdução: Os comprimidos flutuantes consistem em sistemas de baixa densidade que podem flutuar no conteúdo gástrico por aprisionamento de ar, seja com câmaras de ar ou agentes efervescentes, permanecendo mais tempo no estômago, permitindo um perfil de liberação prolongado. A combinação de argilas e polímeros no desenvolvimento de novos sistemas de administração de fármacos é muito útil porque melhora as propriedades mecânicas, a estabilidade, a resistência a solventes ou gases, melhora as propriedades da superfície e melhora a biocompatibilidade. **Objetivo:** Desenvolvimento e caracterização de um sistema flutuante efervescente de liberação prolongada, à base de HPMC e argila montmorilonita. **Métodos:** Os comprimidos foram fabricados por granulação úmida e caracterizados por testes farmacopeicos, incluindo estudos de liberação *in vitro* usando metformina como medicamento modelo. **Resultados:** Utilizando um delineamento Taguchi L32, foram obtidas 4 formulações de comprimidos flutuantes com tempos de liberação de 8 a 24 h. As formulações 2 e 4 atenderam aos requisitos de liberação prolongada de acordo com a USP. Observou-se que a combinação de HPMC e montmorilonita favoreceu a liberação prolongada através da formação de gel e aumentou a tortuosidade. **Conclusões:** Foram obtidas quatro formulações de comprimidos efervescentes flutuantes de liberação prolongada. A combinação de argila montmorilonita e HPMC teve impacto nas propriedades estruturais e de barreira (tortuosidade) para controlar a liberação, que depende da proporção usada na combinação de polímero e argila e sua capacidade de estabilizar a estrutura do gel.

Palavras-chave: Pastilhas flutuantes; liberação prolongada; Montmorilonita; HPMC; Metformina

1. INTRODUCCIÓN

Las formas farmacéuticas de liberación modificada han sido diseñadas con el fin de modificar el sitio o la velocidad a la que es liberado el principio activo. Las ventajas de estas formas de liberación modificada incluyen la reducción de la frecuencia de administración, reducción de las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas, control del sitio de liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal, mejorar la biodisponibilidad etc. Dentro de las formas de liberación modificada, existen diferentes sistemas como los comprimidos flotantes, los cuales consisten sistemas de baja densidad que pueden flotar en el contenido gástrico, por acción de atrapamiento de aire, ya sea con cámaras de aire o agentes efervescentes, manteniéndose por

más tiempo en el estómago [1]. Los sistemas flotantes logran un perfil de administración prolongado debido a que permanecen en el estómago por un intervalo de tiempo suficiente, soportando las condiciones gástricas y liberando el fármaco de forma sostenida, manteniendo una concentración del principio activo en la circulación sistémica. Los sistemas flotantes pueden ser efervescentes o no efervescentes. En los efervescentes se incluyen en su formulación excipientes formadores de gas (sales de bicarbonato o agentes ácidos) los cuales producen dióxido de carbono en presencia del ácido gástrico, el gas producido mantiene flotando el sistema. Mientras que los comprimidos no efervescentes incluyen un alto nivel (20-75%) de excipientes hinchables y formadores de gel como polímeros derivados de celulosa [2]. Entre los polímeros hidrofílicos más usados en la elaboración de matrices de liberación modificada se encuentra la hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) que al entrar en contacto con agua o fluido gastrointestinal, se hidrata y forma rápidamente un gel viscoso que permite la relajación y separación de las cadenas del polímero, mostrando una reducción en el valor de temperatura de transición vítrea (T_g), lo que favorece la difusión del principio activo [3].

Por otro lado la arcilla montmorillonita (MMT) es una arcilla de origen natural que pertenece a la familia de las esmetictas, las cuales presentan una estructura de capas 2:1, en la que una capa octaédrica se encuentra entre dos capas tetraédricas, y en la que la superficie siempre está oxigenada por una capa de grupos siloxano. Esta arcilla tiene excelentes propiedades de hinchamiento, adsorción, tixotropía y formación de geles [4]. La combinación de arcillas y polímeros en el desarrollo de nuevos sistemas de liberación de fármacos resulta muy útil pues se mejora las propiedades mecánicas, la estabilidad dimensional, la resistencia a disolventes o gases, mejora propiedades superficiales y la biocompatibilidad [5]. Debido a esto se propuso como objetivo el desarrollo y caracterización de un sistema flotante efervescente para liberación prolongada, a base de una combinación de HPMC y arcilla montmorillonita, para evaluar sus propiedades de hinchamiento/erosión así como el efecto de su combinación en el perfil de liberación *in vitro*, empleando Clorhidrato de metformina como fármaco modelo de alta solubilidad.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Materiales

La hidroxipropil metilcelulosa 90 SH-100000 (HPMC) se obtuvo de SHIN-ETSU CHEMICAL, polivinilpirrolidona (PVP K-30) se obtuvo de Drogería Cosmopolitana. El bicarbonato de sodio (BS) y el ácido clorhídrico (HCl) fueron de JT Baker, el estearato de magnesio se obtuvo de Química Lufra y la arcilla montmorillonita (MMT) de Sigma-Aldrich. El clorhidrato de metformina (MEH) se obtuvo de Simbiotik. Todas las soluciones se prepararon de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 13^a edición (2021).

