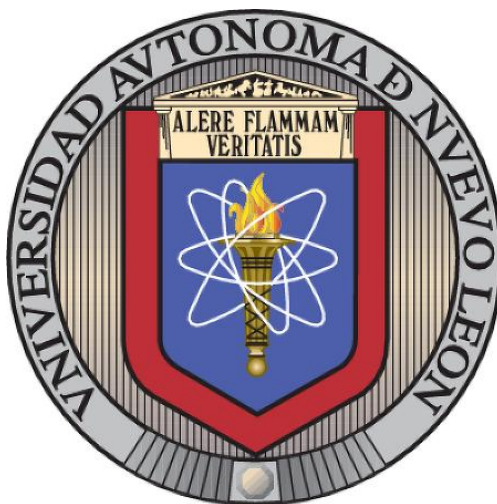


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



DISEÑO Y EVALUACIÓN *IN VITRO* DE UN SISTEMA DE LIBERACIÓN DE  
GASTRORRETENCIÓN DE CLORHIDRATO DE METFORMINA PARA  
DIABETES TIPO 2

Por

Q.F.B. MAYELA YENISEY RAMÍREZ CABRIALES

Como requisito parcial para obtener el Grado de  
MAESTRÍA EN CIENCIAS con Orientación en  
Farmacia

Octubre 2015

DISEÑO Y EVALUACIÓN *IN VITRO* DE UN SISTEMA DE LIBERACIÓN DE  
GASTRORRETENCIÓN DE CLORHIDRATO DE METFORMINA PARA  
DIABETES TIPO 2

Revisión de la tesis:

---

Dra. Sandra Leticia Gracia Vásquez

Director de tesis

---

Dra. Patricia González Barranco

Co-Directora de Tesis interna

---

Dr. Gildardo Rivera Sánchez

Co-Director de Tesis externo

---

Dra. Yolanda Araceli Gracia Vásquez

Comité tutorial

---

Dra. Elizabeth Orozco Beltrán

Comité tutorial

---

Dr. Omar González Santiago

Comité tutorial

DISEÑO Y EVALUACIÓN *IN VITRO* DE UN SISTEMA DE LIBERACIÓN DE  
GASTRORRETENCIÓN DE CLORHIDRATO DE METFORMINA PARA  
DIABETES TIPO 2

Aprobación de la tesis:

---

Dra. Sandra Leticia Gracia Vásquez

Presidente

---

Dra. Yolanda Araceli Gracia Vásquez

Secretaria

---

Dra. Elizabeth Orozco Beltrán

1er. Vocal

---

Dra. Ma. Araceli Hernández Ramírez

Subdirectora de Estudios de Posgrado

## RESUMEN

**Mayela Yenisey Ramírez Cabriales**

**Fecha de Graduación: Octubre, 2015**

**Universidad Autónoma de Nuevo León**

**Facultad de Ciencias Químicas**

**Título del Proyecto:** Diseño y evaluación *in vitro* de un sistema de liberación de gastrorretención de clorhidrato de metformina para diabetes tipo 2.

**Número de páginas:**

**Candidato para obtener el grado de Maestría en Ciencias con Orientación en Farmacia.**

**Área de Estudio:** Farmacia

**Propósito y método del estudio:** Diseñar y evaluar microcápsulas gastroflotantes de clorhidrato de metformina utilizando diferentes polímeros. Los sistemas de gastrorretención (SGR) son considerados como grandes oportunidades para fármacos que cuentan con una ventana de absorción muy estrecha en el tracto gastrointestinal. El poder lograr la disolución y liberación de estos fármacos antes de que lleguen a su sitio de absorción es la meta a seguir. El clorhidrato de metformina ampliamente utilizado en el tratamiento de diabetes mellitus, es absorbido en la parte superior de intestino delgado, por lo que es necesario que se encuentre disuelto antes llegar a su sitio de absorción, por dicha razón se decidió elaborar un sistema de gastrorretención flotante. Se elaboraron microcápsulas flotantes por el método de emulsión y evaporación de solvente utilizando el clorhidrato de metformina y los polímeros Eudragit RL 100, acetato de celulosa y acetobutirato de celulosa en diferentes proporciones. **Contribuciones y Conclusiones:** La variación en la velocidad de agitación, el porcentaje de los polímeros y demás excipientes son algunos factores que influyen en la formación de microcápsulas. Las microcápsulas obtenidas con clorhidrato de metformina se caracterizaron y se seleccionó la mejor formulación para evaluar y comparar su perfil de liberación con un producto comercial de liberación prologada. La elaboración de formas farmacéuticas gastroflotantes implica una constante búsqueda y recopilación exhaustiva de información así como ensayos de prueba y error con la formulación y el método para la generación de importantes avances y conocimientos útiles en el desarrollo de nuevas opciones de formas farmacéuticas de liberación prolongada.

**FIRMA DEL ASESOR:** \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMIENTOS**

**A la Dra. Sandra Leticia Gracia Vásquez** y a la **Dra. Patricia González Barranco** por su paciencia y atenciones que me brindaron durante el desarrollo de este trabajo. Gracias por sus enseñanzas y por apoyarme en esta etapa de mi desarrollo profesional, que Dios las Bendiga y les permita continuar en su labor de enseñanza.

**Al Dr. Gildardo Rivera Sánchez** por su apoyo y estar al pendiente de mis avances en el proyecto.

**Al comité de revisión, Dra. Yolanda A. Gracia Vásquez, Dra. Elizabeth Orozco Beltrán, Dr. Omar González Santiago,** por su apoyo, sus críticas constructivas y consejos en la elaboración de este proyecto.

**A la Facultad de Ciencias Químicas de la UANL** por proporcionar la beca y las instalaciones sin las cuales yo no hubiera podido realizar este crecimiento profesional.

## **AGRADECIMIENTOS ESPECIALES**

**A Dios** principalmente, por darme el don de la vida, por darme salud, bienestar y por permitirme terminar este ciclo tan importante. Ya que sin su ayuda, guía y amor nunca lo hubiera logrado.

**A mis padres, Amalia y Juan**, por traerme a esta vida, por sus buenos y certeros consejos, su amor, comprensión, tolerancia, amistad y apoyo incondicional. Por escucharme mientras practicaba mi presentación antes de cada seminario. Porque fingían ponerme atención. Por todas esas preguntas cuando no entendían algo y me ayudaban a yo entenderlo mejor. ¡Gracias!

**A mi preciosa Victoria**, por recordarme ser paciente por medio de sus pataditas, por no adelantar su llegada después de tanto estrés o subir y bajar escaleras. Siempre estuviste tranquila mientras yo exponía en los seminarios, gracias por esperar el mejor momento para llegar a mi vida y ser la razón para terminar este proyecto. Todos mis logros son para ti.

**A mi esposo Salvador**, por apoyarme en esta etapa tan importante en mi carrera, por hacerse de cenar mientras yo repasaba mis clases. Por llevarme y traerme todos los días al laboratorio. Por comprender mi estrés y aguantar mi mal carácter cuando algo no salía bien en el proyecto. Por ser mi compañero en esta travesía.

**A mis hermanas, Veronica y Hadith**, siempre me apoyaron en todo lo que emprendía y sé que siempre estarán ahí para apoyarme o cuidar a Vicky.

**A mis amigos, Bárbara, Tere, Keila, la Sra. Martha, Margarita, Salvador** por apoyarme en este proyecto y recordarme que si se puede a pesar de cualquier problema, a darme ánimos y ayudarme a comprender lo que no lograba entender en mis clases. Por ayudarme en el trabajo de la farmacia mientras tenía que ir al laboratorio.

# TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Diabetes mellitus .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Generalidades .....	1
1.1.2 Tratamiento no farmacológico .....	4
1.1.3 Tratamiento farmacológico .....	6
1.1.4 Clorhidrato de metformina .....	14
<b>1.2 Sistema de liberación de fármacos.....</b>	<b>16</b>
1.2.1 Sistemas gastrorresistentes .....	17
1.2.2 Microcápsulas .....	19
1.2.3 Método de emulsión y evaporación del solvente .....	21
1.2.4 Polímeros usados en la elaboración de microcápsulas .....	22
<b>1.3 Estudio de liberación <i>in vitro</i> como parámetro de calidad en el análisis de formas farmacéuticas sólidas .....</b>	<b>24</b>
1.3.1 Perfil de disolución .....	24
<b>1.4 Validación del método analítico .....</b>	<b>24</b>
1.4.1 Parámetros del sistema .....	25
1.4.2 Parámetros del método .....	26
<b>1.5 Antecedentes .....</b>	<b>29</b>
1.5.1 Microcápsulas flotantes.....	29
<b>1.6 Justificación .....</b>	<b>35</b>
<b>1.7 Hipótesis .....</b>	<b>36</b>
<b>1.8 Objetivos .....</b>	<b>36</b>
1.8.1 Objetivo general .....	36
1.8.2 Objetivos específicos .....	37
<b>2. MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>38</b>
<b>2.1 Materiales.....</b>	<b>38</b>
2.1.1 Equipos e instrumentos .....	38
2.1.2 Materias primas y reactivos .....	38
2.1.3 Medicamento de referencia .....	39
<b>2.2 Métodos .....</b>	<b>39</b>
2.2.1 Desarrollo galénico .....	39
2.2.2 Caracterización.....	42
2.2.3 Espectroscopía de IR.....	44
2.2.4 Perfil de liberación .....	45
2.2.5 Perfil de disolución .....	46
2.2.6 Validación del método analítico para cuantificar metformina en las microcápsulas .....	47
<b>3. RESULTADOS.....</b>	<b>51</b>

<b>3.1 Resultados de la caracterización.....</b>	<b>51</b>
<b>3.2 Reformulación de microcápsulas.....</b>	<b>56</b>
<b>3.3 Caracterización de las nuevas formulaciones.....</b>	<b>57</b>
<b>3.4 Validación del método analítico para cuantificación de clorhidrato de metformina en las microcápsulas. ....</b>	<b>58</b>
3.4.1 Validación del sistema .....	58
3.4.2 Validación del método .....	60
<b>3.5 Resultados Espectroscópicos.....</b>	<b>63</b>
3.5.1 IR clorhidrato de metformina.....	63
3.5.2 IR acetato de celulosa.....	64
3.5.3 IR Eudragit RL 100.....	64
3.5.4 IR acetobutirato de celulosa .....	65
3.5.5 IR microcápsulas con clorhidrato de metformina .....	66
<b>3.6 Prueba de perfil de liberación.....</b>	<b>68</b>
<b>4. DISCUSIONES.....</b>	<b>71</b>
<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>76</b>
<b>6. REFERENCIAS .....</b>	<b>78</b>
<b>RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO .....</b>	<b>87</b>



## LISTA DE TABLAS

<b>TABLA</b>	<b>PÁGINA</b>
1. FORMULACIÓN DE MICROCÁPSULAS CON EUDRAGIT RL 100	41
2. FORMULACIÓN DE MICROCÁPSULAS CON ACETATO DE CELULOSA	41
3. FORMULACIÓN DE MICROCÁPSULAS CON ACETOBUTIRATO DE CELULOSA	42
4. CONDICIONES EXPERIMENTALES DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN	46
5. PORCENTAJES DE RENDIMIENTO OBTENIDOS	51
6. TAMAÑOS DE PARTÍCULAS OBTENIDAS EN LAS FORMULACIONES	52
7. EFICIENCIA DE ENCAPSULACIÓN	53
8. PORCENTAJE DE FLOTABILIDAD	53
9. REFORMULACIÓN DE MICROCÁPSULAS CON CO <sub>2</sub>	56
10. REFORMULACIÓN DE MICROCÁPSULAS CON HEXANO	57
11. CARACTERIZACIÓN DE LAS NUEVAS FORMULACIONES CON CO <sub>2</sub> Y HEXANO	57
12. RESULTADOS DE LA PRUEBA DE LINEALIDAD	58
13. ABSORBANCIAS OBTENIDAS Y FACTOR RESPUESTA CALCULADO EN LA PRUEBA DE LINEALIDAD DEL SISTEMA	59
14. RESULTADOS OBTENIDOS DE LA PRUEBA DE PRECISIÓN	60
15. RESULTADOS DE LA PRUEBA DE LINEALIDAD	61
16. CONCENTRACIONES (MG/ML) Y PORCENTAJES DE RECOBRO CALCULADOS EN LA PRUEBA DE LINEALIDAD DEL MÉTODO	62
17. PORCENTAJES DE RECOBRO CALCULADOS PARA EL PARÁMETRO DE REPRODUCIBILIDAD INTER DÍA.	62
18. PORCENTAJE PROMEDIO DISUELTO DEL MEDICAMENTO DE REFERENCIA LIBERADO EN MEDIO ÁCIDO	68

19. PORCENTAJE PROMEDIO LIBERADO DE LA MUESTRA MA 1:4	69
20. LIBERACIÓN DE METFORMINA	70

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA	PÁGINA
1. REPRESENTACIÓN DE LA INSULINA.	6
2. CLORHIDRATO DE METFORMINA.	14
3. SISTEMAS DE GASTRORRETENCIÓN.	18
4. SISTEMA DE LIBERACIÓN FLOTANTE.	19
5. MÉTODO DE EVAPORACIÓN Y EMULSIÓN DEL SOLVENTE.	22
6. MICROCÁPSULAS DE EUDRAGIT RL 100	54
7. MICROCÁPSULAS DE ACETATO DE CELULOSA	54
8. MICROCÁPSULAS DE ACETOBUTIRATO DE CELULOSA	55
9. ESPECTRO DE INFRARROJO DEL CHLORHIDRATO DE METFORMINA.	63
10. ESPECTRO DE INFRARROJO DE ACETATO DE CELULOSA.	64
11. ESPECTRO DE INFRARROJO DE EUDRAGIT RL 100.	65
12. ESPECTRO DE INFRARROJO DEL ACETOBUTIRATO DE CELULOSA.	65
13. ESPECTRO DE INFRARROJO DEL CHLORHIDRATO DE METFORMINA.	66
14. ESPECTRO DE INFRARROJO DE LA MEZCLA DE METFORMINA Y ACETATO DE CELULOSA.	66
15. ESPECTRO DE INFRARROJO DE LA MEZCLA DE METFORMINA Y EUDRAGIT RL 100.	67
16. ESPECTRO DE INFRARROJO DE LA MEZCLA DE METFORMINA Y ACETOBUTIRATO DE CELULOSA.	67

## **LISTA DE GRÁFICAS**

<b>GRAFICA</b>	<b>PÁGINA</b>
1. CURVA DE REGRESIÓN DE LA PRUEBA DE LINEALIDAD DEL SISTEMA	59
2. CURVA DE REGRESIÓN AJUSTADA DE LA PRUEBA DE LINEALIDAD DEL MÉTODO	61
3. PERFIL DE LIBERACIÓN DE TABLETAS DE METFORMINA DABEX XR	68
4. PERFIL DE LIBERACIÓN DE LA FORMULACIÓN MA 1:4	69

## NOMENCLATURA

Símbolo o abreviatura	Significado
ADP	Adenosin difosfato
AMP	Adenosin monofosfato
AMPK	Kinasa dependiente de adenosin monofosfato
ATP	Adenosin trifosfato
CAB	Acetobutirato de celulosa
Co-A	Coenzima A
DM	Diabetes mellitus
DPP-4	Enzima dipeptidil peptidasa-4
EC	Etilcelulosa
ESE	Método de emulsión/evaporación de solvente
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
fR1 y fR2	Factor respuesta #1 y #2
GIP	Péptido insulínico-dependiente de glucosa
GLP-1	Péptido similar al glucagón
GLUT	Transportadores de glucosa
HCl	Ácido clorhídrico
MESE	Método modificado de emulsión/evaporación de solvente
mg	Miligramos
MGA	Método general de análisis
min	Minutos
NaCl	Cloruro de sodio

nm	Nanómetros
pKa	-log de la constante de acidez
PP	Células PP
P/P	Peso/peso
PPAR- $\gamma$	Receptor gama activado por proliferadores de peroxisomas
rpm	Revoluciones por minuto
SLM	Sistema de liberación modificada
SU	Sulfonilurea
TGI	Tracto gastrointestinal
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
TZD	Tiazolidinediona
USP	Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica
UV-Vis	Ultra violeta-visible
$\mu\text{m}$	Micrómetros

## **CAPÍTULO 1**

### **INTRODUCCIÓN**

#### **1.1 Diabetes mellitus**

##### **1.1.1 Generalidades**

La diabetes mellitus (DM) es un síndrome caracterizado por hiperglucemia, resultado de la insuficiente acción o secreción de la insulina, lo que lleva a alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. La hiperglucemia se asocia con daño a largo plazo, ocasionando disfunción o insuficiencia de diversos órganos, especialmente ojos, corazón, vasos sanguíneos y riñón, en donde también se puede presentar nefropatía diabética (Keidan *et al.*, 2002; Gavin *et al.*, 2002; Nolte *et al.*, 2010; Bosenberg *et al.*, 2008; Powers *et al.*, 2011; Terawaky *et al.*, 2015).

La DM constituye un problema de salud a nivel mundial, siendo una de las principales causas de muerte. La sexta edición del 2014 del Atlas de la Federación Internacional de Diabetes menciona que existen más de 387 millones de personas con esta enfermedad en el mundo. En México se calculan poco más de 9 millones de personas con diabetes y aproximadamente 68 mil personas mueren cada año debido a esta enfermedad o sus complicaciones. El Instituto Mexicano de Diabetes estima que México se encuentra en el 8º lugar mundial con respecto a los enfermos que padecen

esta enfermedad, y se cree que para el 2020 la cifra en México será de 17 millones de personas con diabetes. ([www.who.int/es](http://www.who.int/es); [www.idf.org](http://www.idf.org); [www.imd.org.mx](http://www.imd.org.mx)).

La DM se clasifica en tres categorías: diabetes insulínica o tipo 1 (DM1), cuya causa es la deficiencia absoluta en la secreción de insulina, el 10% de los casos corresponde a este tipo de diabetes, a menudo con evidencia de destrucción autoinmune de las células  $\beta$  pancreáticas; el segundo tipo de diabetes es la no insulínica o tipo 2 (DM2), cuya causa es una combinación de la resistencia a la acción de la insulina y una inadecuada secreción de ésta; está presente en el 90% de los casos y también es considerada la más compleja debido a que la resistencia a la insulina puede pasar desapercibida durante años ya que los síntomas suelen ser leves y esporádicos; el tercer tipo es la diabetes gestacional, caracterizada por aparecer en el segundo o tercer trimestre del embarazo, pero en la mayoría de los casos una vez dado el alumbramiento la paciente vuelve a niveles normales de glucosa en sangre (Alfaro *et al.*, 2000; Gavin *et al.*, 2002; Nolte *et al.*, 2010; Powers *et al.*, 2011).

