

Comprimidos bicapa de Metformina ER y Glipizida IR en Combinación de dosis fija para compresión directa

Natalia Figueron, Manjeet Pimparade, Jessica Tran-Dinh, Manish Rane, and Ali Rajabi-Siahboomi

Colorcon Inc., Harleysville, PA, 19438, USA

Propósito

Combinaciones de dosis fija (CDF) son plataformas específicas que combinan dos o más activos en una única forma de dosificación. Esta tecnología ofrece como beneficio una mejora en la adhesión del paciente y provee a las compañías farmacéuticas, de oportunidades novedosas. Comprimidos bicapa son usados comúnmente para CDF; a pesar de que, al contener dos APIs con solubilidades, disoluciones, dosis, propiedades de fluidez y/o compresibilidades distintas, se incrementan los desafíos en la formulación. El propósito de este estudio fue evaluar varios aspectos de la formulación en comprimidos bicapa CDF conteniendo un activo altamente soluble en agua, Metformina HCl, en una capa de liberación extendida (ER) y un activo de baja solubilidad, Glipizida, en una capa de liberación inmediata (IR), utilizando excipientes de compresión directa.

Resultados

Comprimidos bicapa de Glipizida IR y Metformina ER fueron formulados satisfactoriamente utilizando excipientes de compresión directa (Figura 1). Ambas capas muestran buenas propiedades de flujo y compresión. Basados en la evaluación inicial de la compresión, 1000 mg de la capa ER fueron comprimidos, primero con una precompresión de 2.5 a 4 kN, seguida por 300 mg de la capa IR a una fuerza de compresión final de 25 kN. La velocidad de compresión se ajustó entre 15 – 30 rpm. Los comprimidos mostraron buenos valores de dureza, baja friabilidad, libre de defectos, peso y espesor constantes. La presencia de la capa ER no impactó en la liberación del activo de la capa IR ni viceversa. El T80 de Glipizida IR se encontró dentro de los 10 minutos (Figura 2a), mientras que el T80 de Metformina ER se encontró a las 6 horas (Figura 2b).

Métodos

Comprimidos bicapa conteniendo una capa ER con una alta dosis de Metformina HCl (500 mg) y una capa IR con una baja dosis de Glipizida (5 mg) fueron formulados para compresión directa. El peso total del comprimido fue 1300 mg. Excipientes de compresión directa fueron utilizados en las dos capas, como el StarTab® Almidón de compresión directa (Colorcon) como diluyente y el METHOCEL™ K100M DC2 (DuPont) Hipromelosa de compresión directa, junto con otros excipientes como lubricantes, colorantes, etc. Los parámetros de mezclado en la capa IR fueron optimizados en un mezclador en V para alcanzar una adecuada uniformidad para la baja dosis de Glipizida. Las tabletas fueron comprimidas de forma manual (Globe Pharma) y utilizando una compresora rotativa (Piccola) para optimizar la formulación y analizar cada capa de activo. Fueron evaluadas varias condiciones de fuerza de compresión para optimizar la compresión de la formulación final, minimizando la variación en el peso, la separación entre capas y la migración de color. Los comprimidos se caracterizaron de acuerdo a sus propiedades físicas y en ensayos de liberación in vitro. Ensayos de disolución se realizaron siguiendo los lineamientos de USP Aparato II (paletas) a 100 rpm en 1000 mL de buffer fosfato pH 6.8 a 37°C. Metformina y Glipizida fueron analizadas espectrofotométricamente a 233 nm y 276 nm, respectivamente.

Figura 1: Glipizida 5mg IR y Metformina HCl 500 mg ER CDF



Figura 2: Perfiles de liberación de Glipizida IR (A) y Metformina HCl ER (B) a partir de comprimidos bicapa CDF