2.2. Metodología

Se empleó un diseño experimental Taguchi L3² con 3 factores controlables en dos niveles cada uno, con lo que se obtuvieron 4 formulaciones (**Tabla 1**). Se estudió la cantidad (%) de MMT, HPMC y BS. Se utilizó clorhidrato de metformina (MEH) como fármaco modelo de alta solubilidad. Los demás componentes de la formulación, como MEH, PVP y estearato de magnesio (EM), permanecieron constantes.

2.2.1. Fabricación de comprimidos

Se utilizó el método de granulación vía húmeda para obtener los comprimidos. Las materias primas se tamizaron (malla #60) y se mezclaron durante 10 minutos a 30 rpm. Posteriormente, la mezcla de polvo se humedeció con una solución de PVP K-30. La masa húmeda se tamizó (malla #18) y se secó en horno estático (estufa de secado BG) a 60 °C hasta alcanzar una humedad de 1 a 3% (Termobalanza ROCA). Los gránulos secos se tamizaron (malla #18) y se mezclaron con BS (malla #60) durante 5 minutos a 30 rpm. Finalmente, el gránulo se mezcló con EM (malla #60) durante 2 minutos a 30 rpm. La mezcla de polvo resultante se comprimió usando un juego de punzones de cara plana de 13 mm en una prensa hidráulica de laboratorio con 4000 psi (Prensa hidráulica Enerpac P392).

Tabla 1. Composición de formulaciones por diseño experimental Taguchi L4 2³

Componente	Formulación 1 (F1)	Formulación 2 (F2)	Formulación 3 (F3)	Formulación 4 (F4)
MMT (g)	0,150	0,150	0,200	0,200
HPMC (g)	0,075	0,150	0,075	0,150
BS (g)	0,075	0,100	0,075	0,100
PVP K-30	0,065	0,065	0,065	0,065
EM (g)	0,010	0,010	0,010	0,010
MEH (g)	0,750	0,750	0,750	0,750

2.2.2. Evaluación de gránulos

La caracterización reológica de los gránulos se llevó a cabo mediante parámetros de precompresión tales como determinaciones de densidad aparente y compactada, índice de Carr, índice de Hausner, velocidad de flujo y ángulo de reposo ($n=3$) de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).

2.2.3. Evaluación de comprimidos

Se evaluaron los comprimidos formuladas en cuanto a variación de peso (balanza analítica SHIMADZU), dureza ($n=10$) (durómetro ERWEKA) y prueba de friabilidad (Friabilizador Elecsa) de acuerdo a la FEUM.

2.2.4. Contenido de fármaco

Se pulverizaron los comprimidos y se tomó la cantidad de polvo equivalente a 100 mg de MEH, se transfirió a un matraz aforado de 100 ml con agua. Posteriormente, se filtró 1 ml de la solución y se diluyó en 100 ml de agua. La medición se realizó en un espectrofotómetro UV-VIS (Espectrofotómetro UV-VIS VELAB 85) a una longitud de onda de 232 nm ($n=3$). El contenido de MEH se calculó a partir de una curva de calibración de 8 puntos de concentración de 1 a 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ($n=3$).

2.2.5. Perfil de Liberación *in vitro* y cinética de liberación

El perfil de liberación *in vitro* se realizó con un aparato II (Disolutor LABINDIA modelo DS 8000) a 100 rpm con 900 ml de un fluido gástrico simulado previamente desgasificado (pH 1,2) consistente en una solución de HCl 0,1 N a $37 \pm 0,5$ °C como medio de disolución. Se extrajeron muestras de 5,0 ml a intervalos de tiempo predeterminados (0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 h) y se reemplazaron con medio fresco. Las alícuotas se filtraron (0,45 μm) y para la cuantificación de MEH se utilizó una curva de calibración con HCl 0,1 N ($n=3$) en concentración de 1 a 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$. La medición se realizó en un espectrofotómetro UV-VIS (Espectrofotómetro UV-VIS VELAB 85) a una longitud de onda de 232 nm.