En la DM casi todas las alteraciones patológicas pueden atribuirse a uno de los tres principales efectos de la falta de insulina: 1) disminución de la captación de glucosa en las células del cuerpo, con el resultante incremento de la glucosa en sangre hasta valores de 300 a 1200 mg/100 mL, 2) acumulación de colesterol en las paredes de los vasos sanguíneos con la consecuente aterosclerosis y 3) agotamiento de proteínas en los tejidos corporales. Cuando la glucosa llega a los túbulos renales a través del filtrado glomerular se eleva su concentración y comienza a eliminarse por la orina ocasionando poliuria



(volumen urinario excesivo), el efecto total es la deshidratación, por lo que causa polidipsia. Entre otros síntomas presentes están la polifagia (aumento del apetito), pérdida de peso, trastornos visuales y cansancio. La morbilidad y mortalidad de la diabetes están principalmente determinadas por sus complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía y neuropatía) y macrovasculares (enfermedad cardiovascular y enfermedad vascular periférica). El óptimo control glucémico reduce significativamente el riesgo de desarrollar complicaciones (Guyton *et al.*, 1998; Alfaro *et al.*, 2000; Gavin *et al.*, 2002; Fernández *et al.*, 2009; Nolte *et al.*, 2010; Powers *et al.*, 2011; Terawaki *et al.*, 2015).

Los objetivos generales del tratamiento de la diabetes son: evitar las descompensaciones agudas, prevenir o retrasar la aparición de las complicaciones tardías de la enfermedad, disminuir la mortalidad y mantener una buena calidad de vida. En cuanto a lo que se refiere a las complicaciones crónicas de la enfermedad, el buen control glucémico permite reducir la incidencia de las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía), mientras que el buen control de la glucemia *per se* no parece ser tan determinante para prevenir las complicaciones macrovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica) y, en este sentido, el tratamiento de la hiperglucemia debería contemplarse como parte de un abordaje integral del conjunto de factores de riesgo que presentan estos pacientes (hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo, entre otros). Así, un tratamiento encaminado a obtener un control glucémico óptimo pero que descuide el resto de factores de riesgo cardiovascular será muy poco racional. De hecho, seguramente será más benéfico para el paciente diabético obtener mejoría de todos los factores de riesgo

cardiovasculares, aunque no se alcancen ninguno de los objetivos de forma estricta (Simó *et al.*, 2002).

### **1.1.2 Tratamiento no farmacológico**

La dieta y el ejercicio son parte fundamental del tratamiento de la diabetes. Las recomendaciones dietéticas deben adaptarse a cada individuo para conseguir los objetivos generales del tratamiento. En este sentido hay que considerar que la obesidad es muy frecuente en pacientes con diabetes tipo 2 y, por tanto, uno de los principales objetivos es la reducción de peso (Alfaro *et al.*, 2000; Simó *et al.*, 2002; Kumar *et al.*, 2013).

El contenido calórico de la dieta debe ajustarse en cada individuo en función de su índice de masa corporal y de la actividad física que desempeñe habitualmente. En cuanto a la proporción de nutrientes de la dieta, se recomienda que las proteínas constituyan el 10-20% del total de las calorías ingeridas, y las grasas con un porcentaje menor del 30 % de las cuales menos del 10 corresponde a saturadas. En cuanto a los hidratos de carbono, debe darse más importancia a la cantidad total ingerida que a la procedencia de los mismos, pero deberían evitarse los hidratos de carbono de absorción rápida. La fibra es un carbohidrato que no aumenta los niveles de glucosa, el aumento en el consumo de la misma logra una disminución de la glucemia y aumenta la excreción fecal de cobre (Cu), cromo (Cr), manganeso (Mn), magnesio (Mg), zinc (Zn) y calcio (Ca), entre otros (Alfaro *et al.*, 2000; Simó *et al.*, 2002; Kumar *et al.*, 2013).

El ejercicio físico, además de constituir un pilar fundamental en el tratamiento de los pacientes diabéticos, contribuye un punto fundamental para prevenir el desarrollo de diabetes durante la vida adulta. En los pacientes con diabetes tipo 2 el ejercicio moderado y regular (30 min/día) es muy benéfico, puesto que disminuye la hemoglobina glucosilada, los valores de colesterol, aumenta la sensibilidad a la insulina, reduce la presión arterial, contribuye a la reducción ponderal con mejora del estado cardiovascular (disminución de la frecuencia cardíaca en reposo, aumento del volumen sistólico y disminución del trabajo cardíaco) además, proporciona una mayor sensación de bienestar y calidad de vida (Alfaro *et al.*, 2000; Simó *et al.*, 2002; Kumar *et al.*, 2013).

El principal inconveniente del ejercicio en los pacientes diabéticos es la hipoglucemia, que puede ocurrir varias horas después y debe condicionar el ajuste de la pauta terapéutica. Además, en los pacientes con diabetes tipo 1 con mal control metabólico, y en especial tras un ejercicio anaeróbico, puede producir una descompensación hiperglucemia, cetosis, cardiopatía isquémica, arritmia, hemorragia vítrea, entre otras, por lo que se deberá modificar su dieta y dosis de insulina cuando se disponga a realizar ejercicio (Alfaro *et al.*, 2000; Simó *et al.*, 2002; Kumar *et al.*, 2013).

Los productos medicinales a base de plantas han sido utilizados a lo largo del tiempo como tratamiento para la DM2, muchos pacientes consideran el uso de plantas como su primer tratamiento antes de iniciar el farmacológico. Se estima que aproximadamente 400 plantas tienen un efecto hipoglucemiante. Entre las más utilizadas se encuentran la *Pterocarpus marsupium*, *Aloe barbadensis* y *Trigonella foenum graecum* (Kumar *et al.*, 2013).

### 1.1.3 Tratamiento farmacológico

Para el tratamiento farmacológico de la DM1 y DM2 se dispone de insulina en sus distintas presentaciones.

Descubierta en 1982, la insulina es una hormona de 51 aminoácidos, cuya función es controlar la captación, utilización y almacenamiento de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos (Figura 1) (Powers *et al.*, 2011; Nolte *et al.*, 2010; Brandan *et al.*, 2011).

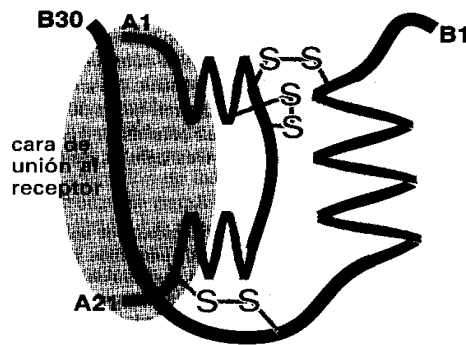


Figura 1. Representación de la insulina.

Los islotes de Langerhans están compuestos por cuatro tipos de células, cada una de las cuales sintetizan y secretan hormonas polipeptídicas distintas: insulina en las células  $\beta$  (B), glucagón en las células  $\alpha$  (A), somatostatina en la células  $\delta$  (D), y polipéptido pancreático en la células PP. Las células  $\beta$  conforman hasta un 80% del islote y constituyen su centro.

La secreción de la insulina depende de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$ . El metabolismo de la glucosa, iniciado por la glucocinasa, da por resultado modificaciones de la proporción entre ATP y ADP, esto inhibe los canales de  $\text{K}^+$  sensibles a ATP y despolariza la célula

$\beta$ . La actividad compensadora de un canal de  $\text{Ca}^{2+}$  dependiente de voltaje da por resultado flujo de entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  hacia la célula  $\beta$ . El canal de  $\text{Ca}^{2+}$  activa la fosfolipasa  $\text{A}_2$  y C, dando como resultado formación de ácido araquidónico, inositol polifosfato y diacilglicerol. El inositol moviliza  $\text{Ca}^{2+}$  desde el retículo endoplásmico, lo cual aumenta más la concentración del catión; el  $\text{Ca}^{2+}$  actúa como el secretagogo de insulina.

Las acciones anabólicas de la insulina comprenden la estimulación del uso y almacenamiento de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos. Esto se logra por medio de la estimulación del transporte de sustratos e iones hacia células, favoreciendo la transportación de estas moléculas entre compartimientos celulares. Las hexoquinas fosforilan la glucosa y así entra a las células por difusión facilitada mediante transportadores de glucosa (Glut) (Rhodes *et al.*, 2002; Brandan *et al.*, 2011; Powers *et al.*, 2011).

Para el tratamiento de la DM2 actualmente se encuentran comercialmente disponibles además de la insulina: las sulfonilureas (SU). A mediados de los años cincuenta se desarrollaron las primeras SU para uso comercial (carbutamida y tolbutamida), y a mediados de los sesenta ya existían cuatro en el mercado (tolbutamida, acetohexamida, tolazamida y clorpropamida), que actualmente se conocen como SU de primera generación. A finales de los años sesenta se introdujeron las de segunda generación (glibenclamida, glipizida, gliquidona y gliclazida). Estos fármacos tienen una ventaja para aquellos que utilizan otros medicamentos, ya que no se unen a las proteínas transportadoras en la sangre, debido a esto, las interacciones medicamentosas son menos

probables (Alfaro *et al.*, 2000; Simó *et al.*, 2002; Nolte *et al.*, 2010; Bosenberg *et al.*, 2008; Powers *et al.*, 2011).

Las SU ejercen su acción a través de unos receptores de alta afinidad situados en las células  $\beta$ -pancreáticas. La unión a estos receptores inhibe la apertura de los canales de potasio ATP-sensibles y evita la salida de potasio de la célula, desencadenando la despolarización de la membrana celular. Como consecuencia se abren los canales del calcio, aumenta el contenido intracelular de calcio y su unión a la calmodulina lo cual produce la contracción de microfilamentos y la exocitosis de los gránulos de insulina (Alfaro *et al.*, 2000; Simó *et al.*, 2002; Bosenberg *et al.*, 2008; Nolte *et al.*, 2010; Powers *et al.*, 2011). Entre los efectos secundarios de las sulfonilureas se incluyen náuseas y vómito, ictericia colestática, anemias aplásicas y hemolíticas, hiperinsulinemia, aumento de peso e hipoglucemia, siendo este último el más peligroso, pues en situaciones de disminución de la ingestión de alimentos sin reducir la dosis de sulfonilureas pueden producirse hipoglucemias severas que precisan en algunos casos de tratamiento hospitalario (Alfaró *et al.*, 2000; Simó *et al.*, 2002; Bosenberg *et al.*, 2008; Powers *et al.*, 2011; Drug Information., 2013).

Otros fármacos secretagogos son las meglitinidas, dentro de los cuales se encuentran la repaglinida y la nateglinida que al igual que las SU estimulan la secreción de insulina al cerrar canales de potasio dependientes de ATP en las células  $\beta$ -pancreáticas. Desde el punto de vista clínico, esto representa una acción más corta pero más intensa que la de las SU, lo que se traduce en una menor elevación de la glucosa postprandial y en una

menor acción hipoglucemiante tardía, es decir, se evita el estímulo de las células  $\beta$  durante los períodos de ayuno. Esto es especialmente importante para evitar las hipoglucemias nocturnas. Estos secretagogos de acción rápida, al igual que las SU, están indicados en la DM2 cuando no se cumplan los objetivos terapéuticos tras la dieta y ejercicio.

Otros hipoglucemiantes orales son los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, estos fármacos inhiben de forma competitiva y reversible las  $\alpha$ -glucosidasas intestinales retrasando y, en parte, impidiendo la absorción de los hidratos de carbono. En consecuencia, su acción principal consiste en disminuir la hiperglucemia postprandial. La acarbosa, fármaco de este grupo, reduce las concentraciones plasmáticas postprandiales de glucosa en pacientes con los dos tipos de diabetes. Para minimizar los efectos secundarios se recomienda iniciar el tratamiento con 25-50 mg (medio o un comprimido), que se ingerirán sin masticar antes de las comidas. La dosis puede aumentarse semanalmente hasta alcanzar los 300 mg/día, que es la dosis habitual, y su efecto máximo se observa a los tres meses. Sus efectos secundarios más importantes y que ocasionan mayor número de abandono de la terapia son flatulencia (30%), diarrea y meteorismo abdominal vinculado con la dosis (Simó *et al.*, 2002; Van de Laar *et al.*, 2005; Bosenberg *et al.*, 2008; Nolte *et al.*, 2009; Powers *et al.*, 2011).

Las tiazolidinedionas (TDZ) son un grupo de fármacos que fundamentan su acción en aumentar la sensibilidad a la insulina. En 1982 se descubrió el primer fármaco de este grupo, la ciglitazona, pero no se introdujo en el mercado por su elevada toxicidad. A

partir de mediados de los años noventa se desarrollaron derivados con un mejor perfil de seguridad: la troglitazona, la pioglitazona y la rosiglitazona. Sin embargo, la troglitazona se retiró del mercado por su hepatotoxicidad. La pioglitazona se conoce comercialmente como ®Zactos y la rosiglitazona como ®Avandia. El mecanismo de acción se fundamenta en su unión a unos receptores nucleares específicos denominados PPAR- $\gamma$  (receptor gama activado por proliferadores de peroxisomas), cuyo estímulo regula la transcripción de genes específicos que conducen a un aumento del número y la afinidad de los receptores insulínicos, especialmente de los transportadores de glucosa GLUT-4, de este modo se incrementa la captación periférica de glucosa mediada por la insulina tanto en el músculo como en el tejido adiposo. La estimulación de los PPAR- $\gamma$  también produce una transformación de pre-adipocitos en adipocitos con menor capacidad de respuesta a la acción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). De ello se deriva una menor lipólisis y una disminución de los ácidos grasos libres circulantes, con la consiguiente mejoría a la resistencia insulínica (Alfaro et al., 2000; Simó et al., 2005; Bosenberg *et al.*, 2008; Nolte *et al.*, 2010; Powers *et al.*, 2011).

La enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) es una serinoproteasa cuya inhibición da por resultado un incremento considerable de las concentraciones de GLP-1 y GIP, situación que al final disminuye las variaciones posprandiales de la glucemia al incrementar la secreción de insulina mediada por glucosa, además de no causar aumento de peso y no tener un efecto hipoglucemiante. Actualmente se encuentran disponibles fármacos inhibidores de la DPP-4, como la sitagliptina, saxagliptina y vildagliptina (Drucker *et al.*, 2007; Bosenberg *et al.*, 2008; Girolamo *et al.*, 2008; Nolte *et al.*, 2010, Hester *et al.*, 2012, Terawaki *et al.*, 2015).



Las incretinas son un conjunto de enterohormonas capaces de incrementar la secreción insulínica de manera glucosa-dependiente. Dentro de esta familia, en especial el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) son actualmente los miembros mejor conocidos y más relevantes del grupo. El GLP-1 producido en las células L del intestino a partir de proglucagón, tiene un poderoso efecto secretagogo de la insulina y estimula, asimismo y de manera notable, la biosíntesis de insulina; inhibe también la secreción de glucagón, y reduce la producción hepática de glucosa, la velocidad de vaciamiento gástrico, el apetito y la ingestión calórica. Ambas hormonas estimulan la secreción de insulina de manera dependiente de la concentración de glucosa, por lo tanto la incidencia de hipoglucemia es mínima. Entre los fármacos análogos del GLP-1 se encuentran la exenatida y la liraglutida, ambos son resistentes a la degradación de la DPP-4, la exenatida puede ser administrado a pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, suele ser administrada en combinación con otros fármacos: sin embargo, al administrarse con SU se ha observado un aumento en la incidencia de hipoglucemia de moderada a grave. En caso de hiperglucemia, la liraglutida estimula la producción de insulina en las células  $\beta$ -pancreática y reduce la de glucagón por las células pancreáticas, disminuyendo así los niveles de glucosa. El mecanismo hipoglucemiante también implica un retraso leve en el vaciamiento gástrico. La liraglutida reduce el peso y la masa grasa corporal mediante mecanismos que implican una reducción del apetito y de la ingesta calórica (Fernández *et al.*, 2009; Nolte *et al.*, 2010; García *et al.*, 2010; Brandan *et al.*, 2011; Terawaki *et al.*, 2015).

La amilina es un péptido de 37 aminoácidos, que constituye el principal componente de los depósitos de amiloide detectados en los islotes pancreáticos de pacientes con DM2. Es un péptido sintetizado y co-secretado por las células  $\beta$ -pancreática en conjunto con la insulina en respuesta a los mismos estímulos secretagogos. Asimismo, el origen pancreático y el hecho de que sea co-secretado con la insulina indica que podría ejercer una función en la regulación del metabolismo de la glucosa. Los receptores de amilina se encuentran especialmente en el sistema nervioso central, donde se regulan varios tejidos periféricos como el páncreas (inhibiendo la secreción de glucagón postprandial, y por tanto evitando la producción hepática de glucosa) y el tracto gastrointestinal (retardando el vaciamiento gástrico). Asimismo, el origen pancreático y el hecho de que sea co-secretada con la insulina indican que podría ejercer una función en la regulación del metabolismo de la glucosa. Adicionalmente, también tiene efectos centrales importantes como reducir la ingesta de alimentos, promoviendo de esta manera la saciedad. Estos efectos son de interés para tratar la diabetes, aunque se ha demostrado que los niveles de amilina son deficientes en DM1 e insuficientes en estado postprandial en DM2. Los principales efectos adversos a este tipo de medicamentos se describen principalmente cómo de origen gastrointestinal: náusea en uno de cada cuatro pacientes con DM2, generalmente al inicio del tratamiento y de intensidad leve o moderada (Feliciano *et al.*, 2008; Nolte *et al.*, 2010).

Los antecedentes históricos de las biguanidas se remontan a la Edad Media, cuando la leguminosa *Galega officinalis*, cuyo principio activo la galegina o guanidina, se empleó para el tratamiento de la diabetes mellitus. Sin embargo, no fue sino hasta 1918 cuando

se redescubrió su utilidad como tratamiento hipoglucemiante. Se identificaron tres derivados de la guanidina: monoguanidinas (galegina), diguanidinas (sintalina) y biguanidas, formadas por la unión de dos moléculas de guanidina y la eliminación de un radical amino. La sintalina se introdujo en Alemania en 1926 pero tuvo que abandonarse por sus efectos tóxicos. Entre 1957 y 1960 se introdujeron en el mercado las biguanidas (fenformina, buformina y metformina) y alcanzaron una gran popularidad. Sin embargo, en 1976 estos fármacos fueron retirados en EE.UU. y en algunos países europeos (Alemania y países escandinavos) por su asociación a la acidosis láctica.

Cabe mencionar que la incidencia de acidosis láctica con el uso de metformina es de tres casos por 100.000 habitantes/año, cifra similar a la tasa de fallecimientos por hipoglucemia atribuidos a la glibenclamida. Estudios han mostrado que pacientes que utilizan metformina para DM2 han tenido reducción de enfermedades cardiovasculares y una menor incidencia de padecer algún tipo de cáncer. Dada su eficacia y seguridad, la metformina es actualmente una biguanida altamente recomendada (Simó *et al.*, 2005; Nolte *et al.*, 2010; Powers *et al.*, 2011; Rena *et al.*, 2013).

Las biguanidas, a diferencia de las SU, no estimulan la secreción de insulina por las células  $\beta$ -pancreáticas. Por tanto, de forma estricta no pueden considerarse agentes hipoglucemiantes ya que sólo disminuyen la glucemia en los pacientes diabéticos. La metformina estimula la glucólisis en los tejidos, con mayor eliminación de glucosa en la sangre, reduce la producción hepática de la glucosa debido a la inhibición de la gluconeogénesis, retarda la absorción de glucosa en el tracto gastrointestinal (TGI) y

reduce considerablemente las concentraciones de lípidos y glucagón (Alfaro *et al.*, 2000; Simó *et al.*, 2005; Scarpello *et al.*, 2008; Bosenberg *et al.*, 2008; Proctor *et al.*, 2008; Nolte M. 2010; Powers *et al.*, 2011).