El mecanismo de liberación se determinó ajustando los datos de liberación *in vitro* a los siguientes modelos matemáticos. Se determinó el coeficiente de determinación (R^2) y el coeficiente de determinación ajustado (R^2_{adj}). Los valores más altos de R^2 y R^2_{adj} se consideraron como el modelo de mejor ajuste.

Cinética de liberación de orden cero
 Cinética de liberación de primer orden
 Higuchi
 Korsmeyer-Peppas
 Hixson-Crowell

$$\begin{aligned} Q &= Q_0 + k_0 t \\ \log C_t &= \log C_0 - k t / 2.303 \\ Q &= KH t^{1/2} \\ Mt / M\alpha &= K t^n \\ Qt^{1/3} &= Q_0^{1/3} - K_{HC} t \\ Q_0^{1/3} - Qt^{\frac{1}{3}} &= K_{HC} t \end{aligned}$$

2.2.6. Índices de hinchamiento-erosión y propiedades de flotación *in vitro*

Las propiedades de flotación *in vitro* se caracterizaron a partir del tiempo de retardo de flotación y del tiempo de flotación total. Los comprimidos se colocaron individualmente en vasos de precipitados que contenían 100 ml de líquido gástrico simulado (HCl 0,1 N) a $37 \pm 0,5$ °C [6]. El tiempo necesario para que la tableta flote se determinó como tiempo de retardo de flotación, también se midió el tiempo total en el que la tableta permaneció en flotación. Los índices de hinchamiento y erosión se determinaron mediante el método de análisis gravimétrico. Se pesaron los comprimidos secos y se colocaron en el medio de prueba. En experimentos separados, los comprimidos se retiraron del medio de disolución a las 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 horas y se secaron ligeramente con papel de filtro para eliminar el exceso de agua. Los comprimidos hinchados se pesaron para determinar el grado de absorción de agua y luego se secaron en estufa a 40 °C durante 12 h, y se pesaron nuevamente denominándose esta última medida peso seco [7]. El índice de hinchamiento y el índice de erosión se calcularon utilizando las siguientes ecuaciones:

$$\% \text{ hinchamiento} = \frac{Ws - Wi}{Wi} \times 100$$

$$\% \text{ erosion} = \frac{Wi - Wt}{Wi} \times 100$$

Donde Ws es el peso de las muestras hinchadas en el momento del muestreo, Wi es el peso inicial del comprimido y Wt es el peso de los comprimidos secos en el momento del muestreo.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los comprimidos flotantes se prepararon según el diseño experimental de Taguchi utilizando combinaciones de un polímero hinchable HPMC, arcilla de montmorillonita como agente de control de la desintegración y bicarbonato de sodio como agente generador de gas (CO_2) para inducir la flotación. Los comprimidos flotantes como sistema de liberación prolongada gastro resistente se han reportado empleando matrices a base de polímeros hidrofílicos como HPMC [8], combinaciones de polímeros como HPMC y goma acacia [9], carbopol o alginato de sodio [10], combinaciones de polímeros con materiales lipídicos como behenato de glicerilo o palmítostearato de glicerilo [11], HPMC y alcohol cetílico [10]. Sin embargo, existen pocos estudios

de la obtención de comprimidos flotantes a base de polímeros y materiales inorgánicos como arcillas. Se ha reportado el uso de bentonita en la obtención de comprimidos de liberación sostenida [12], comprimidos a base de combinaciones de HPMC y bentonita [13], finalmente se ha estudiado las propiedades de liberación prolongada de la MMT con HPMC [14]. La fabricación se realizó mediante granulación vía húmeda, obteniéndose gránulos de tamaño de partícula homogéneo con buenas propiedades reológicas y de compresibilidad alcanzando valores de humedad de 1,40 a 2,71 %. En la **Tabla 2** se presentaron los resultados obtenidos de parámetros de precompresión como densidad aparente y compactada, índice de Carr, índice de Hausner, velocidad de flujo y ángulo de reposo. Todas las formulaciones presentaron excelentes propiedades de fluidez, según el ángulo de reposo (15-18°) e índice de Hausner (0,81-0,84), y excelentes propiedades de compresión, según el índice de Carr (5-11).

Tabla 2. Evaluación reológica de gránulos

Formulación	Densidad aparente (g/ml)	Densidad compactada (g/ml)	Índice Carr	Índice de Hausner	Ángulo de reposo (°)
F1	0,251±0,039	0,519±0,033	17,622±0,268	0,824±0,043	15,810±0,231
F2	0,453±0,003	0,553±0,005	18,114±0,118	0,819±0,001	18,433±0,280
F3	0,492±0,003	0,588±0,000	16,390±0,591	0,836±0,006	15,959±0,577
F4	0,473±0,014	0,558±0,004	15,317±1,913	0,847±0,019	16,558±0,779

Todas las formulaciones permitieron obtener comprimidos redondos de color blanco sin partículas extrañas de 13 mm de diámetro con buenas características físicas, como se muestra en la **Tabla 3**. Todas las formulaciones mostraron una variación de peso de CV≤ 5% y las especificaciones de dureza deseadas (12-14 Kp). Los comprimidos mostraron buena resistencia a la abrasión en la prueba de friabilidad con una pérdida de peso no superior al 1% y un contenido de fármaco del 95 al 105%.

Tabla 3. Propiedades físicas de los comprimidos

Formulación	Peso (g)	Peso CV (%)	Dureza (Kp)	Friabilidad (%)	Contenido de fármaco (%)
F1	1,115	0,280	13,092	0,985	100,952
F2	1,210	0,609	12,500	0,890	99,001
F3	1,191	0,575	13,060	0,830	102,000
F4	1,244	0,410	13,992	0,830	104,000

3.1. Perfil de Liberación *in vitro* y cinética de liberación

La liberación *in vitro* de MEH se evaluó en fluido gástrico simulado a temperatura corporal (37,0 °C) (**Figura 1a**). Los perfiles mostraron dos patrones de liberación, las formulaciones F1 y F3 permiten una liberación del 80 a 90% a las 8 y 10 h. Las formulaciones F2 y F4 mostraron una liberación más lenta de MEH, hasta alcanzar valores entre 70 y 90% a las 24 h.

Se observó que en las formulaciones F2 y F4 los % de fármaco liberado se encontraron dentro de los límites de aceptación en los tiempos específicos para comprimidos de liberación prolongada de acuerdo a la USP y cumplen con la prueba de disolución (**Figura 1b**), por lo que dichas formulaciones pueden ser empleadas como plataforma para la liberación prolongada de Metformina. Al evaluar el efecto de los factores de estudio en el % máximo liberado

(Figura 1c y d) se observó que los tres factores de estudio pueden reducir la liberación del fármaco. Las formulaciones F2 y F4 que contienen un alto porcentaje de HPMC tienen una duración mayor que las formulaciones 1 y 3 en las que el porcentaje de HPMC es menor, debido a la barrera física de la capa gel que se obtiene por el HPMC al entrar en contacto con el medio de prueba [15]. Por otro lado, la arcilla MMT tuvo un impacto en el porcentaje de liberación con respecto al tiempo, lo cual se observó en las formulaciones F3 y F4 que tienen una liberación más lenta. Diversas arcillas han sido estudiadas en la preparación de materiales compuestos y sistemas de liberación de fármacos como caolinita, hidrotalcita, brúcita, laponita, etc. Sin embargo, la MMT se ha vuelto prominente entre otras arcillas debido a sus diversas propiedades, abundancia, inocuidad al medio ambiente y química bien estudiada. La MMT se ha reportado en la obtención de formas farmacéuticas como agente emulsificante, espesante, agente suspensor y gelificante, además en tabletas como agente desintegrante debido a su capacidad de hinchamiento, permitiendo una liberación superior al 70% en 30 min [16]. Sin embargo al estudiar el efecto de la MMT en el perfil de liberación (**Figura 1c**) se observó que al aumentar la proporción de MMT disminuye el fármaco liberado, lo cual se puede deber a que la presencia de MMT mejoró de las propiedades de barrera mediante el incremento en la tortuosidad, debido a la creación de un camino tortuoso por la presencia de las láminas características que forman la estructura de la arcilla, lo cual retarda la difusión de moléculas de fármaco desde el interior y así mismo disminuye la penetración o absorción del medio disolvente [17]. Por tanto, la combinación de un alto porcentaje de HPMC y MMT ralentizó la liberación del fármaco, además se ha reportado previamente que la presencia de HPMC permite la formación de estructura tipo gel de la MMT favoreciendo la liberación prolongada [13]. Finalmente el BS también tuvo un efecto al disminuir el % liberados, debido a que un exceso de gas puede obstruir los canales de difusión dentro de la matriz disminuyendo así la velocidad de liberación [18].