#### 1.1.4 Clorhidrato de metformina

La metformina es el clorhidrato de diamida N,N-dimetilimidodicarbonimídico (Figura 2). Son cristales blancos, tiene una fórmula y peso molecular de  $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$  y 165.63, respectivamente (Nichols W. 2000). Puede ser utilizada en el tratamiento de DM2 como monoterapia o en conjunto con algún otro hipoglucemiante (Nichols *et al.*, 2000; Simó *et al.*, 2005; Scarpello *et al.*, 2008; Proctor *et al.*, 2008; Powers *et al.*, 2011).

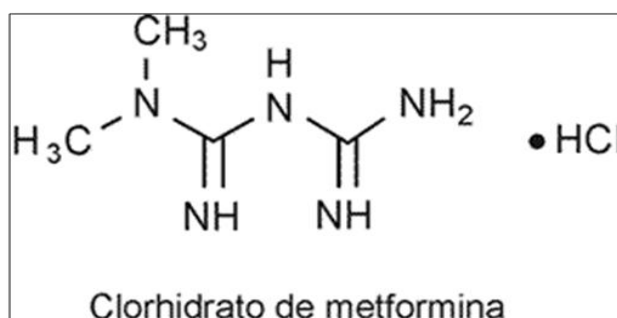


Figura 2. Clorhidrato de metformina.

Es una molécula soluble en agua y en alcohol, con una pKa de 12.4, y un pH de 6.68 en solución acuosa. Tiene una vida media de 1.3 a 4.5 h, la dosis diaria recomendada es de 1000 a 2500 mg, ingiriéndola con las comidas (Nichols *et al.*, 2000; Scarpello *et al.*, 2008; Nolte *et al.*, 2010; Drug Information Handbook *et al.*, 2012-13; Murphy *et al.*, 2011; Powers *et al.*, 2011).

La metformina presenta como propiedades farmacocinéticas, una absorción de manera lenta en el TGI (preferentemente en la zona superior del intestino delgado), su biodisponibilidad en una dosis única de 500 mg es aproximadamente del 50-60%, aunque esto disminuye al administrarse en conjunto con los alimentos. Una vez absorbida, su unión a proteínas es despreciable y su excreción es por orina. La vida media de eliminación plasmática está reportada en un rango de 2 a 6 h después de la dosis oral. Tiene un volumen de distribución de 654 L, lo cual indica que se almacena en tejido y puede llegar a atravesar la barrera hematoencefálica (Goldfien *et al.*, 1999; Nichols *et al.*, 2000; Simó *et al.*, 2005; Sweetman *et al.*, 2007; Proctor *et al.*, 2008; Powers *et al.*, 2011; Murphy *et al.*, 2011; Rena *et al.*, 2013).

Su mecanismo de acción está vinculado con la activación de la proteína quinasa dependiente de AMP (AMPK) que actúa al inhibir la acetil Co-A carboxilasa, responsable de la síntesis de ácidos grasos y además participa en la síntesis de glucosa en los hepatocitos. La metformina también induce la expresión de hexoquinas musculares y transportadores de glucosa (Glut 4) (Goldfien *et al.*, 1999; Zhou *et al.*, 2001; Gavin *et al.*, 2002; Proctor *et al.*, 2008; Bosenberg *et al.*, 2008; Powers *et al.*, 2011).

Los efectos adversos por el uso de metformina que ocurren hasta en el 20% de los pacientes incluyen: diarrea, molestia abdominal, náuseas, sabor metálico, anorexia y flatulencia. Está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar de origen hipóxico crónico ya que puede causar

acidosis láctica (Glodfien *et al.*, 1999; Gavin *et al.*, 2002;; [www.who.int/es](http://www.who.int/es); Bosenberg *et al.*, 2008; Nolte *et al.*, 2010; Powers *et al.*, 2011).

## **1.2 Sistema de liberación de fármacos**

La administración *per oral* de fármacos es la vía de elección para la mayoría de las aplicaciones farmacoterapéuticas, aproximadamente el 50% de los fármacos comercializados son de administración oral (Narang *et al.*, 2011; Prajapati *et al.*, 2013). Algunos fármacos tienen características ideales para una buena absorción a través del TGI; sin embargo, otros pueden presentar dificultades (Jiménez *et al.*, 2006). Las formas convencionales de dosificación oral tales como comprimidos, cápsulas, entre otras, proveen concentraciones del fármaco no específicas en la circulación sistémica causando, por lo tanto, grandes fluctuaciones en los niveles plasmáticos del mismo. Así, el diseño de sistemas de liberación modificada (SLM) de fármacos deberá lograr concentraciones más predecibles y un incremento en la biodisponibilidad (Chawla *et al.*, 2003; Nath *et al.*, 2009).

Un SLM es aquel sistema en el que la velocidad y el lugar de liberación del o los principios activos son diferentes a la forma farmacéutica convencional. Las formas farmacéuticas de liberación modificada incluyen, entre otras, preparaciones gastrorresistentes (FEUM *et al.*, 2011; Prajapati *et al.*, 2013).

### 1.2.1 Sistemas gastrorresistentes

Un SLM de fármacos con un tiempo prolongado de residencia en el estómago, denominado de gastrorretención, tiene una particular importancia para fármacos que presentan: i) actividad local en el estómago, ii) ventana de absorción en el estómago o en porciones superiores de intestino delgado, iii) inestabilidad a nivel intestinal o colónico, o iv) baja solubilidad a valores altos de pH (Jiménez et al., 2006, Amit *et al.*, 2011).

La principal función del estómago es la de contener transitoriamente a los alimentos, continuar la digestión y liberar los productos de la misma a través del píloro hacia el duodeno. El área superficial del estómago restringe la absorción hacia la circulación sistémica, por ello, el yeyuno y el íleon son los sitios más importantes de absorción de nutrientes y el duodeno, de fármacos.

Existen diferentes factores que afectan el tiempo de retención gástrica de una forma farmacéutica de liberación modificada como lo son:

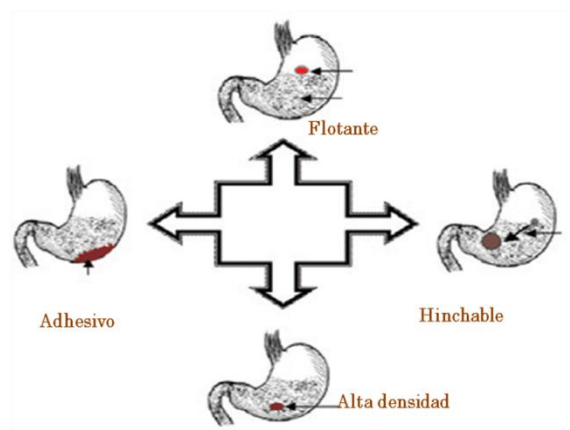
- Densidad, tamaño y forma del SLM
- Ingestión concomitante de alimentos y su calidad
- Administración simultánea de fármacos
- Factores biológicos

Numerosas estrategias han sido propuestas con el objetivo de aumentar el tiempo de residencia de una forma farmacéutica en el estómago, las cuales pueden clasificarse en diferentes sistemas (Figura 3):

Bioadhesivos, se utilizan como dispositivos de suministro dentro del lumen para mejorar la absorción del fármaco en un sitio específico, los polímeros utilizados se adhieren al epitelio del estómago. Algunos de los excipientes más prometedores que han sido utilizados comúnmente en estos sistemas incluyen carbopol, lectinas, quitosano, entre otros (Chawla *et al.*, 2003; Jiménez *et al.*, 2006; Garg *et al.*, 2008; Manmohan *et al.*, 2011; Amit *et al.*, 2011; Swati *et al.*, 2013; Prajapati *et al.*, 2013).

Expandibles, se degluten fácilmente y alcanzan un tamaño significativamente grande en el estómago debido al contacto con los fluidos gástricos, después de que el fármaco se ha liberado se disminuye su tamaño y puede ser evacuado.

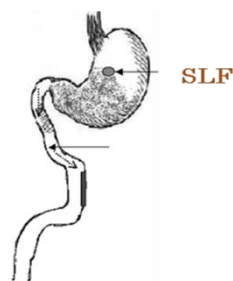
Controlados por la densidad, los cuales pueden flotar en el estómago debido a su baja densidad o pueden permanecer en el fondo del saco estomacal debido a que sus excipientes incrementan su densidad (Chawla *et al.*, 2003; Jimenez *et al.*, 2006; Garg *et al.*, 2008; Manmohan *et al.*, 2011; Swati *et al.*, 2013; Prajapati *et al.*, 2013).



**Figura 3. Sistemas de gastrorretención.**



Un sistema de administración de fármacos flotante tiene una densidad aparente inferior a los fluidos gástricos y por lo tanto se mantiene flotando en el estómago sin que sea afectado por el vaciado gástrico (Figura 4). Mientras el sistema está flotando sobre el contenido gástrico, el fármaco se libera lentamente (a la velocidad deseada). Después de la liberación del fármaco, el sistema residual es vaciado del estómago. Esto se traduce en un tiempo de retención gástrico mayor y se presenta una reducción en las fluctuaciones en la concentración del fármaco en plasma. El sistema flotante se clasifica en efervescente y no efervescente (Chawla *et al.*, 2003; Alfaro *et al.*, 2003; Garg *et al.*, 2008; Amit *et al.*, 2011; Swati *et al.*, 2013; Prajapati *et al.*, 2013).



**Figura 4. Sistema de liberación flotante.**

### **1.2.2 Microcápsulas**

La encapsulación en microcápsulas huecas se ha vuelto una forma atractiva de almacenar y proteger materiales activos del ambiente, diferentes aplicaciones pueden darse a las microcápsulas, como los encapsulados de fragancias, cosméticos, nutrientes; en la industria farmacéutica se utiliza para enmascarar olores, prolongar la liberación de fármacos, impartir estabilidad a las moléculas de fármaco, mejorar la biodisponibilidad,

y para la entrega controlada o selectiva de los mismos ((Blaiszik *et al.*, 2008; Suryanarayana *et al.*, 2008; Khamanga *et al.*, 2009).

Entre los años 1940 y 1960, el concepto de microencapsulación química se presentó como un medio alternativo para la administración de fármacos. El término de microcápsula se define como partícula con un tamaño variable de 50 nm a 2 mm. Pueden ser de forma esférica, con un muro continuo que rodea el núcleo, mientras que otros son de forma asimétrica y variable, con una cantidad pequeña de material incorporado en la microcápsula (Tyagi *et al.*, 2011; Kumar *et al.*, 2011).

Existen diferentes mecanismos por los cuales el fármaco puede ser liberado de la microcápsula:

- Difusión, esto es cuando el fármaco pasa a través del polímero que forma la microcápsula.
- Degradación, la microcápsula está elaborada a partir de un polímero biodegradable que se va desintegrando conforme pasa el tiempo.
- Hinchamiento seguido por difusión, el polímero se hincha al contacto con el fluido gástrico, disolviendo el fármaco y logrando que atraviese el polímero hinchado.

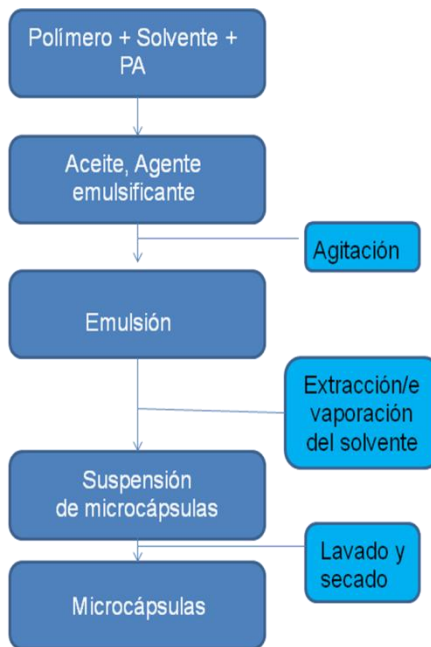
Este mecanismo dependerá de los polímeros que sean utilizados y del método de elaboración de las microcápsulas. Los polímeros se eligen debido a las ventajas de biocompatibilidad y biodegradabilidad; aparte de esto, el polímero puede estar asociado a un dispositivo específico que podría controlar la liberación del fármaco (Finotelli *et al.*, 2008; Kumar *et al.*, 2011).

### 1.2.3 Método de emulsión y evaporación del solvente

Existen varios métodos físicos y químicos para la preparación de microcápsulas, así como también numerosas formas de incorporar fármacos en las partículas. Por ejemplo, los fármacos pueden ser encapsulados en la matriz polimérica (en el núcleo), conjugados químicamente con el polímero, o adsorbidos en la superficie de la partícula (Ramos *et al.*, 2001; Khamanga *et al.*, 2009; Tyagi *et al.*, 2011).

La elección de los métodos para la preparación de microcápsulas depende de diversos factores tales como la solubilidad del fármaco, coeficiente de partición, composición del polímero, peso molecular del fármaco y del polímero, entre otros.

El método de emulsión y evaporación de solvente (MESE) es un método de elección para la preparación de microcápsulas con fármacos solubles e insolubles en agua (Pachua *et al.*, 2009; AppaRao *et al.*, 2010). El método de emulsión y evaporación de solvente es ampliamente utilizado para elaborar microcápsulas flotantes, la técnica consiste en disolver el polímero y el fármaco en un solvente y posteriormente emulsificarlos en una fase inmiscible de parafina líquida/surfactante; la evaporación del solvente se lleva a cabo a temperatura ambiente y con agitación, dando como resultado microcápsulas no agregadas que son recolectadas por filtración (Figura 5) (Freitas *et al.*, 2004; Balasubramaniam *et al.*, 2007; Kendall *et al.*, 2008; Khamanga *et al.*, 2009; Murtaza *et al.*, 2009; Pachua *et al.*, 2009; Tiwari *et al.*, 2011). La técnica se ha utilizado para preparar microcápsulas utilizando diferentes materiales poliméricos (Khamanga *et al.*, 2009).



**Figura 5. Método de evaporación y emulsión del solvente.**

#### **1.2.4 Polímeros usados en la elaboración de microcápsulas**

Los polímeros empleados en la preparación de microcápsulas influyen en la liberación de fármaco. Su liberación dependerá del espesor de la pared, el tamaño y el polímero empleado en la preparación de las mismas (Deepthi *et al.*, 2010).

En la actualidad existen en el mercado diferentes polímeros para la elaboración de sistemas de liberación por flotación entre los que se encuentran:

- Polimetacrilato (Eudragit RL100): polímero sintético catiónico y aniónico de metacrilato de dimetilaminoetilo, ácido metacrílico y ésteres del ácido

metacrílico, contiene 10% de amonio cuaternario en su estructura, lo que lo hace más permeable que otros metacrilatos. Soluble en cetonas y alcoholes además del fluido intestinal. En proporciones variables se utiliza en porcentajes altos para controlar la liberación de fármacos (Miller *et al.*, 2005). Tiene la capacidad de liberar el fármaco de forma pH independiente (Khamanga *et al.*, 2009).

- Acetobutirato de celulosa (CAB): son pellets o gránulos blancos, es un polímero resistente al agua, soluble en cetonas, lactatos, metileno y etileno. Es más viscoso que el Eudragit y en mezcla con él aumenta su viscosidad. Está compuesto del 1.5% de hidroxil, 17% de butiril y 29% de acetil celulosa (Jelvehgari *et al.*, 2009).
- Acetato de celulosa (CA): polvo o gránulos blancos, insípidos y sin olor. Soluble en mezclas de acetona-agua, es utilizado como agente de recubrimiento para liberación prolongada en tabletas y cápsulas, enmascara sabores desagradables y se emplea como una barrera semipermeable en comprimidos e implantes con liberación osmótica. Ha sido utilizado para elaborar micropartículas cargadas con fármacos (Miller *et al.*, 2005).

### **1.3 Estudio de liberación *in vitro* como parámetro de calidad en el análisis de formas farmacéuticas sólidas**

#### **1.3.1 Perfil de disolución**

El proceso de absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, después de la administración oral depende, entre otros aspectos, de la liberación del principio activo del producto y de su disolución o solubilización en las condiciones fisiológicas. Debido a estos factores, la evaluación de la velocidad de liberación *in vitro* puede ser una predicción del comportamiento *in vivo*.

Las pruebas de disolución farmacopeicas son pruebas límite puntuales, estas únicamente evalúan la cantidad de principio activo disuelto en un tiempo determinado.

Un perfil de liberación considera diversos tiempos de muestreo, lo que permite establecer la velocidad de liberación. Un gran número de estudios reportados en la literatura, han demostrado que si una prueba comparativa de los perfiles de liberación entre el medicamento de referencia y un fármaco de prueba son equivalentes, probablemente tendrán también una biodisponibilidad comparable (FEUM *et al.*, 2011).

#### **1.4 Validación del método analítico**

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 10ª Edición establece que el método de análisis para el clorhidrato de metformina es espectrofotometría UV-Vis, por lo tanto es indispensable disponer de un método de cuantificación del principio activo confiable y que cumpla con los parámetros requeridos (FEUM *et al.*, 2011).

### 1.4.1 Parámetros del sistema

#### a) Linealidad del sistema

Es la capacidad del método analítico para obtener resultados directamente proporcionales a la concentración o cantidad del analito en un rango definido. Se determina mediante el tratamiento matemático de los resultados obtenidos en el análisis del compuesto de interés a diferentes concentraciones. La selección del rango y del número de puntos experimentales está estrictamente relacionada con la aplicación del método (Kalleian *et al.*, 2015).

La curva de regresión se determina sobre los puntos individuales sin promediar por el método de los mínimos cuadrados. En el eje de las “x” aparecerá la concentración del analito y en el eje “y”, la respuesta analítica.

Criterio de aceptación. Se debe demostrar una linealidad del sistema con al menos cinco puntos (excepto el cero) por duplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 2%.

#### b) Precisión del sistema

Refleja la medida en que los valores de una serie repetida de ensayos analíticos que se realizan sobre una muestra homogénea son semejantes entre sí (Kalleian *et al.*, 2015).

Como criterio de aceptación se debe demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor que el 2%.

La Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA-2013, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar pruebas de biocompatibilidad. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados, centros de investigación o instituciones hospitalarias que realicen las pruebas de biocompatibilidad, divide la determinación de la precisión en repetibilidad y reproducibilidad.

#### **1.4.2 Parámetros del método**

##### **a) Linealidad**

Se define como la capacidad del método analítico de obtener resultados linealmente proporcionales entre la concentración del analito y su respuesta.

*Criterio de aceptación.* El método debe demostrar la linealidad con al menos cinco puntos (excepto el cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor al 3% (Kalleian *et al.*, 2015).

##### **b) Exactitud**

Indica la capacidad del método analítico para obtener resultados lo más próximo posible al valor verdadero. A diferencia de la precisión, que refleja el error aleatorio, la exactitud refleja el error sistemático (Kalleian *et al.*, 2015).



*Criterio de aceptación.* El promedio del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3% en cada punto.