Se evaluó la cinética de liberación mediante diversos modelos matemáticos (**Tabla 4**), los valores más altos de R^2 y R^2 ajustados fueron con el modelo de Korsmeyer-Peppas. Se observó que las formulaciones F1 ($n=0,447$ KKP= 48,418) y F3 ($n=0,446$ KKP=49,375) presentan valores de n que corresponden a una liberación mediante difusión tipo Fick ($n \leq 0.45$), mientras que las formulaciones F2 ($n= 0,471$ KKP= 29,941) y F4 ($n=0,567$ KKP=28,028) presentan valores de n entre 0.45 y 0.89, esto sugiere que el mecanismo de liberación principal es no Fickiano, es decir es una combinación entre difusión y erosión [19].

Tabla 4. Valores de R^2 y R^2 adj. de modelos de liberación de formulación

Formulación		Orden cero	Primer Orden	Higuchi	Korsmeyer-Peppas	Hixson-Crowell	Hopfenberg
F1	R^2	-1.4751	0.7962	0.5462	0.9712	0.6092	0.7961
	R^2 adj	-1.4751	0.7962	0.5462	0.9425	0.6092	0,7554
F2	R^2	-1.2360	0.7974	0.6092	0.9952	0.6401	0.7972
	R^2 adj	-1.2360	0.7974	0.6092	0.9903	0.6401	0.7718
F3	R^2	-2.0667	0.5504	0.3733	0.9883	0.2737	0.5502
	R^2 adj	-2.0667	0.5504	0.3733	0.9765	0.2737	0.4377
F4	R^2	-0.9144	0.9046	0.6694	0.9896	0.7754	0.9045
	R^2 adj	-0.9144	0.9046	0.6694	0.9861	0.7754	0.8926

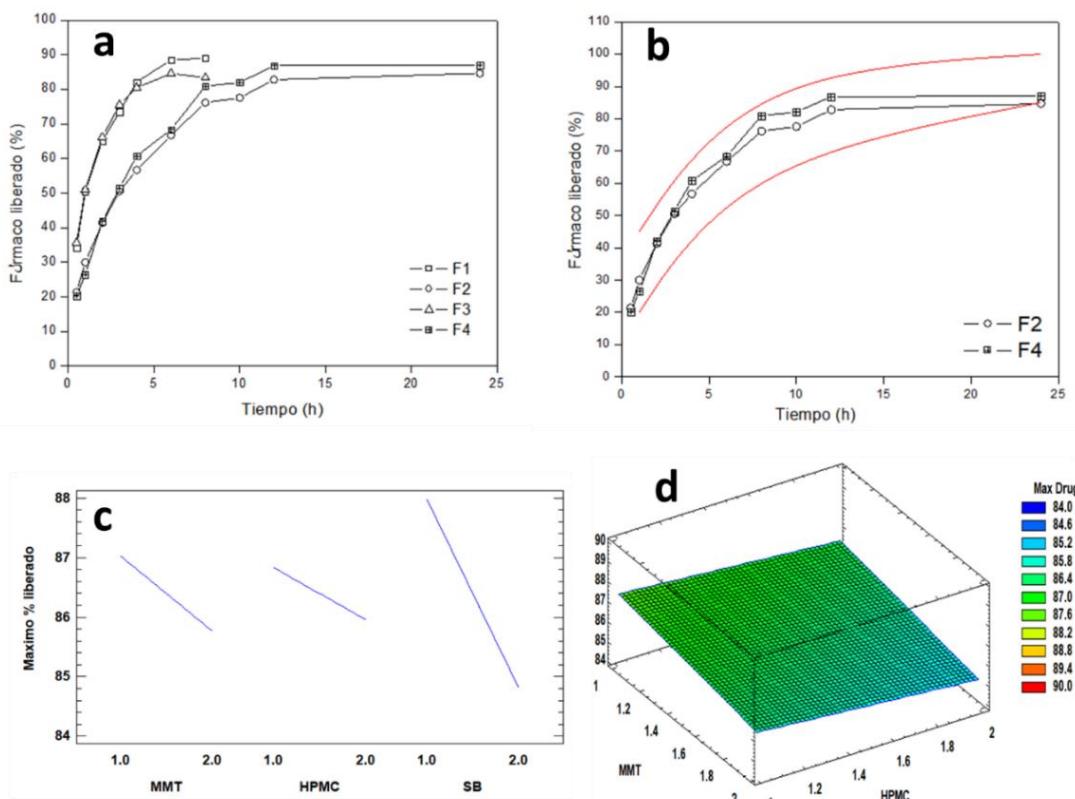


Figura 1 (a) Gráfica de perfiles de disolución de las formulaciones, (b) Perfiles de liberación que cumplen con especificaciones de liberación prolongada de MEH , (c) Gráfica de efectos principales sobre el % máximo liberado, (d) Grafica de superficie de respuesta estimada para % máximo liberado.