### c) Precisión

Grado de concordancia entre resultados de mediciones obtenidas de una serie repetida de análisis, sobre una muestra homogénea, bajo condiciones establecidas. La precisión depende sólo de la distribución de errores aleatorios, no tiene ninguna relación con el valor verdadero (Kalleian *et al.*, 2015).

- Repetibilidad. Refleja la precisión de un método, cuando se desarrolla bajo las mismas condiciones, utilizando la misma muestra analizada por el mismo analista, en el mismo laboratorio, con los mismos equipos y reactivos y durante una misma sesión de trabajo en un período corto.

El parámetro estadístico que mide la repetibilidad es la desviación estándar o preferiblemente el coeficiente de variación. Este parámetro permite evaluar la incertidumbre en la estimación de la media; es decir, el error aleatorio que corresponde con la dispersión de los datos alrededor de la media.

*Criterio de aceptación.* El coeficiente de variación global del porcentaje del margen de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor que el 3%.

- Reproducibilidad. Es la medida de la precisión de los resultados de ensayos realizados sobre la misma muestra homogénea, pero ejecutados por diferentes analistas en días diferentes y se mide con los mismos parámetros empleados en repetibilidad.

*Criterio de aceptación.* El coeficiente de variación no debe ser mayor al 3%.

El coeficiente de variación en el estudio de la reproducibilidad puede ser igual o mayor que el obtenido en el estudio de repetibilidad para la misma cantidad o concentración debido a la mayor fuente de error que existe en la reproducibilidad.

#### d) Selectividad

Se define como la capacidad de un método analítico para medir exacta y específicamente el analito sin interferencias de impurezas, productos de degradación o excipientes que pueden estar presentes en la muestra.

La evaluación de este parámetro es especialmente importante en el caso de los métodos analíticos diseñados para la cuantificación del analito en formulaciones y en estudios de estabilidad. La selectividad se determina comparando los resultados del análisis de muestras con los resultados del análisis de las muestras en presencia de productos relacionados (Kalleian *et al.*, 2015).

## 1.5 Antecedentes

### 1.5.1 Microcápsulas flotantes

Los medicamentos que son fácilmente absorbidos en el TGI y tienen una vida media corta se eliminan rápidamente de la circulación, por lo que requieren dosis frecuentes. Para evitar este problema se han desarrollado sistemas para liberar el fármaco lentamente en el TGI, llamados microcápsulas flotantes, éstas han sido utilizadas para obtener una liberación prolongada y uniforme de uno o más principios activos en el estómago. La principal ventaja de la técnica de preparación incluye un corto tiempo de procesamiento, la no exposición de los excipientes y principios activos a altas temperaturas y una alta eficiencia de encapsulación.

Patel y cols. (2006) desarrollaron y evaluaron microcápsulas de clorhidrato de metformina por el método de emulsión y evaporación de solvente, utilizando etilcelulosa (EC) como polímero de encapsulamiento. Las formulaciones seleccionadas fueron EC4 y EC8, la primera, en proporción fármaco-polímero (1:3), presentó un 84.86% de rendimiento, 134.76% de fármaco eficazmente atrapado y 47.64% de la droga liberada después de 8 h; la segunda formulación con una proporción fármaco- polímero (1:0.58), presentó 81.97% de rendimiento, 61.17% de fármaco atrapado y 87.59% de fármaco liberado después de 8 h.

Choudhury y cols. (2008) elaboraron y evaluaron *in vitro* e *in vivo* microcápsulas de clorhidrato de metformina y acetato de celulosa utilizando el método de emulsión y

evaporación de solvente. Utilizaron acetona como solvente y hexano durante la emulsión. Los resultados que se obtuvieron muestran que en proporción fármaco-polímero (1:2) se obtiene un 75% de rendimiento, 87% de fármaco atrapado, 56% de flotación y un 87% de fármaco liberado después de 12 h. Los resultados *in vivo* al administrar esta formulación muestran niveles de glucosa constantes durante 10 h.

Khamanga S. y cols. (2009) elaboraron microcápsulas de propanolol y verapamil con Eudragit RS y RL, en diferentes porcentajes de fármaco. Mezclaron el polímero en acetona y agitaron para su disolución. Se agregó 5% de estearato de magnesio respecto a la cantidad de fármaco. Observaron que a una agitación menor de 500 rpm las microesferas no se formaban y se formaba una enorme masa y al aumentar a 1000 rpm de velocidad, se formaba espuma y las partículas se adherían a las paredes del vaso y propela. A 500 rpm se formó una esfera de forma y tamaño homogéneo. Al realizar el perfil de liberación del fármaco se observó que el Eudragit RL tiene un mejor perfil de liberación que el RS, ya que el fármaco logra una perfecta curva de liberación prolongada llegando a 12 horas.

Nath y cols. (2009) desarrollaron microcápsulas de clorhidrato de metformina por el método de emulsión y evaporación de solvente, utilizando acetobutirato de celulosa (CAB) y Eudragit RL 100 por separado y combinados, además de presurizar con CO<sub>2</sub> la mezcla de fármaco y polímeros. Los resultados mostraron que la combinación de ambos en proporciones iguales presentaban 91.1% de rendimiento, 90.1% de fármaco encapsulado y 73.77% de fármaco liberado después de 8 h.

Jelvehgari y cols. (2009) elaboraron microcápsulas de teofilina, comparando el método de emulsión y evaporación de solvente (ESE) con el método modificado de emulsión y evaporación de solvente (MESE) utilizando acetobutirato de celulosa para encapsular el fármaco. Los resultados obtenidos por el método ESE mostraron un 94% de fármaco atrapado, 47.42% de rendimiento y una liberación aproximada del 88% a las 12 h, muy similar al producto de referencia. Por el método MESE se presentó un 82% de rendimiento; sin embargo, presentó un bajo porcentaje de fármaco encapsulado y una liberación inadecuada, 60% a las 12h. Debido a que la liberación de un fármaco está dada por la cantidad de fármaco incorporado al sistema se seleccionó el método ESE como el mejor en este estudio.

Gattani y cols. (2009) elaboraron microcápsulas de aceclofenaco por el método de emulsión y evaporación de solvente, utilizando Eudragit RS 100 como polímero para encapsular. La formulación seleccionada por los autores fue la F4 con proporción fármaco-polímero (1:4) ya que presentó 89.24% de rendimiento, 79.4% de fármaco atrapado, 70.2% de flotabilidad y un 78% de fármaco liberado después de 12 h.

Kannan y cols. (2009) formularon y evaluaron microcápsulas de acetazolamida por el método de emulsión y evaporación de solvente, utilizando Eudragit RL y RS en diferentes proporciones solos y combinados. Los autores mencionan que el Eudragit RL tiene ventaja sobre el RS, ya que la proporción fármaco-polímero (1:2) de Eudragit RL presenta una liberación del 90% del fármaco a las 8 h.

AppaRao y cols. (2010) elaboraron microcápsulas de diclofenaco por el método de emulsión y evaporación de solvente, utilizando etilcelulosa. La formulación que presentó mejores resultados fue aquella con proporción fármaco-polímero (1:1.5), 62% de rendimiento, 73% de fármaco encapsulado y 84.5% de fármaco liberado después de 10 h.

Deepthi Priya y cols. (2010) elaboraron microcápsulas de diclofenaco por el método de emulsión y evaporación de solvente utilizando etilcelulosa, Eudragit RL y acetato de celulosa. Los mejores resultados obtenidos fueron del acetato de celulosa en relación fármaco-polímero (1:9), 96.7% de rendimiento, 75.3% de fármaco encapsulado, 95% a los 80 min. La etilcelulosa presentó en relación de 1:9, 85% de fármaco encapsulado, 94.3% de rendimiento, una liberación del 100% a los 30 min. El Eudragit RL en relación de 3:7 presentó un 53.4% de rendimiento y 76.3% de fármaco encapsulado y se liberó el 100% a los 110 min. Los autores seleccionan el Eudragit RL como el mejor ya que la liberación del fármaco es más lenta en comparación a los otros polímeros.

Ghodake y cols. (2010) formularon microcápsulas de clorhidrato de metformina por el método de emulsión y evaporación de solvente, utilizando como polímeros propilmetilcelulosa y Eudragit RS 100. La formulación seleccionada por los autores fue la mezcla de metformina-propilcelulosa-Eudragit RS 100 (1:3:4), obteniendo como resultado un 71.56% de rendimiento, 64.76% de fármaco eficazmente atrapado y 72.97% de fármaco liberado después de 6 h.

Najmuddin y colaboradores (2010) formularon y evaluaron microcápsulas de ketoprofeno por el método de emulsión y evaporación de solvente, utilizando Eudragit S 100 y L 100. Se caracterizaron las formulaciones elaboradas, seleccionando la mezcla de Eudragit S 100 en proporción fármaco-polímero (1:2) como la mejor, ya que presentó un 92% de fármaco liberado después de 12 h.

Belgamwar y cols. (2011) formularon microcápsulas de carbamazepina por el método de emulsión y evaporación de solvente, utilizando diferentes polímeros como etilcelulosa, Eudragit RS y Eudragit RL. Los autores seleccionaron la etilcelulosa como el mejor polímero debido a que presentó un 94% de fármaco encapsulado y casi el 50% de fármaco liberado después de 12 h.

Kumar y cols. (2011) formularon microcápsulas de clorhidrato de metformina por el método de emulsión y evaporación de solvente, utilizando como polímero a la etilcelulosa. La formulación con proporción fármaco-polímero (1:2) presentó 93% de rendimiento, 69.06% de fármaco atrapado y 91% de fármaco liberado después de 12 h.

Pati y cols. (2011) formularon microcápsulas de rabeprazol sódico por el método de emulsión y evaporación de solvente, utilizando etilcelulosa en diferentes proporciones. La formulación fármaco-polímero (1:8) fue seleccionada como la mejor al presentar 94.67% de rendimiento, 74.58% de fármaco encapsulado y 10.91% de fármaco liberado a las 6.5 h.

Singhal y cols. (2011) formularon y evaluaron microcápsulas de furosemida por el método de emulsión y evaporación de solvente, utilizando Eudragit RS. La proporción fármaco-polímero (1:4) presentó un rendimiento de 88%, flotabilidad de 86%, una eficiencia de encapsulación de 83.29% y una liberación del fármaco de 81.1% a las 12 h.

Jelvehgari y cols. (2012) formularon microcápsulas de teofilina utilizando Eudragit RL y RS, etilcelulosa y acetobutirato de celulosa. Los resultados obtenidos para cada polímero fueron Eudragit RS (1:2): 81.7% de rendimiento, 87.2% de atrapamiento de fármaco, 81.87% de liberado a las 8 h. Eudragit RL (1:0.25): 59% de rendimiento, 74% de atrapamiento de fármaco, 78% de liberado a las 8 h. CAB (1:0.75): 45.4% de rendimiento, 96% de atrapamiento de fármaco, 71.4% de liberado a las 8 h. EC (1:2): 55.2% de rendimiento, 90.6% de fármaco atrapado de fármaco, 68.2% de liberado a las 8 h.

Pandya Hima (2012) formuló microcápsulas de clorhidrato de trihexifenidilo por el método de emulsión y evaporación de solvente, utilizando Eudragit L y S 100. La formulación seleccionada fue la F2 fármaco- Eudragit L- Eudragit S 100 (1:0.5:1.5) con 91.24% de rendimiento, 64.6% de fármaco atrapado y un 97.5% de fármaco liberado a las 12 h.

Kumar P. y cols. (2014) formularon microcápsulas flotantes de hidroclorotiazida utilizando seis diferentes polímeros (éteres de celulosa marca Methocel, acetato de celulosa, Acricoat S 100 (Eudragit) y Kollidone SR (polivinilpirrolidona) por el método de emulsión y evaporación de solvente, los resultados muestran a los éteres de celulosa



con un promedio de 64.1% de fármaco atrapado y 78.4% de flotabilidad a las 12 h, el resto de los polímeros presentaron en promedio 48% de flotabilidad a las 12 h y 55.2% de fármaco atrapado. Se seleccionaron los tres polímeros que no cumplían con las características deseadas y se realizaron modificaciones al método, los polímeros seleccionados fueron el acetato de celulosa, Eudragit S100 y la polivinilpirrolidona, por lo que se realizaron variaciones en el solvente a utilizar (acetato de etilo: acetona y diclorometano:etanol) y la relación fármaco:polímero, los resultados para la polivinilpirrolidona muestran que la relación fármaco:polímero 1:2 con diclorometano:etanol como solventes presenta 73.8% de flotabilidad a las 12 h y 84.7% de fármaco atrapado. Para el acetato de celulosa utilizando acetato de etilo:acetona la relación 1:2 presentó ligeros cambios comparada con la relación 1:1, 50.6% de flotabilidad a las 12 h y 77.8% de fármaco encapsulado. El Eudragit S 100 en relación 1:1 con diclorometano:etanol dio 63.6% de flotabilidad a las 12 h y 80.6% de fármaco encapsulado. Al comparar los perfiles de liberación se observó que la polivinilpirrolidona presentó un 94.75% de fármaco liberado a las 12 h, el Eudragit S 100 presentó 90% de fármaco liberado a las 8 h y el acetato de celulosa 70% de fármaco liberado a las 12 h. Los autores concluyen que la viscosidad del polímero y el solvente tienen gran importancia para la liberación del fármaco. La polivinilpirrolidona tuvo mejores resultados que el Eudragit R 100 y que el acetato de celulosa.

### **1.6 Justificación**

Debido a que las formas farmacéuticas convencionales de dosificación oral tales como tabletas y cápsulas, entre otras, no ofrecen un control sobre la concentración del

fármaco metformina ocasionando grandes fluctuaciones en los niveles plasmáticos del mismo, en este proyecto se han diseñado sistemas de liberación modificada, específicamente de gastrorretención, para lograr una mayor absorción de fármaco, concentraciones más predecibles y un incremento en la biodisponibilidad de estos, mejorando en un futuro la terapia de pacientes diagnosticados con DM2.

## **1.7 Hipótesis**

Las microcápsulas de clorhidrato de metformina elaboradas empleado diversos polímeros que posean características diferentes de permeabilidad presentarán un perfil de disolución *in vitro* de acuerdo con el de una formulación comercial de liberación prolongada.

## **1.8 Objetivos**

### **1.8.1 Objetivo general**

Diseñar y evaluar *in vitro* un sistema de liberación de gastrorretención flotante de clorhidrato de metformina.

### 1.8.2 Objetivos específicos

- ✓ Estandarizar el método de elaboración de las microcápsulas.
- ✓ Caracterización de las microcápsulas obtenidas (porcentaje de rendimiento, tamaño de partícula, morfología de superficie, eficacia de encapsulación y capacidad de flotación).
- ✓ Validar el método analítico de cuantificación de clorhidrato de metformina en las microcápsulas.
- ✓ Determinar el perfil de disolución *in vitro* de la formulación seleccionada y comparar con una formulación comercial.

## **CAPÍTULO 2**

### **MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **2.1 Materiales**

##### **2.1.1 Equipos e instrumentos**

- Balanza analítica AND, Serie: 12309042, modelo: HR-200
- Agitador eléctrico Heidolph, No.: 501-11000-04-1, modelo: RZR 1
- Parrilla de agitación, Thermo Scientific Cimarec
- Espectrofotómetro UV-Vis Varian Inc, modelo: Cary 50
- Disolutor Vankel, serie: 1-4904-0399, modelo: VK 7000
- Bomba de vacío (GAST, presión máx. 4.08 bar/60PSI)
- Equipo de filtración a vacío
- Espectrofotómetro FT-IR (Perkin Elmer 1600)
- Microscopio electrónico de barrido Nova nanoSEM marca FEI

##### **2.1.2 Materias primas y reactivos**

El principio activo utilizado fue clorhidrato de metformina 99.89% con número de lote: TOACN7200-061-035, donado por la empresa Reactimex, S.A. de C.V. Los excipientes y solventes utilizados como estearato de magnesio, acetona, parafina líquida,

span 80, ween 80, alcohol etílico y cloruro de sodio fueron comprados con el proveedor Desarrollo de Especialidades Químicas. El éter de petróleo, ácido clorhídrico, hexano e isopropano fueron comprados al proveedor Control Técnico y Representaciones. Los polímeros fueron marca Sigma Aldrich: el acetato de celulosa con número de lote WE456260- 1 y el acetobutirato de celulosa con número de lote MKBF5137v, mientras que el Eudragit RL 100 fue donado por HELM de México S.A. de C.V. con número de lote E100706104.

### **2.1.3 Medicamento de referencia**

Como medicamento de referencia se utilizaron tabletas de liberación prolongada con 500 mg de clorhidrato de metformina marca Dabex XR, fabricado por MERCK, No. Lote: M17067 con fecha de caducidad de octubre 2013.

## **2.2 Métodos**

La metodología experimental se divide en desarrollo galénico y perfil de liberación.

### **2.2.1 Desarrollo galénico**

La metodología empleada para el desarrollo galénico se dividió en dos etapas: a) elaboración de las microcápsulas y b) caracterización de las microcápsulas.

#### **2.2.1.1 Elaboración de las microcápsulas**

El método empleado para la elaboración de las microcápsulas fue emulsión y evaporación de solvente. Este método se divide en tres etapas:

a) *disolución del polímero y metformina*: el polímero, el estearato de magnesio y el clorhidrato de metformina en mezclaron con acetona durante cinco minutos.

b) *emulsión*: la suspensión anterior se mezcló con parafina y span 80, y se agitó a 1200 rpm durante tres horas.

c) *lavado*: se eliminó la capa acuosa y las microcápsulas se lavaron con éter de petróleo (40 a 60 °C), al menos tres veces.

Se realizaron diferentes formulaciones modificando los porcentajes de solvente, emulsificante y velocidades de agitación, esto para lograr microcápsulas de tamaño pequeño y forma esférica.

Se elaboraron esferas de clorhidrato de metformina con cada uno de los polímeros y combinaciones de todos en las siguientes proporciones (1:1, 1:2, 1:3 y 1:4). Se seleccionaron solo las que presentaron mayor homogeneidad y buen porcentaje de encapsulamiento.

A continuación se muestran las formulaciones realizadas con una agitación de 1200 rpm durante tres horas.

a) Microcápsulas con Eudragit RL 100 (ME)

Las formulaciones elaboradas utilizando el polímero Eudragit RL 100 se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1.

**Tabla 1. Formulación de microcápsulas con Eudragit RL 100**

<b>Componentes</b>	<b>ME 1:2</b>	<b>ME 1:3</b>
Eudragit RL 100	3000 mg	4500 mg
Clorhidrato de metformina	1500 mg	1500 mg
Estearato de magnesio	225 mg	300 mg
Acetona	60 mL	60 mL
Parafina	180 mL	180 mL
Span 80	2 mL	2 mL

b) Microcápsulas con acetato de celulosa (MA)

Las formulaciones elaboradas utilizando el polímero acetato de celulosa se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2.

**Tabla 2. Formulación de microcápsulas con acetato de celulosa**

<b>Componentes</b>	<b>MA 1:2</b>	<b>MA 1:3</b>	<b>MA 1:4</b>
Acetato de celulosa	3000 mg	4500 mg	6000 mg
Clorhidrato de metformina	1500 mg	1500 mg	1500 mg
Estearato de magnesio	225 mg	300 mg	375 mg
Acetona	60 mL	60 mL	60 mL
Parafina	180 mL	180 mL	180 mL
Span 80	2 mL	2 mL	2 mL

c) Microcápsulas con acetobutirato de celulosa (MC)

Las formulaciones elaboradas utilizando acetobutirato de celulosa se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3.

**Tabla 3. Formulación de microcápsulas con acetobutirato de celulosa**

Componentes	MC 1:2	MC 1:3	MC 1:4
Acetobutirato de celulosa	3000 mg	4500 mg	4500 mg
Clorhidrato de metformina	1500 mg	1500 mg	1500 mg
Estearato de magnesio	225 mg	300 mg	375 mg
Acetona	60 mL	60 mL	60 mL
Parafina	180 mL	180 mL	180 mL
Span 80	2 mL	2 mL	2 mL

### 2.2.2 Caracterización

La caracterización de las microcápsulas consistió en evaluar su tamaño de partícula, morfología, porcentaje de rendimiento, eficiencia de encapsulación y habilidad para flotar.

a) Tamaño de partícula

Se obtuvo al hacer pasar las microcápsulas elaboradas en mallas de latón de diferentes tamaños: #16 (1180 mm), #20 (850 mm), #30 (600 mm), #40 (425 mm) y #60 (250 mm).



b) Morfología

La morfología de las microcápsulas se determinó utilizando un microscopio electrónico de barrido (MEB).

c) Porcentaje de rendimiento

El rendimiento de la formulación está dado por el peso de las microcápsulas obtenidas (secas) entre el peso de todos los componentes no volátiles utilizados en la preparación de las microcápsulas.

d) Eficiencia de encapsulación

La cantidad de fármaco presente en las microcápsulas se determinó por el siguiente método:

Se maceraron las microcápsulas equivalentes a 100 mg de fármaco encapsulado y se mezclaron con 50 mL de HCl 0.1M (pH 1.2). Se llevó a agitación por tres horas, una vez transcurrido este tiempo la mezcla se filtró, se tomó un mL para aforar a 25 mL con HCl 0.1M (pH 1.2). La solución se analizó en un espectrofotómetro UV-VIS a 233 nm.

$$\% \text{ encapsulación} = \frac{\text{cantidad de fármaco obtenido}}{\text{cantidad de fármaco esperado}} \times 100$$

e) Habilidad para flotar

Este estudio se llevó a cabo en el aparato disolutor USP tipo II (paletas). Se tomaron 100 mg de microcápsulas y se colocaron en 900 mL de fluido gástrico simulado que contenía 0.2% de tween 80 como medio de disolución. La mezcla se agitó durante ocho horas a 100 rpm a una temperatura de  $37 \pm 5^\circ\text{C}$ .

Una vez transcurrido el tiempo de agitación se filtró la solución y se separaron las microcápsulas que flotaron, éstas se secaron a temperatura ambiente y se pesaron.

La habilidad para flotar se calculó mediante el porcentaje de flotación, al dividir el peso de las microcápsulas que flotaron entre el peso de las microcápsulas que se colocaron, por cien.

Una vez obtenidos los resultados de todas las pruebas se seleccionaron las mejores formulaciones para evaluar su perfil de liberación en medio ácido y compararlo con el medicamento de prueba.

### **2.2.3 Espectroscopía de IR**

La espectroscopía vibracional fue una de las primeras técnicas espectroscópicas que encontró un uso extendido, en particular la espectroscopía de absorción infrarroja (IR), que recibe su nombre de la región del espectro electromagnético implicada. La región IR del espectro electromagnético se encuentra entre  $12800\text{-}10\text{ cm}^{-1}$ . Tanto desde el punto de vista de las aplicaciones como de los aparatos se puede dividir en tres zonas: IR cercano (NIR):  $12800\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ , IR medio:  $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ ; IR lejano:  $400\text{-}10\text{ cm}^{-1}$ , siendo en el IR medio donde se dan la mayoría de las aplicaciones analíticas tradicionales (Stuart B *et al.*, 2004).

Como en otros procesos de absorción de radiación electromagnética, la interacción de la radiación infrarroja con la materia provoca en ésta alguna alteración. En el caso que

nos ocupa, esta alteración guarda relación con cambios en el estado vibracional de las moléculas. El espectro vibracional de una molécula se considera una propiedad física única y por tanto característica de esta molécula. Así, entre otras aplicaciones, el espectro IR se puede usar como “huella dactilar” en la identificación de muestras desconocidas mediante la comparación con espectros de referencia (Stuart B., 2004).

Las muestras fueron preparadas en discos de KBr (2 mg de muestra en 200 mg de KBr). El alcance de detección era  $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$  y la resolución fue  $2\text{ cm}^{-1}$ . La espectroscopía de IR permite a ver si existe alguna interacción entre los polímeros y el fármaco.

#### **2.2.4 Perfil de liberación**

El perfil de liberación se realizó de acuerdo con las especificaciones descritas en el método general de análisis MGA 0291 de la FEUM 10ª Ed., así como lo mencionado en la Norma Oficial Mexicana (NOM-177-SSA1-2013, FEUM 2011).

La prueba de liberación para las microcápsulas se realizó en medio fluido gástrico simulado a pH 1.2.

Fluido gástrico simulado sin enzima. Se pesaron con exactitud 2 g de cloruro de sodio, se disolvieron en 7 mL de ácido clorhídrico concentrado y se aforó a 1000 mL dando una solución de ácido clorhídrico 0.1 N y pH  $1.2 \pm 0.05$ .

Las condiciones experimentales para la realización de los perfiles de liberación del principio activo se mencionan en la tabla 4.

Tabla 4.

**Tabla 4. Condiciones experimentales de los perfiles de disolución**

<b>Parámetro</b>	<b>Condiciones</b>
<b>Tipo de aparato</b>	<b>II (Paletas)</b>
<b>Velocidad de agitación</b>	100 rpm
<b>Medio de disolución</b>	Fluido gástrico simulado sin enzima pH $1.2 \pm 0.05$
<b>Método de desgasificación del medio</b>	Calentar el medio a 45 °C filtrando inmediatamente a vacío a través de un filtro de porosidad de 0.45 $\mu\text{m}$ , agitando vigorosamente y continuando su agitación en vacío durante 5 minutos.
<b>Temperatura del medio</b>	$37 \pm 0.5$ °C
<b>Volumen del medio</b>	900 mL
<b>Tiempo de muestreo</b>	Cada hora durante ocho horas
<b>Volumen de muestreo</b>	3.0 mL
<b>Tipo de filtro</b>	Acrodisco de nylon de 0.45 $\mu\text{m}$
<b>Número de muestras</b>	12
<b>Método de cuantificación</b>	Espectrofotometría UV-Vis
<b>Longitud de onda</b>	233 nm

### 2.2.5 Perfil de disolución

a) Procedimiento: Se pesó el equivalente a 100 mg de clorhidrato de metformina encapsulada y se colocaron en 900 mL de fluido gástrico simulado sin enzima a una temperatura de  $37 \pm 5$  °C, se colocaron a 100 rpm durante ocho horas.

Se realizaron los muestreos correspondientes a cada hora de la prueba, la muestra se filtró utilizando un filtro de nylon de 0.45  $\mu\text{m}$ , y se analizaron por espectrofotometría UV Vis para cuantificar el clorhidrato de metformina disuelto. Se construyó una curva de calibración en el rango de concentración de 2.5-4.0  $\mu\text{g/mL}$  utilizando como blanco de ajuste el medio de disolución.

## **2.2.6 Validación del método analítico para cuantificar metformina en las microcápsulas**

Se validó el método analítico en un rango de concentración de 0.025 a 0.150  $\text{mg/mL}$ , según criterios establecidos en la NOM-177-SSA1-2013.

Los parámetros evaluados fueron los siguientes: linealidad y precisión del sistema y del método, exactitud, precisión como repetibilidad y reproducibilidad.

### **2.2.6.1 Validación del sistema**

#### **a) Linealidad**

Se determinó preparando por duplicado, curvas de calibración de cinco niveles de concentración preparadas con un estándar de referencia de clorhidrato de metformina.

El rango de concentración fue de 0.0025 a 0.040  $\text{mg/mL}$ .

Se preparó una solución de referencia, se pesó con exactitud una cantidad estándar de clorhidrato de metformina equivalente a 10 mg, se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL, se disolvió y se aforó con fluido gástrico simulado sin enzima, se mezcló

perfectamente. Esta solución contenía una concentración de clorhidrato de metformina de 0.20 mg/mL.

Se prepararon soluciones de trabajo. Se transfirieron por separado a matraces de aforación de 10 mL, alícuotas de la preparación de referencia, se aforaron con fluido gástrico simulado sin enzima y se mezclaron.

Estas soluciones contenían 0.0025 mg/mL, 0.0050 mg/mL, 0.0100 mg/mL, 0.0200 mg/mL y 0.0400 mg/mL de clorhidrato de metformina. Los estándares se midieron en espectrofotometría UV Vis a una longitud de onda de 233 nm.

#### b) Precisión

De los datos de linealidad se calculó el factor respuesta en cada nivel de concentración.

### **2.2.6.2 Validación del método**

#### a) Linealidad

Se determinó mediante la preparación de tres curvas de calibración a seis niveles de concentración empleando la técnica de adición de estándar.

Se empleó estándar de referencia y macerado de microcápsulas de clorhidrato de metformina que presentaron los mejores resultados en la caracterización.

*Solución problema.* Se pesó una cantidad equivalente a 25 mg de clorhidrato de metformina, a partir del macerado de microcápsulas, se transfirió a un matraz de aforación de 50 mL, se disolvió en el medio de disolución y se mezcló.

La concentración final fue de 0.5 mg/mL, de aquí se tomaron 5 mL y se aforaron en un matraz de 50 mL. Esta solución tenía una concentración de 0.05mg/mL.

*Solución de referencia.* Se preparó de la misma manera que la solución problema pero con estándar de clorhidrato de metformina.

*Procedimiento.* Se prepararon por triplicado niveles de concentración entre 0.025-0.150 mg/mL con macerado de microcápsulas. Se tomaron 0.50, 1.00, 2.00, 3.00 y 4.00 mL de la solución de referencia, y se transfirieron a matraces de aforación de 10 mL. Así mismo, se tomaron cantidades iguales de la solución problema, y se depositaron en el matraz correspondiente. Se aforaron y se realizó el análisis espectrofotométrico UV Vis de las soluciones.

#### b) Exactitud

*Procedimiento.* Se determinó empleando los datos obtenidos en la determinación de linealidad del método. Se calcularon los porcentajes recuperados, el promedio y la variación en porcentaje respecto a la cantidad nominal para cada nivel de concentración.

#### c) Precisión

La evaluación de la precisión del método se llevó a cabo mediante la determinación de la repetibilidad y la reproducibilidad del mismo.

- Repetibilidad

*Procedimiento.* A partir de los porcentajes de recuperación calculados en la determinación de exactitud, se obtuvo el coeficiente de variación global.

- Reproducibilidad

Se evaluó el efecto de la variabilidad inter día en la precisión del método analítico, por lo que la determinación fue dividida en día 1 y día 2.

*Procedimiento.* Se tomaron 2.5 mL de la solución de referencia, se transfirieron a un matraz de aforación de 10 mL y se adicionaron 4 mL de la solución problema, se aforó con medio de disolución y se mezcló perfectamente hasta homogenizar. Esto se realizó por triplicado de manera independiente, con una concentración de 0.0125 mg/mL. De igual manera se realizó lo anterior, por triplicado de manera independiente, para el día 2.

Se calcularon los promedios, desviaciones estándar y coeficientes de variación de cada día de prueba, así como el coeficiente de variación global inter día.



## CAPÍTULO 3

### RESULTADOS

#### 3.1 Resultados de la caracterización

##### a) Porcentaje de rendimiento

La tabla 5 muestra los rendimientos obtenidos de las formulaciones con los diferentes polímeros.

Tabla 5.

Tabla 5. Porcentajes de rendimiento obtenidos

Formulación	% Rendimiento
ME 1:2	90.00
ME 1:3	85.03
ME 1:4	87.56
MC 1:2	51.33
MC 1:3	87.11
MC 1:4	92.68
MA 1:2	96.8
MA 1:3	98.01
MA 1:4	99.42

b) Tamaño de partícula

La tabla 6 muestra los resultados obtenidos en el tamizaje de las microcápsulas formuladas.

Tabla 6.

**Tabla 6. Tamaños de partículas obtenidas en las formulaciones**

<b>Formulación</b>	<b>Tamaño de partícula (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
<b>ME 1:2</b>	250-1160
<b>ME 1:3</b>	<250-1160
<b>ME 1:4</b>	<250-1160
<b>MC 1:2</b>	425-1160
<b>MC 1:3</b>	425-1160
<b>MC 1:4</b>	425-1160
<b>MA 1:2</b>	250-1160
<b>MA 1:3</b>	250-1160
<b>MA 1:4</b>	<250-1160

c) Eficiencia de encapsulación

La tabla 7 muestra la eficiencia de encapsulación como porcentajes de encapsulación de clorhidrato de metformina en las microcápsulas formuladas.

Tabla 7.

**Tabla 7. Eficiencia de encapsulación**

<b>Formulación</b>	<b>% de encapsulación</b>
<b>ME 1:2</b>	89.12
<b>ME 1:3</b>	96.87
<b>ME 1:4</b>	81.50
<b>MC 1:2</b>	88.37
<b>MC 1:3</b>	92.25
<b>MC 1:4</b>	82.75
<b>MA 1:2</b>	88.50
<b>MA 1:3</b>	93.50
<b>MA 1:4</b>	100.00

d) Porcentaje de flotabilidad

La tabla 8 muestra las formulaciones que permanecieron flotando en la prueba de flotabilidad en fluido gástrico simulado a pH 1.2 después de 8 h.

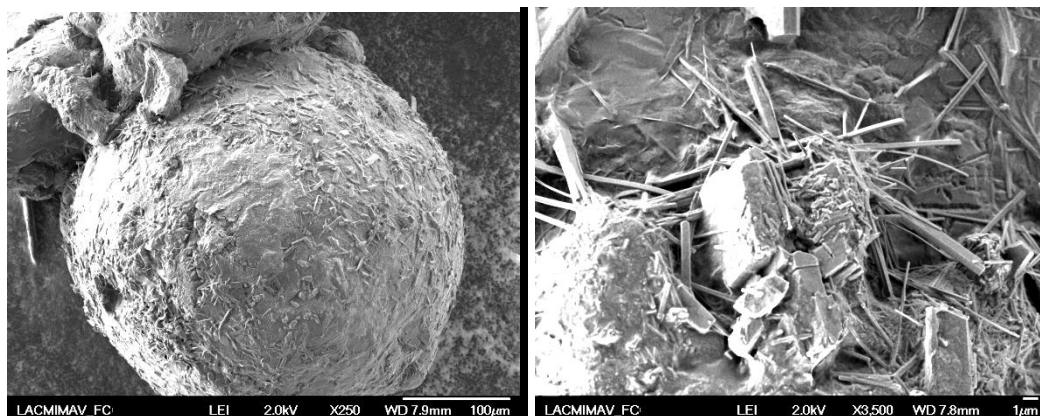
Tabla 8.

**Tabla 8. Porcentaje de flotabilidad**

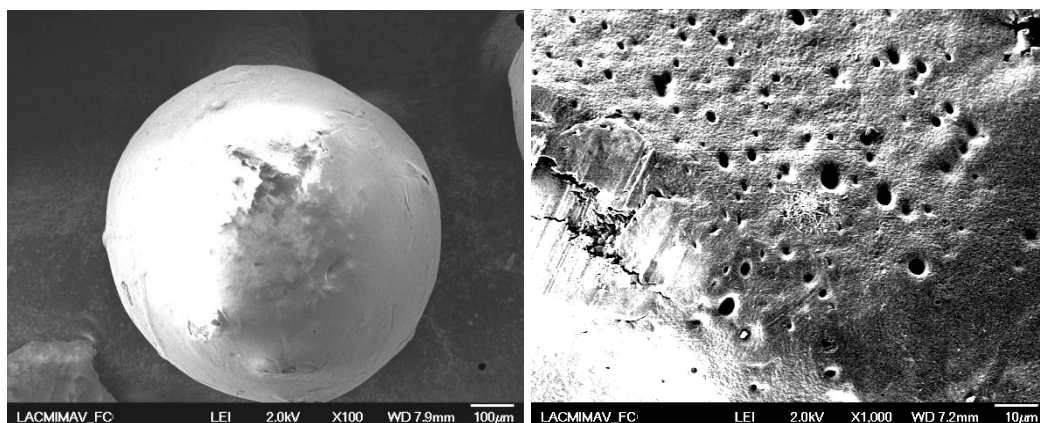
<b>Formulación</b>	<b>% de flotación</b>
<b>MA 1:2</b>	1.10
<b>MA 1:3</b>	1.80
<b>MA 1:4</b>	3.00

### e) Morfología

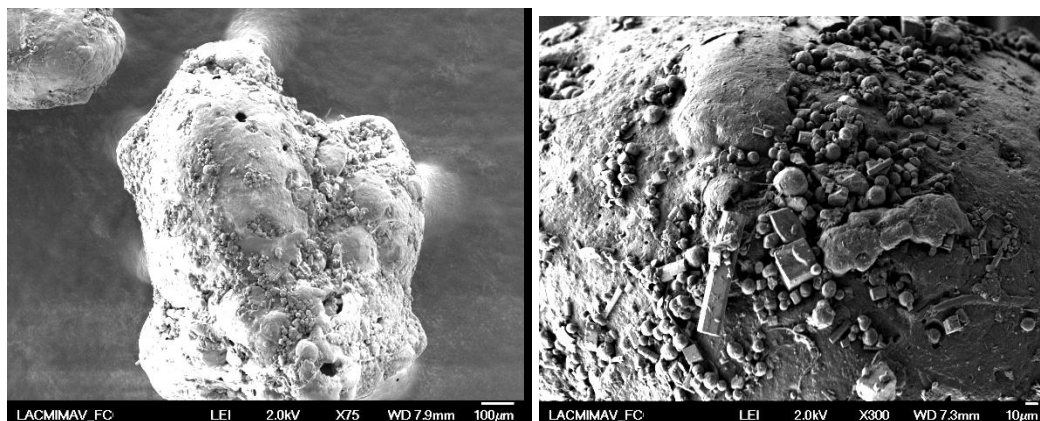
En la figura 6 se muestran las imágenes de las microcápsulas obtenidas mediante Microscopía electrónica de barrido (MEB). Como se puede observar algunos polímeros no formaron partículas esféricas, además de tener una superficie amorfa.



**Figura 6. Microcápsulas de Eudragit RL 100, presentan forma esférica con cristales en la superficie, además de partículas de gran tamaño adheridas.**



**Figura 7. Microcápsulas de acetato de celulosa, presentan una superficie limpia y con presencia de poros de diversos tamaños, además de mostrar una forma esférica.**



**Figura 8. Microcápsulas de acetobutirato de celulosa, se observaron partículas amorfas con superficie irregular y con presencia de partículas aglomeradas.**

Debido a que se obtuvieron tamaños de partícula grandes y las imágenes mostraron partículas amorfas, esto sugiere que el tiempo y la velocidad de agitación son muy bajos para lograr dar la forma esférica que las microcápsulas requieren.