3.2. Índices de hinchamiento-erosión y propiedades de flotación *in vitro*

La **tabla 5** muestra los resultados de la evaluación de tiempo de flotación (h). Todas las formulaciones mostraron capacidad de flotación lo que puede atribuirse al efecto del NaHCO₃, debido a que se ha reportado que en los sistemas flotantes efervescentes, el bicarbonato de sodio mejora la flotabilidad de los comprimidos, especialmente en combinación con polímeros hidrofílicos como el HPMC, ya que el gas que se genera al quedar atrapado dentro del gel se forma por la hidratación del polímero, disminuyendo la densidad de la tableta aumentando así su capacidad de flotación en el estómago [18, 20]. Sin embargo, sólo las formulaciones 2 y 4 presentaron un tiempo total de flotación de hasta 24 horas.

Tabla 5. Propiedades físicas de los comprimidos

Formulación	Tiempo de retraso de flotación (min)	Tiempo total de flotación (h)
F1	16,6 h ± 0,12	10
F2	14,9 h ± 0,32	24
F3	14,8 h ± 0,32	8
F4	18,0 h ± 0,28	24

3.3. Índice de hinchamiento y erosión

La **Fig. 2** presenta el perfil de hinchamiento y erosión de cada formulación en función del tiempo de estudio. En cuanto al índice de hinchamientos (**Figura 2c**) las formulaciones presentaron los valores máximos en el siguiente orden F4>F2>F1>F3, mientras que presentó un orden inverso para el índice de erosión F3>F1>F2>F4 (**Figura 2d**).

La formulación F3 no presentó hinchamiento y por consiguiente la erosión aumenta rápidamente hasta un 92,72% a las 4 horas. De forma similar la F1 presentó un ligero hinchamiento hasta las 4 horas y posteriormente se erosionó casi por completo a las 8 h. Las formulaciones F3 y F1 al tener el nivel bajo de HPMC no se logró estabilizar la estructura gel con la arcilla, lo cual favoreció el fenómeno de erosión sobre el de hinchamiento.

En la formulación 2, en la que se percibe que el hinchamiento aumenta rápidamente hasta las 4 horas, seguido de un periodo de hinchamiento lento de sólo el 1,73% en un periodo de 4 horas. Las curvas de hinchamiento y erosión se cruzan en el punto de tiempo entre 6 y 10 horas, a partir del segundo punto se presenta un incremento del 26,61% en el índice de hinchamiento alcanzando su máximo porcentaje. Sin embargo, la pérdida de masa se produce durante todo el proceso llegando hasta un 83,45% de erosión en 12 horas.

En la formulación 4 existe un alto grado de hinchamiento (108%), así como un menor porcentaje de erosión en comparación con las otras formulaciones, esto se debe a la presencia de un alto contenido de HPMC y la combinación con un nivel alto de MMT que permite formar una estructura tridimensional que limita la erosión [13]. Los fenómenos de hinchamiento y erosión son complejos, pero mediante diseño de experimentos pueden ser abordados, por lo que este estudio abre un panorama en el que se puede estudiar el comportamiento *in vitro* en nuevas proporciones para evaluar el impacto de la arcilla en la formación de la red tridimensional, así como evaluar el efecto de las cargas eléctricas en ambos procesos empleando polímeros catiónicos.