Por lo tanto, se realizaron modificaciones a la formulación de las microcápsulas que presentaron un buen porcentaje de encapsulamiento de fármaco (ME1:3, MC1:3 y MA1:4). Las modificaciones realizadas se indican a continuación.

- Aumentó la velocidad de la agitación de 1200 a 2200 rpm.
- Otra modificación consistió en burbujear con CO<sub>2</sub> durante la mezcla entre el polímero y el fármaco.
- Se adicionó hexano 20 minutos después de haber iniciado la formación de las microcápsulas.

### 3.2 Reformulación de microcápsulas

Las formulaciones elaboradas utilizando 2200 rpm durante cuatro horas con burbujeo de CO<sub>2</sub>, se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9.

**Tabla 9. Reformulación de microcápsulas con CO<sub>2</sub>**

<b>Componentes</b>	<b>ME 1:3 (4500 mg)</b>	<b>MC 1:3 (4500 mg)</b>	<b>MA 1:4 (6000 mg)</b>
Clorhidrato de metformina	1500 mg	1500 mg	1500 mg
Estearato de magnesio	300 mg	300 mg	375 mg
Acetona	60 mL	60 mL	60 mL
Parafina	180 mL	180 mL	180 mL
Span 80	2 mL	2 mL	2 mL

Las formulaciones elaboradas utilizando 2200 rpm durante cuatro horas con adición de hexano después de 20 minutos de la emulsión, se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10.

**Tabla 10. Reformulación de microcápsulas con hexano**

<b>Componentes</b>	<b>ME 1:3 (4500 mg)</b>	<b>MC 1:3 (4500 mg)</b>	<b>MA 1:4 (6000 mg)</b>
Clorhidrato de metformina	1500 mg	1500 mg	1500 mg
Estearato de magnesio	300 mg	300 mg	375 mg
Acetona	60 mL	60 mL	60 mL
Parafina	180 mL	180 mL	180 mL
Span 80	2 mL	2 mL	2 mL

### 3.3 Caracterización de las nuevas formulaciones

Tabla 11.

**Tabla 11. Caracterización de las nuevas formulaciones con CO<sub>2</sub> y hexano**

	<b>Formulación</b>	<b>% de rendimiento</b>	<b>Tamaño de partícula (µm)</b>	<b>% de encapsulación</b>	<b>% de flotación</b>
CO <sub>2</sub>	ME 1:3 (2)	82.29	425-850	90.3	-
	MC 1:3 (2)	98.74	425-850	73.55	2
	MA 1:4 (2)	59.71	250-850	90.00	11
Hexano	ME 1:3 (3)	91.28	250-850	53.8	-
	MC 1:3 (3)	54.41	425-850	95.9	-
	MA 1:4 (3)	67.89	250-600	94.1	4

Se realizó el perfil de liberación de las seis formulaciones arriba mencionadas y se obtuvo como resultado una liberación inmediata del fármaco.

### 3.4 Validación del método analítico para cuantificación de clorhidrato de metformina en las microcápsulas.

#### 3.4.1 Validación del sistema

##### a) Linealidad

La tabla 12 muestra los valores de absorbancia obtenidos por duplicado para cada uno de los niveles de estándar preparados y la tabla 13 muestra las absorbancias obtenidas y factor respuesta.

Tabla 12.

**Tabla 12. Resultados de la prueba de linealidad**

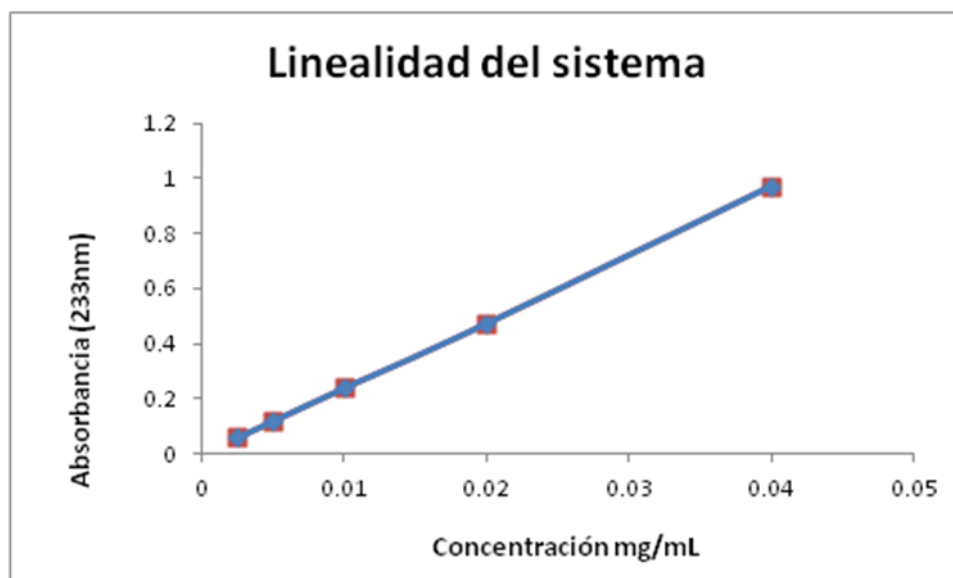
<b>Linealidad del sistema</b>	
<b>Ecuación de la recta</b>	<b><math>Y = 24.296 x - 0.0045</math></b>
<b>Coefficiente de regresión (<math>r^2</math>)</b>	<b>0.9998</b>
<b>Error relativo de regresión (<math>S_{y/x}</math>)</b>	<b>0.0047</b>
<b>% coeficiente de variación (C.V.)</b>	<b>1.2849</b>



Tabla 13.

**Tabla 13. Absorbancias obtenidas y factor respuesta calculado en la prueba de linealidad del sistema**

<b>Linealidad</b>						
<b>n</b>	<b>Conc. (mg/mL)</b>	<b>Abs 1 (233 nm)</b>	<b>Abs 2 (233 nm)</b>	<b>r<sup>2</sup></b>	<b>s<sub>y/x</sub></b>	<b>% C.V.</b>
<b>1</b>	0.0025	0.0587	0.0591	0.9999	0.0047	1.2849
<b>2</b>	0.0050	0.1192	0.1184			
<b>3</b>	0.010	0.2386	0.2381			
<b>4</b>	0.020	0.4729	0.4736			
<b>5</b>	0.040	0.9703	0.9717			



**Gráfica 1. Curva de regresión de la prueba de linealidad del sistema**

La gráfica No. 1 muestra la curva de regresión donde se observa la linealidad del sistema.

#### b) Precisión

De los datos de linealidad se calculó el factor respuesta y el coeficiente de variación de los mismos. Estos resultados se muestran en la tabla 14.

Tabla 14.

**Tabla 14. Resultados obtenidos de la prueba de precisión**

<b>Precisión</b>						
<b>n</b>	<b>Conc.</b>	<b>Abs 1</b>	<b>Abs 2</b>	<b>f<sub>R1</sub></b>	<b>f<sub>R2</sub></b>	<b>% C. V.</b>
	(mg/mL)	(233 nm)	(233 nm)			
<b>1</b>	0.0025	0.0587	0.0591	23.48	23.64	1.11
<b>2</b>	0.0050	0.1192	0.1184	23.84	23.68	
<b>3</b>	0.010	0.2386	0.2381	23.86	23.81	
<b>4</b>	0.020	0.4729	0.4736	26.64	23.68	
<b>5</b>	0.040	0.9703	0.9717	24.26	24.29	

#### 3.4.2 Validación del método

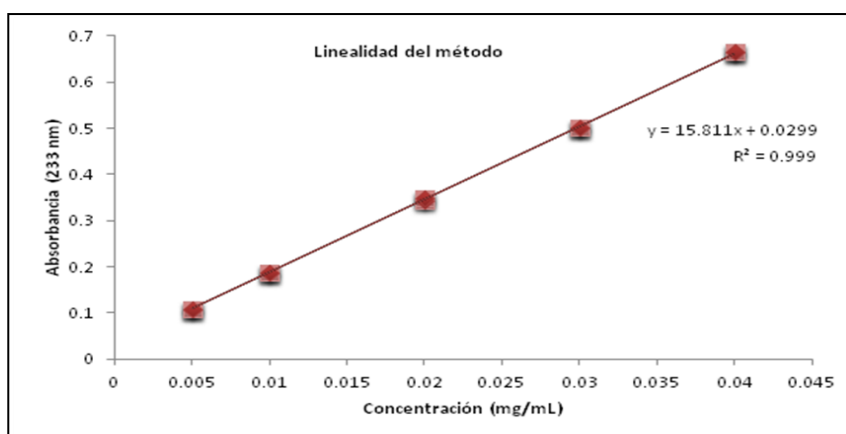
##### a) Linealidad

La tabla 15 muestra las concentraciones recuperadas por triplicado para cada uno de los niveles de concentración preparados. La gráfica 2 muestra la curva de regresión ajustada obtenida.

Tabla 15.

Tabla 15. Resultados de la prueba de linealidad

Linealidad del método	
Ecuación de la recta	$Y = 15.811x - 0.0299$
Coefficiente de regresión ( $r^2$ )	0.9999
Error relativo de regresión ( $S_{y/x}$ )	0.0019
% coeficiente de variación (C.V.)	0.53



Gráfica 2. Curva de regresión ajustada de la prueba de linealidad del método

b) Precisión, Exactitud y repetibilidad

Los porcentajes de recobro calculados se presentan en la tabla 16.

Tabla 16.

**Tabla 16. Concentraciones (mg/mL) y porcentajes de recobro calculados en la prueba de linealidad del método**

<b>n</b>	<b>Precisión</b>				<b>Exactitud</b>			<b>Repetibilidad</b>	
	Conc. Adic.	Conc. Rec. 1	Conc. Rec. 2	Conc. Rec. 3	% Rec. 1	% Rec. 2	% Rec. 3	% Variación	% C.V. global
<b>1</b>	0.005	0.004963	0.004969	0.004967	99.26	99.38	99.51	0.612	0.45
<b>2</b>	0.010	0.009951	0.009932	0.009938	99.51	99.32	99.38	0.591	
<b>3</b>	0.020	0.019694	0.019991	0.020003	98.41	99.95	100.01	0.517	
<b>4</b>	0.030	0.029734	0.029721	0.029715	99.11	99.07	99.05	0.921	
<b>5</b>	0.040	0.039994	0.039982	0.040007	99.98	99.95	100.01	0.012	

### c) Reproducibilidad

Los resultados obtenidos en la determinación día 1 y día 2 para el parámetro de reproducibilidad se muestran en la tabla 17.

**Tabla 17.**

**Tabla 17. Porcentajes de recobro calculados para el parámetro de reproducibilidad inter día.**

<b>Reproducibilidad</b>					
<b>n</b>	Día 1	Día 2	Promedio	Desv. Std.	% C.V.
<b>1</b>	89.69	88.92	89.19	0.2636	0.29
<b>2</b>	89.12	89.21			
<b>3</b>	89.06	89.16			

### 3.5 Resultados Espectroscópicos

Con la intención de buscar posibles interacciones del fármaco con los polímeros utilizados en la elaboración de las microcápsulas se realizó un análisis por espectroscopía infrarroja a cada polímero por separado y posteriormente las formulaciones completas.

A continuación se presentan los espectros de infrarrojo obtenidos de cada polímero, el fármaco y las mezclas.

#### 3.5.1 IR clorhidrato de metformina

En el espectro de IR (Figura 9) se pueden observar los picos principales del clorhidrato de metformina: señalados en color rojo a 3148 cm<sup>-1</sup> y 3368 cm<sup>-1</sup> se observan los picos característicos del grupo N-H de la amina, en color verde a 3050 cm<sup>-1</sup> se observan los picos correspondientes a C-H de estiramiento, señalados en color azul a 1621 cm<sup>-1</sup> y 1559 cm<sup>-1</sup> se observan los picos del grupo N-H de flexión y señalados en color morado a 1448 cm<sup>-1</sup> se observan múltiples picos correspondientes al grupo C-H.

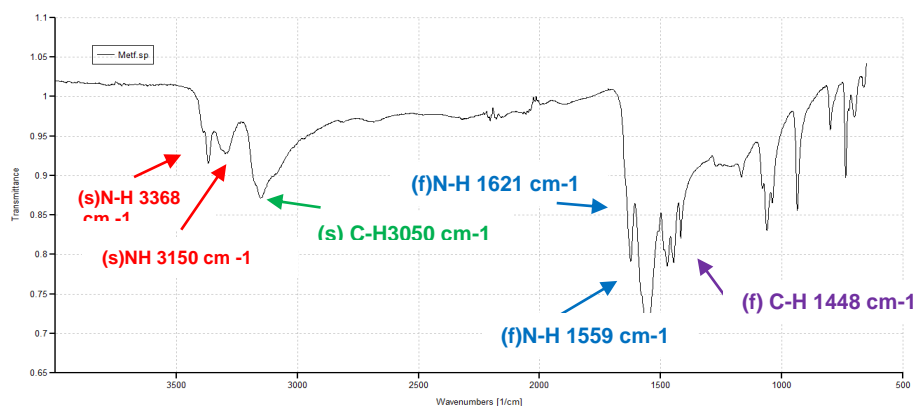


Figura 9. Espectro de Infrarrojo del chlorhidrato de metformina.

### 3.5.2 IR acetato de celulosa

Se pueden observar señalados en color rojo (Figura 10) el pico para el grupo COO en 650 cm<sup>-1</sup>, señalados en color azul los correspondientes a la vibración del C=O en 1735 cm<sup>-1</sup>, y dos bandas señaladas en color morado a 1340 cm<sup>-1</sup> y 1240 cm<sup>-1</sup> de la vibración C-O-C, señalados en color negro a 1050 cm<sup>-1</sup> y 1100 cm<sup>-1</sup> de la vibración C-O, señalado en color verde a 3000 cm<sup>-1</sup> el pico característico para C-H y por último en color naranja la vibración O-H a 3450 cm<sup>-1</sup>.

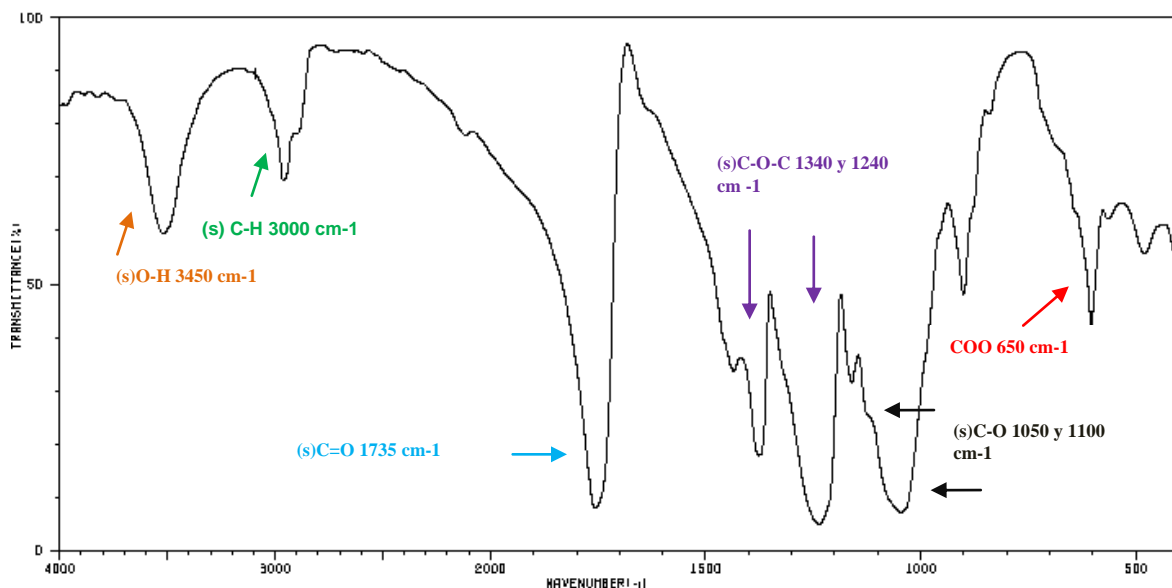


Figura 10. Espectro de Infrarrojo de acetato de celulosa.

### 3.5.3 IR Eudragit RL 100

Se puede observar el pico señalados en color morado (Figura 11) a 1280 cm<sup>-1</sup> correspondiente a C=O, señalado en color amarillo a 1450 cm<sup>-1</sup> se observa el pico correspondiente a C-N de la amina, señalados en color azul se observa el pico a 1790 cm<sup>-1</sup> correspondiente a C-O y a 3000 cm<sup>-1</sup> señalados en color rojo el pico correspondiente a C-H.

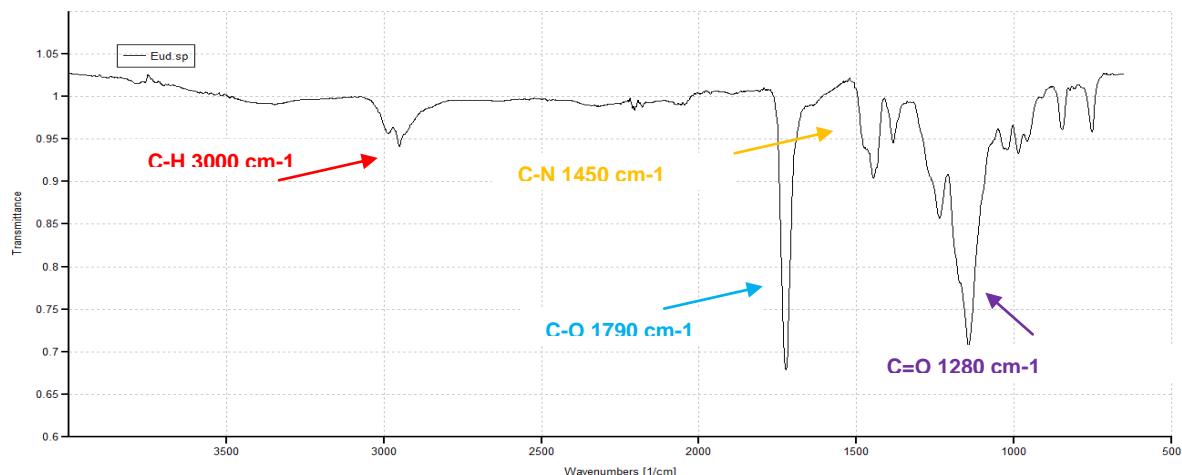


Figura 11. Espectro de Infrarrojo de Eudragit RL 100.

### 3.5.4 IR acetobutirato de celulosa

Se observa señalado en color rojo (Figura 12) a 1750  $\text{cm}^{-1}$  la banda de estiramiento correspondiente a C=O, señalado en color azul se observan las bandas de estiramiento para C-H a 3050  $\text{cm}^{-1}$  y 1250  $\text{cm}^{-1}$  la flexión, a 1000  $\text{cm}^{-1}$  y 1100  $\text{cm}^{-1}$  señalado en color amarillo aparecen dos bandas correspondientes al grupo C-O, señalados en color morado a 800  $\text{cm}^{-1}$  observamos la banda de flexión para el O-H y a 2900  $\text{cm}^{-1}$  la banda de estiramiento para el mismo grupo.

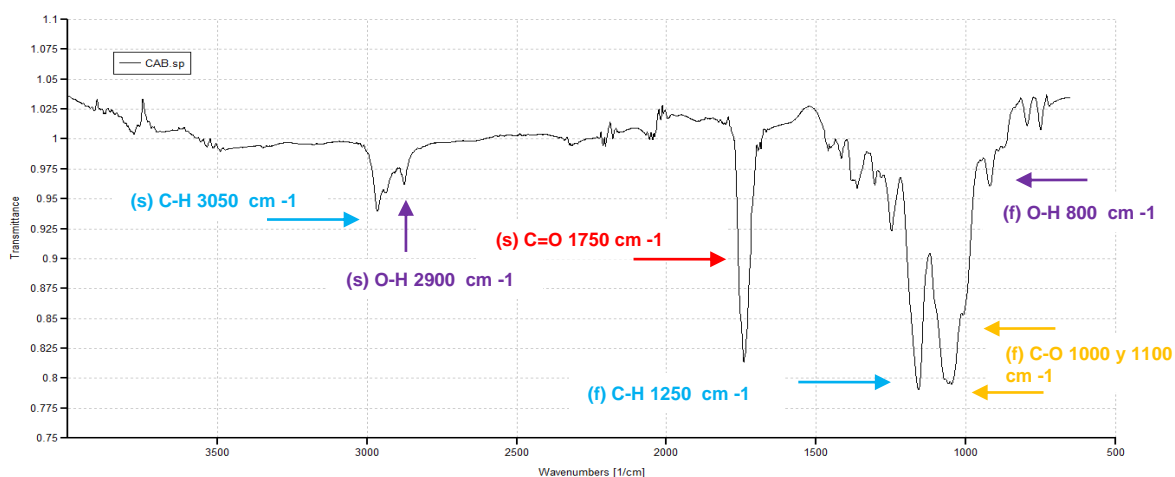


Figura 12. Espectro de Infrarrojo del acetobutirato de celulosa.

### 3.5.5 IR microcápsulas con clorhidrato de metformina

Los espectros siguientes muestra los tres polímeros y el clorhidrato de metformina (Figura 13) encapsulados, donde se observa que no hay interacción química entre ellos.

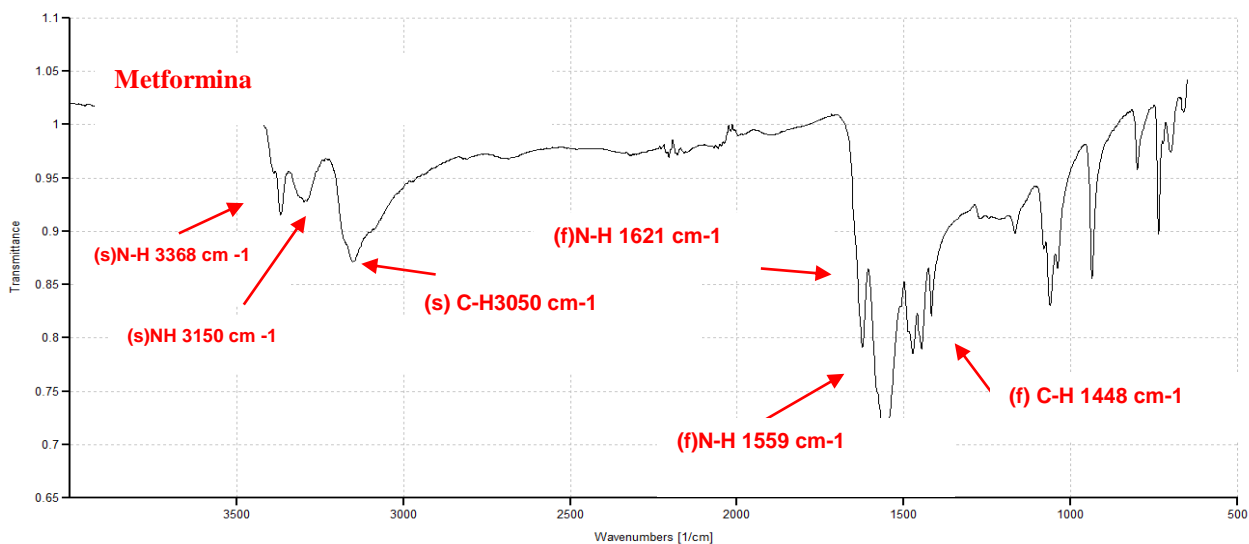


Figura 13. Espectro de Infrarrojo del chlorhidrato de metformina.

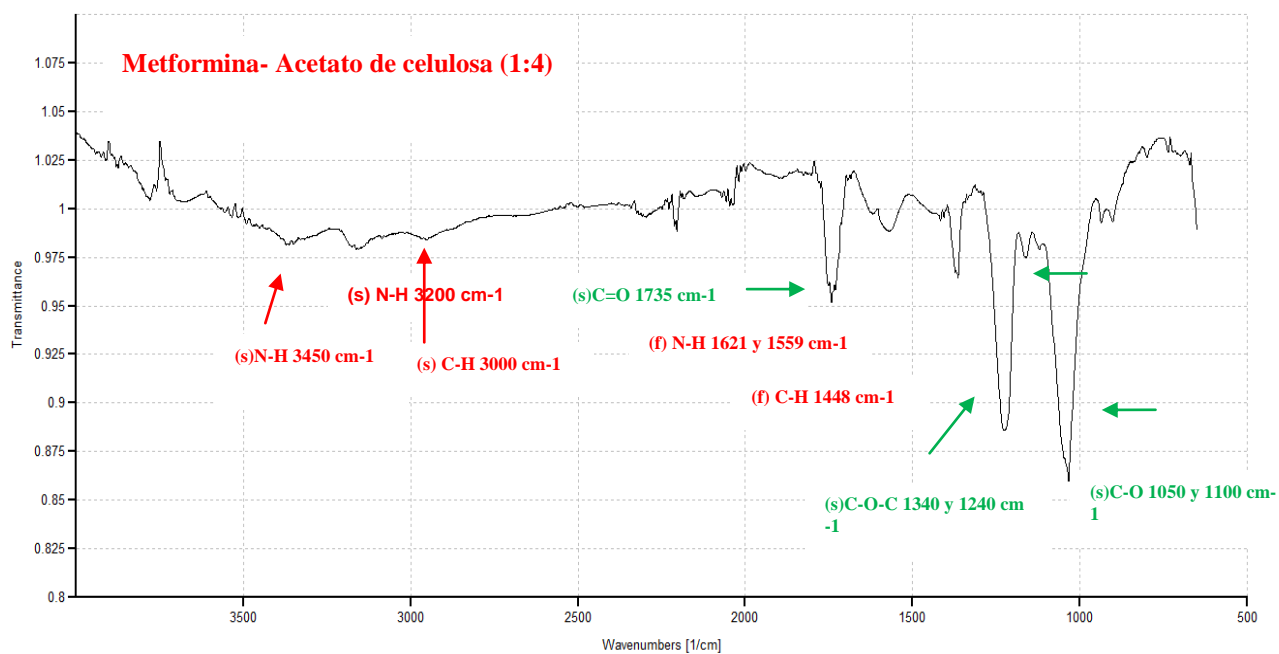
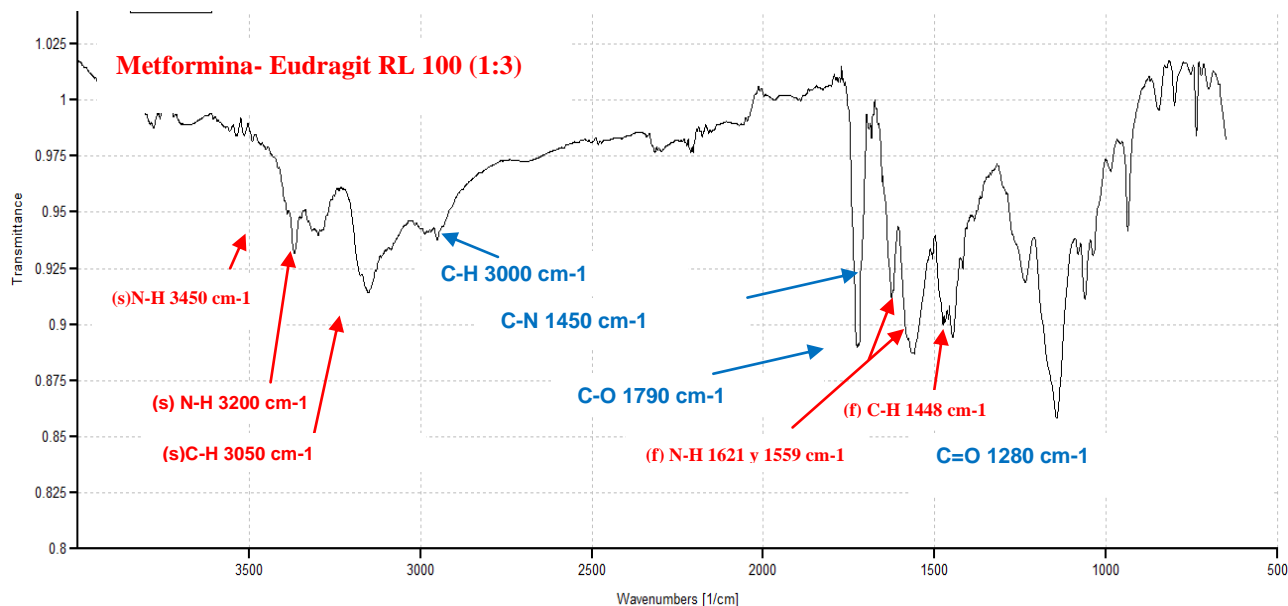
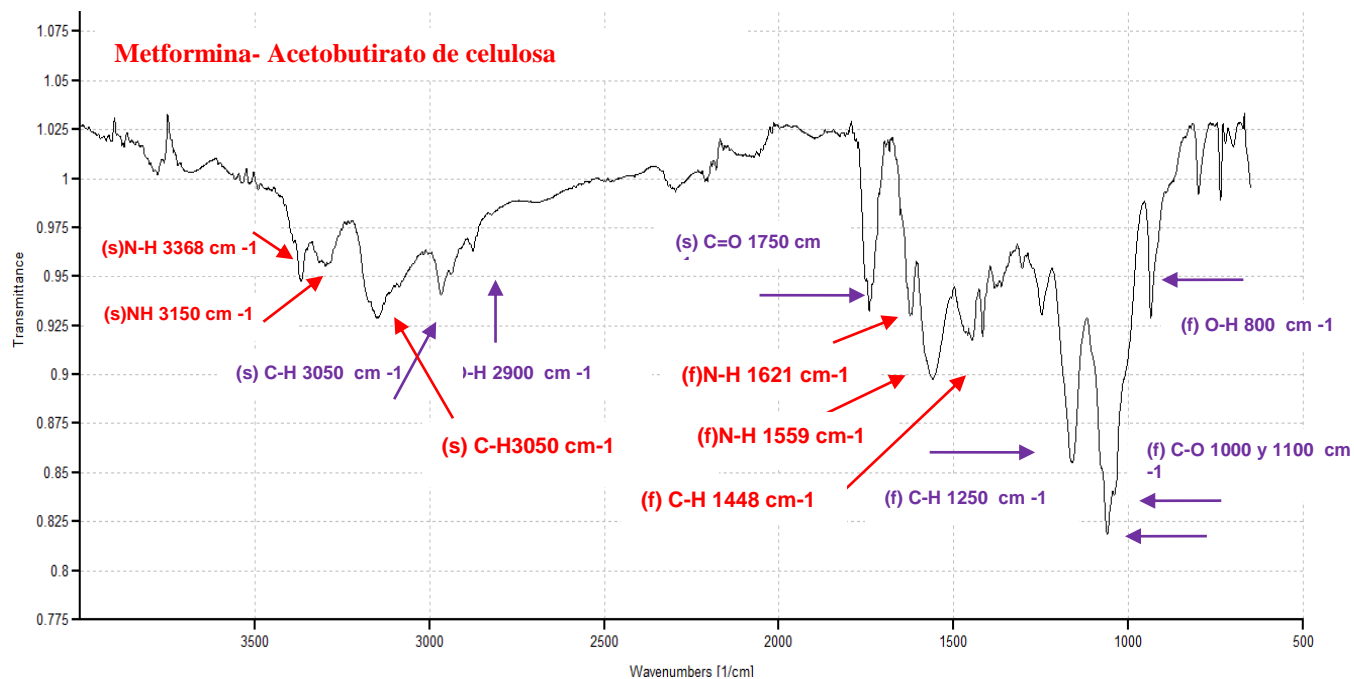


Figura 14. Espectro de Infrarrojo de la mezcla de metformina y acetato de celulosa.





**Figura 15. Espectro de Infrarrojo de la mezcla de metformina y Eudragit RL 100.**



**Figura 16. Espectro de Infrarrojo de la mezcla de metformina y acetobutirato de celulosa.**

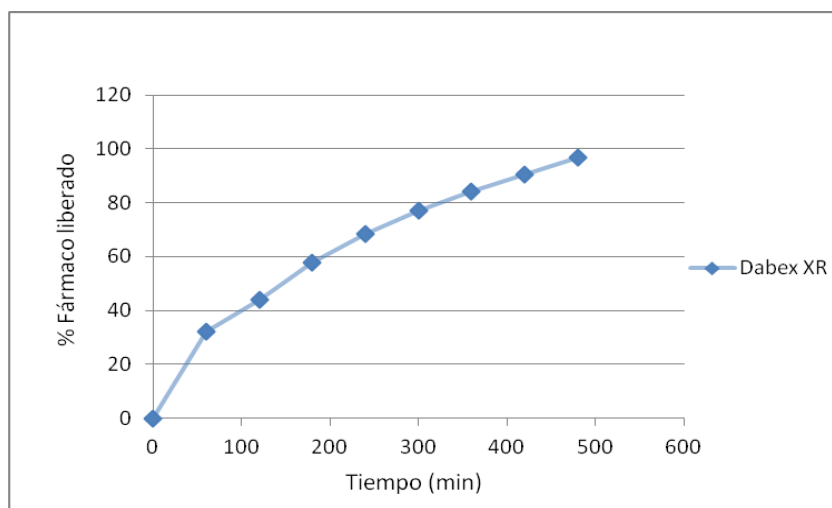
### 3.6 Prueba de perfil de liberación

La tabla 18 muestra los resultados obtenidos del perfil de liberación de Dabex XR y la gráfica 3 nos muestra que es una formulación de liberación prolongada.

Tabla 18.

**Tabla 18. Porcentaje promedio disuelto del medicamento de referencia liberado en medio ácido**

Porcentaje liberado por tiempo de muestreo								
Tiempo (min)	60	120	180	240	300	360	420	480
<b>Dabex XR</b>	32.14	44.09	57.69	68.41	77.01	84.28	90.44	96.62



**Gráfica 3. Perfil de liberación de tabletas de metformina Dabex XR**

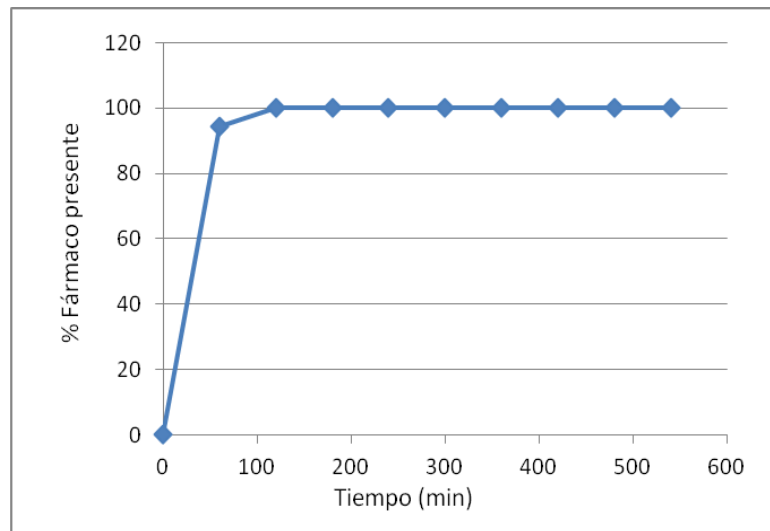
En la tabla 19 se muestran los resultados del perfil de liberación de la formulación MA 1:4 (2) a pH ácido.

Tabla 19.

**Tabla 19. Porcentaje promedio liberado de la muestra MA 1:4**

<b>Porcentajes liberado por tiempo de muestreo</b>								
<b>Tiempo (min)</b>	60	120	180	240	300	360	420	480
<b>MA 1:4</b>	94.48	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Como se muestra en la tabla 19 y la gráfica 4, la formulación seleccionada no cumple con lo esperado, por lo que se realizó el perfil de liberación del resto de las formulaciones para evaluar su liberación. Los resultados se muestran en la tabla 20.



**Gráfica 4. Perfil de liberación de la formulación MA 1:4**

Tabla 20.

**Tabla 20. Liberación de metformina**

<b>Modificación</b>	<b>Formulación</b>	<b>% fármaco liberado a 60 min</b>
<b>CO2</b>	<b>ME 1:3</b>	100.00
<b>CO2</b>	<b>MC 1:3</b>	97.63
<b>CO2</b>	<b>MA 1:4</b>	94.48
<b>Hexano</b>	<b>ME 1:3</b>	100.00
<b>Hexano</b>	<b>MC 1:3</b>	94.94
<b>Hexano</b>	<b>MA 1:4</b>	92.88

## **CAPÍTULO 4**

### **DISCUSIONES**

Los espectros de FTIR mostraron que existe una buena compatibilidad entre el fármaco y los polímeros utilizados para la formulación de las microcápsulas, se asume que no existe incompatibilidad entre ellos ya que al comparar los excipientes y principios activos por separado y ya mezclados se observan los picos característicos de cada uno de ellos en los espectros. Algunos autores que han trabajado con estos polímeros y el clorhidrato de metformina mencionan que no han presentado interacción alguna en sus mezclas (Nath *et al.*, 2009).

Se elaboraron microcápsulas de clorhidrato de metformina utilizando diferentes polímeros: Eudragit RL 100, acetato de celulosa y acetobutirato de celulosa en proporciones 1:1, 1:2, 1:3 y 1:4 en relación fármaco-polímero.

Las microcápsulas obtenidas de la mezcla de acetato de celulosa con clorhidrato de metformina a 1200 rpm muestran partículas de gran tamaño, forma esférica y superficie limpia con poros de diferentes tamaños.

Las microcápsulas obtenidas de la mezcla a 1200 rpm con el acetobutirato de celulosa muestran partículas de forma amorfa, con superficies irregulares y aglomerados de partículas.

Las microcápsulas obtenidas de la mezcla con Eudragit RL 100 a 1200 rpm fueron esferas en su mayoría aglomeradas y con presencia de cristales en la superficie, esto puede sugerir que la agitación no fue la suficiente para lograr una buena homogenización de la mezcla, además se observa el mismo comportamiento que con el acetato de celulosa, el aumento en las concentraciones del polímero en la mezcla resulta en partículas de tamaño variable, debido a que el Eudragit es un polímero altamente viscoso.