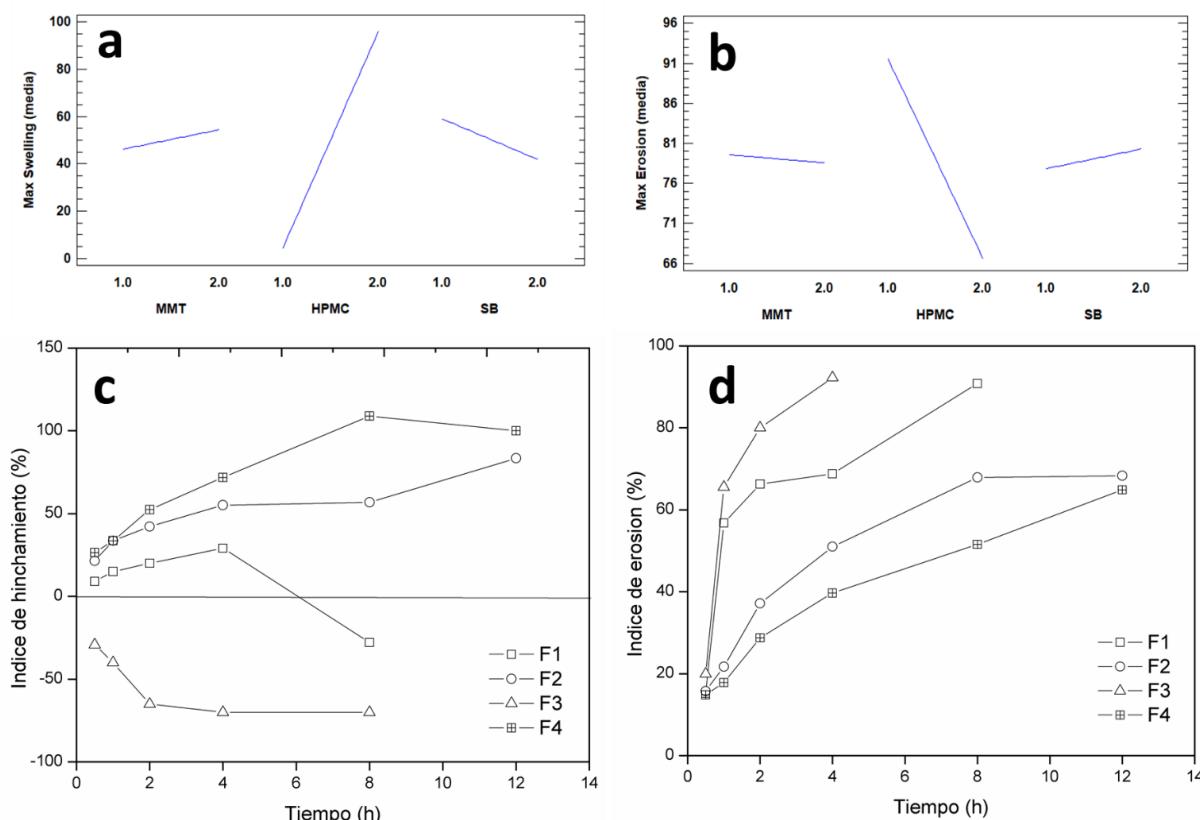


Figura 2 (a) Gráfica de efectos principales sobre el % máximo de hinchamiento, (b) Gráfica de efectos principales sobre el % máximo de erosión, (c) Grafica de Índice de hinchamiento (%)o de las formulaciones , (d) Grafica de Índice de erosión (%)o de las formulaciones

4. CONCLUSIONES

Se obtuvieron cuatro formulaciones de comprimidos flotantes efervescentes que mantuvieron la liberación prolongada de 8 a 24 horas. Las formulaciones F2 y F4 cumplen con los criterios de aceptación para la liberación prolongada de acuerdo a los criterios de la USP. La combinación de arcilla Montmorillonita y HPMC tuvo un impacto significativo las propiedades estructurales y de barrera (tortuosidad) para controlar la liberación del fármaco modelo. Todas las formulaciones siguieron el modelo cinético de Korsmeyer-Peppas en el que la liberación del fármaco depende de la proporción empleada en la combinación de polímero y arcilla y su capacidad para estabilizar la estructura del gel.

CONFLICTO DE INTERES

Los autores manifestamos no presentar ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. H.W. Huh, Y.-G. Na, H.C. Kang, M. Kim, M. Han, T.M.A. Pham, H. Lee, J.-S. Baek, H.-K. Lee & C.-W. Cho. Novel self-floating tablet for enhanced oral bioavailability of metformin based on cellulose. *Int. J. Pharm.*, **592**, 120113 (2021). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120113>
2. 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), 79–82 (2017). URL: <https://jsfk.ffarmasi.unand.ac.id/index.php/jsfk/issue/view/7>
3. M.A. El Nabrawi, M.H. Teaima, R.A.A. El-Monem, N.A. El Nabrawy & D.A. Gaber. Formulation, release characteristics, and bioavailability study of gastroretentive floating matrix tablet and floating raft system of Mebeverine HCl. *Drug Design Develop. Ther.*, **11**, 1081–1093 (2017). Doi: <https://doi.org/10.2147/dddt.s131936>
4. S. Jayrajsinh, G. Shankar, Y.K. Agrawal & L. Bakre. Montmorillonite nanoclay as a multifaceted drug-delivery carrier: A review. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **39**, 200-209 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.03.023>
5. C.I. Idumah, U.C. Okonkwo & C.M. Obele. Recently emerging advancements in montmorillonite polymeric nanoarchitectures and applications. *Clean. Mater.*, **4**, 100071 (2022). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clema.2022.100071>
6. K. Someshwar, K. Chithaluru, T. Ramarao & K.K. Kumar. Formulation and evaluation of effervescent floating tablets of tizanidine hydrochloride. *Acta Pharm.*, **61**(2), 217–226 (2011). Doi: <https://doi.org/10.2478/v10007-011-0015-5>
7. X. Yin, H. Li, Z. Guo, L. Wu, F. Chen, M.d. Matas, Q. Shao, T. Xiao, P. York, Y. He & J. Zhang. Quantification of swelling and erosion in the controlled release of a poorly water-soluble drug using synchrotron X-ray computed microtomography. *AAPS J.*, **15**(4), 1025–1034 (2013). Doi: <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9498-y>
8. M. Rahamathulla, S.M. Alsahhrani, A. Al Saqr, A. Alshetaili & F. Shakeel. Effervescent floating matrix tablets of a novel anti-cancer drug neratinib for breast cancer treatment. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **66**, 102788 (2021). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102788>
9. M. Djebbar, N. Chaffai & F. Bouchal. Development of floating tablets of metformin HCl by thermoplastic granulation. Part II: *In vitro* evaluation of the combined effect of acacia Gum/HPMC on biopharmaceutical performances. *Adv. Pharm. Bull.*, **10**(3), 399–407 (2020). Doi: <https://doi.org/10.34172/apb.2020.048>

10. B. Kim, Y. Byun & E.H. Lee. DoE-based design of a simple but efficient preparation method for a non-effervescent gastro-retentive floating tablet containing metformin HCl. *Pharmaceutics*, **13**(8), 1225 (2021). Doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081225>
11. S.N. Sapavatu & R.K. Jadi. Formulation development and characterization of gastroretentive drug delivery systems of loratadine. *Int. J. Appl. Pharm.*, **11**(6), 91–99 (2019). Doi: <https://doi.org/10.22159/ijap.2019v11i6.35194>
12. J.A. Alkrad, R.A. Shmeis, I. Alshwabkeh, H. Abazid & M.A. Mohammad. Investigation of the potential application of sodium bentonite as an excipient in formulation of sustained release tablets. *Asian J. Pharm. Sci.*, **12**(3), 259–265 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.01.004>
13. R.M. Kaoud, A.H. Khalaf & J.A. Alkrad. Development of sustained release alogliptin tablets using a multiparticulates system made of bentonite. *Int. J. Appl. Pharm.*, **13**(3), 68–73 (2021). Doi: <https://doi.org/10.22159/ijap.2021v13i3.40664>
14. S. Choiiri & A. Ainurofiq. Understanding the drug release mechanism from a montmorillonite matrix and its binary mixture with a hydrophilic polymer using a compartmental modelling approach. *IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng.*, **333**(1), 012065 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1088/1757-899X/333/1/012065>
15. E. Moussa, F. Siepmann, M.P. Flament, Y. Benzine, F. Penz, J. Siepmann & Y. Karrout. Controlled release tablets based on HPMC:lactose blends. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **52**, 607–617 (2019). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.05.028>
16. P. Okolo, S. Omonnhenle, A. Abdulsalaam & C. Ofunne. Novel applications of locally sourced montmorillonite (MMT) clay as a disintegrant in the formulation of pharmaceutical product. *Bayero J. Pure Appl. Sci.*, **8**(1), 153–159 (2015). Doi: <https://doi.org/10.4314/bajopas.v8i1.27>
17. S.L. Bee, M.A.A. Abdullah, S.T. Bee, L.T. Sin & A.R. Rahmat. Polymer nanocomposites based on silylated-montmorillonite: A review. *Prog. Polym. Sci.*, **85**, 57–82 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2018.07.003>
18. P. Thapa & S.H. Jeong. Effects of formulation and process variables on gastroretentive floating tablets with a high-dose soluble drug and experimental design approach. *Pharmaceutics*, **10**(3), 161 (2018). Doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030161>
19. K.H. Ramteke, P.A. Dighe, A.R. Kharat & S.V. Patil. Mathematical models of drug dissolution: A review. *Scholars Acad. J. Pharm.*, **3**(5), 388–396 (2014). URL: <https://saspublishers.com/media/articles/SAJP35388-396.pdf>
20. J. Ji, X. He, X.-L. Yang, W.-J. Du, C.-L. Cui, L. Wang, X. Wang, C.-F. Zhang & C.-R. Guo. The *in vitro/in vivo* evaluation of prepared gastric floating tablets of berberine hydrochloride. *AAPS PharmSciTech*, **18**(6), 2149–2156 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0696-7>

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

P. García-Guzmán, L. Ortega-Almanza, L. Schifter-Aceves & E. Solís-Candelas. Desarrollo y caracterización de un comprimido flotante a base de arcilla Montmorillonita y HPMC para liberación prolongada. *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*, **54**(1), 248–258 (2025). Doi: <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v54n1.119558>