Debido a que las partículas obtenidas con los tres polímeros son de un gran tamaño y presentan una forma irregular se revisaron los trabajos en los que realizan modificaciones al método de elaboración de microcápsulas.

Nath y cols. 2009 realizaron mezclas de clorhidrato de metformina con diferentes polímeros además de burbujear la mezcla con CO<sub>2</sub> 20 minutos después de empezar a formar la microcápsula, mencionan que el escape del gas a través de la emulsión forma esferas con poros en la superficie, por lo que debe presentar una menor densidad en la microcápsula (Nath *et al.*, 2009).

Choudhury y cols, realizaron variaciones en la cantidad de polímero utilizado en la mezcla, aumentaron la velocidad de agitación y agregaron hexano a la mezcla, este

cambio resulto en partículas de un tamaño más pequeño y uniforme. (Choudrhury *et al.*, 2008)

Se realizaron estos cambios al método y se compararon los resultados obtenidos para cada polímero.

Con acetobutirato de celulosa, al agregar el CO<sub>2</sub> las partículas disminuyeron su tamaño y pasaron de 1160 a 850 µm, el rendimiento aumentó de un 87% a 98.74% y la eficiencia de encapsulación solo disminuyó 2%. Al agregar hexano se observaron partículas del mismo tamaño que las formadas con CO<sub>2</sub> y se observó un aumento del 3% en la eficiencia de encapsulación; sin embargo, el porcentaje de rendimiento bajó de un 98.74% con hexano a 54.4% con CO<sub>2</sub>. Para este polímero se puede mencionar que la formulación a la que se agregó el CO<sub>2</sub> a la mezcla presentó mejores resultados que con hexano, es probable que el CO<sub>2</sub> disminuya la viscosidad de la mezcla, por lo que no se presentaron aglomeraciones de partículas.

Con Eudragit RL 100, al agregar el CO<sub>2</sub> se formaron esferas más homogéneas y su tamaño se redujo de 1160 a 850 µm, además de presentar una forma más esférica y sin aglomerados; sin embargo, sus porcentajes de rendimiento y eficiencia de encapsulación disminuyeron un 3%. Al agregar hexano en la emulsión se observaron partículas de menor tamaño, 250 µm a 850 µm, pero con una eficiencia de encapsulación disminuida un 36% comparado con la mezcla que fue burbujeada con CO<sub>2</sub>. El Eudragit RL 100 es un polímero con una alta viscosidad por lo que el CO<sub>2</sub> que se agregó a la mezcla, ayudó a la interacción de las partículas, al igual que con el acetobutirato de celulosa.

Con el acetato de celulosa, al agregar el CO<sub>2</sub> formaron partículas de menor tamaño y forma esférica y más homogéneas (de 250-1160 µm cambian a 250-850 µm), el porcentaje de rendimiento disminuyó un 40% con respecto a la primer formulación pero la eficiencia de encapsulación disminuyó solo un 10%. Al agregar hexano a la emulsión se observó un tamaño de partícula de 250 a 600 µm, más pequeño que la mezcla con CO<sub>2</sub>, el porcentaje de rendimiento se redujo un 31%, la eficiencia de encapsulación solo un 6%. El hexano en la mezcla redujo el tiempo en el que el solvente se evaporaba, dando así más tiempo para que el polímero encapsulara el fármaco y el incremento en la velocidad de agitación ayudó a formar partículas más pequeñas y uniformes.

Los resultados que se obtuvieron para las formulaciones con hexano concuerdan con lo que menciona Choudhury y cols. 2008 en su artículo, los tamaños de partícula varían de acuerdo con la cantidad de polímero en la mezcla y la viscosidad de este, ya que al aumentar la cantidad de polímero, la viscosidad de la mezcla y una evaporación del solvente más lenta se obtendrán partículas más pequeñas y homogéneas.

En las pruebas de liberación del fármaco y flotabilidad no se observó ninguna variante aun después de las modificaciones mencionadas anteriormente. Por lo que después de evaluar la viscosidad del polímero, la velocidad de agitación y las características del solvente, se evaluaron el resto de los excipientes de la mezcla y se compararon sus concentraciones con respecto a otros autores. Nath y cols, 2009 mencionan que la viscosidad de la emulsión es un factor importante en la formación de la esfera, su tamaño y el rendimiento de la formulación. Un factor que influye en la



viscosidad de la mezcla y la interacción del fármaco con el polímero es el estearato de magnesio, ya que éste es el responsable de la tensión superficial en la emulsión, al disminuir esta tensión la mezcla es menos viscosa (Khamanga y cols. *et al.*, 2009).

Además de Nath y cols., 2009, Khamanga y cols. 2009 mencionan que el uso de estearato de magnesio ayuda a la formación de esferas más pequeñas y uniformes al disminuir la tensión superficial entre las dos fases de la emulsión, además de reducir el grado de coalescencia de las gotas antes de su endurecimiento. Khamanga utiliza el estearato en un 10% del peso del fármaco y en este estudio se utilizó un 5% con respecto a peso total, Khamanga y cols. hacen mención a que el exceso en la cantidad de estearato otorga una interacción más débil entre el fármaco y el polímero.

Kumar y cols. 2014 proponen variar el tipo de solvente en el que se disuelve el polímero ya que estos influyen de gran manera en la viscosidad de la mezcla. Los solventes que presentan densidades de vapor más altas tienden a dar mezclas más viscosas y con una agitación rápida las partículas obtenidas deben presentar tamaños de partícula pequeños y homogéneos que los presentados en este estudio.

Por cuestiones de tiempo en este estudio no fue posible realizar la modificación a las cantidades de estearato en las mezclas o variar el solvente. Por tal razón se sugiere continuar con este proyecto y analizar las variaciones en las concentraciones del estearato de magnesio y el tipo de solvente a utilizar.

## **CAPÍTULO 5**

### **CONCLUSIONES**

De acuerdo con los objetivos marcados en este proyecto, se logró la elaboración de microcápsulas con clorhidrato de metformina con los tres diferentes polímeros y en diferentes proporciones.

En cuanto a la caracterización de microcápsulas de acuerdo con lo marcado en el proyecto, todas cumplen con la encapsulación del fármaco y con porcentajes de rendimiento mayor al 50%; sin embargo, en la prueba de flotabilidad no se presentaron los resultados esperados.

La liberación del fármaco en la presentación de microcápsulas se dio en un tiempo menor de lo esperado, ya que más del 90% de la metformina se liberó en la primera hora de la prueba.

Se considera al estearato de magnesio como uno de los posibles responsables de que esta liberación no se diera de manera prolongada, esto debido a que se colocó una mayor cantidad de estearato de magnesio a la mezcla, por lo que habría una mínima interacción entre el fármaco y el polímero.

La validación del método analítico para la cuantificación del clorhidrato de metformina se llevó a cabo utilizando soluciones del fármaco en un rango de concentraciones de 0.0025 mg/mL a 0.0150 mg/mL. Los resultados obtenidos de linealidad, exactitud, precisión, reproducibilidad y repetibilidad demostraron estar dentro

de los rangos establecidos, cumpliendo así con lo mencionado en la norma NOM-177-SSA1-2013.

La elaboración de formas farmacéuticas gastroflotantes implica una constante búsqueda y recopilación exhaustiva de información así como ensayos en los que se modifican cada uno de los factores que afectan las propiedades del producto obtenido, lo cual conlleva a la generación de nuevos conocimientos útiles en el desarrollo de novedosas opciones de formas farmacéuticas de liberación prolongada. Este estudio aporta conocimientos en el desarrollo de formulaciones farmacéuticas que permiten la incorporación de fármacos en microcápsulas y así poder lograr tener un control en la liberación de fármacos.

## CAPÍTULO 6

### REFERENCIAS

1. Alfaro, J., Simal, A., Botella, F. Tratamiento de la diabetes mellitus. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 24: 33-43. (2000).
2. Amit, K., Umashankar, H. A Review on floating drug delivery systems. *IJPSR.* 01-06. (2011).
3. AppaRao, B., Shivalingam, M., Kishore, Y., Sunitha, N., Jyothibas, T., Shyam, T. Design and evaluation of sustained release microcapsules containing diclofenac sodium. *Int J Pharm Biomed Res.* 1: 90-93. (2010).
4. Balasubramaniam, J., Rao, V., Vasudha, M., Badu, J., Rajinikanth, P. Sodium alginate microspheres of metformin HCl: formulation and *In vitro* evaluation. *Current Drug Delivery.* 4: 249-56. (2007).
5. Belgamwar, A., Gupta, A., Belgamwar, V., Kawtikwar, P., Mundhada, D. Antiepileptics sustained release carbamazepine microcapsules for kids. *IJPSRR* 7: 154-158. (2011).
6. Blaiszik, B., Caruso, M., McIlroy, D., Moore, J., White, S., Sottos, N. Microcapsules filled with reactive solutions for self-healing materials. Elsevier. 990-997. (2009).
7. Bösenberg, L. The mechanism of action of oral antidiabetic drugs: A review of recent literature, *JEMDSA.* 13: 80-88. (2008).

8. Brandan, N., Llanos, I., Miñon, C., Rodriguez, A. Hormonas pancreáticas, Cátedra de bioquímica. UNNE. 1-17. (2011).
9. B, Stuart. Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications. John Wiley & Sons, Ltd. 1-208. (2004).
10. Chawla, G., Gupta, P., Koradia, V., Bansal, A. A means to address regional variability in intestinal drug absorption. Pharmtech. 50-68. (2003).
11. Choudhury, P., Kar, M., Chauhan, C. Cellulose acetate microspheres as floating depot system to increase gastric retention of antidiabetic drug: Formulation, Characterization and *in vitro- in vivo* evaluation. Drug Dev Ind Pharm. 34:349-354. (2008).
12. Deepthi, Y., Murthy, T., Seshagiri, B. Influence of polymers on drug release from diclofenac sodium microcapsules. JITPS. 1: 47–52. (2010).
13. Drucker, D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. Diabetes Care 30:1335–1343. (2007).
14. Drug information handbook with international trade names index. American pharmacists association. Lexi-comp. 1162. (20012).
15. Drug information on line. 15de septiembre 2015 [www.drugs.com](http://www.drugs.com)
16. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, México D. F., SS. 2:303-309. (2011).
17. Federación internacional de diabetes fecha de acceso 7 de septiembre 2015. [www.idf.org](http://www.idf.org).
18. Feliciano, J. Sierra, I. Nuevas terapias en diabetes: más allá de la insulina

inyectable y de los antidiabéticos orales. Rev. Assoc. Med. Bras. 54(5): 447-54. (2008).

19. Fernández, L., Casellini, M. Ensayos clínicos de exenatida y su rol en el tratamiento de la diabetes tipo 2, MEDICINA 69: 447-457. (2009).
20. Finotelli, P., Silva, D., Sola-penna, M., Rossi, A., Farina, M., Andrade, L., Takeuchi, A., Rocha, M. Microcapsules of alginate/chitosan containing magnetic nanoparticles for controlled release of insulin. Elsevier. 206-211. (2010).
21. Freitas, S., Merkle, H., Gander, B. Microencapsulation by solvent extraction/evaporation: reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology. J Control Release. 102: 313-32. (2004).
22. García, P., Arechavaleta, M. Liraglutida y glimepirida para el control glucémico de la diabetes tipo 2. Análisis de la cohorte mexicana de LEAD-3. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 48: 543-548. (2010).
23. Garg, R., Gupta, G. Progress in controlled gastroretentive delivery system. TJPR. 7: 1055-1066. (2008).
24. Gattani, Y., Kawtikwar, P., Sakarkar, D. Formulation and evaluation of gastro retentive multiparticulate drug delivery system of aceclofenac. IJCRGG 1: 1-10. (2009).
25. Gavin, J., Davidson, M., DeFronzo, R. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 26: 5-20. (2002).

26. Ghodake, J., Vishate, J., Shinde, D., Kadam, A. Formulation and evaluation of floating microsphere containing anti-diabetic (metformin hydrochloride) IJPRIF. 2: 378-384. (2010).
27. Girolamo, G., Tamez, A., Tamez, H. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4: farmacodinamia, farmacocinética y seguridad. Med Int Mex. 24: 142-7. (2008).
28. Guyton, A., Hall, J. Fisiología y Fisiopatología. Insulina, glucagón y diabetes mellitus. McGraw-Hill Interamericana. México. 617. (1998).
29. Hester, S. Combining a GLP-1 Agonist and a DPP-4 Inhibitor for Type 2 Diabetes. Therapeutic Research Center. 1-3. (2012).
30. Instituto mexicano de diabetes fecha de acceso 7 de septiembre 2015. [www.imd.org.mx](http://www.imd.org.mx)
31. Jelveghari, M., Atapour, F., Nokhodchi, A. Micromeritics and release behaviours of cellulose acetate butyrate microspheres containing theophylline prepared by Emulsion Solvent Evaporation and Emulsion Non- solvent Addition Method. Arch Pharm. 32: 1019-1028. (2009).
32. Jiménez, A., Palma, S., Allemandi, D. Sistemas gastrorretentivos de liberación de fármacos. Farmacotecnia. 45: 20-5. (2006).
33. Kalleian, J. Method validation in pharmaceutical analysis: from theory to practical optimization. Inov Pharm . 6: 1-3. (2015).
34. Kannan, K., Karar, P., Manavalan, R. Formulation and evaluation of sustained release microspheres of acetazolamide by solvent evaporation technique. JPSR. 1: 36-39. (2009).

35. Keidan, B., Hsia, J., Katz, R. Plasma lipids and antidiabetic agents: a brief overview. *The Br J Diabetes Vasc Dis.* 2:40-3. (2002).
36. Kendall, R., McConnell, E., Murdan, S., Basit, A. A novel microparticles technology for tailored drug release in the gastrointestinal tract. In: Rathbone M, Hadgraft J, Roberts M, Lane M. *Modified-release drug delivery technology.* NY. Informa -Healthcare. 261. (2008).
37. Khamanga, S., Parfitt, N., Nyamuzhiwa, T., Haidula, H., Walker, R. The evaluation of Eudragit microcapsules manufactures by solvent evaporation using USP apparatus 1. *Dissolution Technologies.* 16: 15-22. (2009).
38. Kumar, P. Formulation and Development of Hydrochlorothiazide Floating Microspheres. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 25: 274-280. (2014).
39. Kumar, V., Triphati, M., Chauhan, P., Singh, P. Different non-pharmacological approaches for management of type 2 diabetes. *Journal of Diabetology.* 1:6. (2013).
40. Kumar, V., Clare-Salzler, M., Crowford, J. El hígado y las vías biliares. En: Kumar V, Cotran R. Robbins S. *Patología Humana.* España. Elsevier. 641. (2004).
41. Manmohan, Shukla., T., Mathur, A., Upadhyay, N., Sharma, S. A Review on gastroretentive drug delivery system: an emerging approach to improve the gastric residence time of solid dosage forms. *IJPSRR.* 8, 176-182. (2011).
42. Miller, LA. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* USA: Pharmaceutical press. 142. (2005).



43. Murphy, C., Pillay, V. Optimization of a dual mechanism gastrofloatable and gastroadhesive delivery system for narrow absorption window drugs. AAPS PharmSciTech. 13: 1-15. (2012).
44. Murtaza, G., Ahamd, M., Akhtar, N., Rasool, F. A comparative study of various microencapsulation techniques: effect of polymer viscosity on microcapsule characteristics. Pak. J. Pharm. Sci. 22: 291-300. (2009).
45. Najmuddin, M., Shelar, S., Ali, A., Patel, V., Khan, T. Formulation and *in vitro* evaluation of floating microspheres of ketoprofen prepared by emulsion solvent diffusion method. IJAP. 2: 13-17. (2010).
46. Narang, N. An updated review on: flotating drug delivery system (FDDS). Int J App Pharm. 1-7. (2011).
47. Nath, B., Nath, L., Mazumdar, B., Sharma, N., Sarkar, M. Design and development of metformin HCl floating microcapsules using two polymers of different permeability characteristics. IJPSN. 2: 627-37. (2009).
48. Nichols, W. Hormones and hormone antagonists. En: Gennaro, A., Marderosian, A. Remington the science and practice of pharmacy. Philadelphia: Lippincott Wiliams & Wilkins. 1375. (2000).
49. Nolte, M. Hormonas pancreáticas y fármacos antidiabéticos. En: Katzung, B., Farmacología básica y clínica. México, DF. McGraw-Hill. 727. (2010).
50. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de

biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.

51. Organización mundial de la salud fecha de acceso 7 de septiembre 2015.

[www.who.int/es](http://www.who.int/es)

52. Pachuau, L., Mazumder, B. A study on the effects of different surfactants on ethylcellulose microspheres. IJPRIF. 966-971. (2009).

53. Pandya H. Formulation and evaluation of microcapsules of trihexyphenidyle hydrochloride by solvent evaporation method, IJPSR, 2012; 3(2):539-544.

54. Patel, A., Ray, S., Thakur, R. *In vitro* evaluation and optimization of controlled release floating drug delivery system of metformin hydrochloride. DARU. 14: 57-63. (2006).

55. Pati, N., Patel, J., Dey, B. Formulation and evaluation of microparticles for controlled delivery of rabeprazole sodium. IJPI. 1:1-5. (2011).

56. Powers, A., D'Alessio, D. Endocrine pancreas and pharmacotherapy of diabetes mellitus and hypoglycemia. En: Brunton, L., Chabner, B., Knollmann, B. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. USA. McGraw-Hill. 1237. (2011).

57. Prajapati, V., Jani, G., Khutliwala, T., Zala, B. Raft forming system-An upcoming approach of gastroretentive drug delivery system. J.J Con Rel. 1-32. (2013).

58. Proctor, W., Bourdet, D., Thakker, D. Mechanisms underlying saturable intestinal absorption of metformin. ASPET. 36: 1650-8. (2008).

59. Ramos, D., Gómez, M., Fernández, D. Método de obtención de microesferas biodegradables. *Rev cubana farm.* 35: 126-35. (2001).
60. Rena, G., Pearson, E., Sakamoto, K., Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? *Diabetologia.* 56: 1898–1906. (2013).
61. Scarpello, J., Howlett, H. Metformin therapy and clinical uses. *Diab Vasc Dis Res.* 5: 156-167. (2008).
62. Simó, R., Hernández, C. Tratamiento de la diabetes mellitus: objetivo general y manejo en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol.* 55: 845-60. (2002).
63. Singhal, P., Kumar, K., Saraf, S. Formulation and evaluation of sustained release microballoons of furosemide. *IJPSR.* 6: 75-82. (2011).
64. Suryanarayana, C., Chowdoji, K., Kumar, D. Preparation and characterization of microcapsules containing linseed oil and its use in self-healing coatings. *Elsevier.* 72-78. (2008).
65. Swati, C., Sharma, P. Visht S. Gastroretentive drug delivery system, *IJAPSBS.* 1: 160-180. (2012).
66. Sweetman, Sean C. Martindale: The Complete Drug Reference. London: PhP. 411-2. (2007).
67. Terawaki, Y., Nomiya, T., Takahashi, H., Tsutsumi, Y., Murase, K., Nagaishi, R., Tanabe, M., Kudo, T., Kobayashi, K., Yasuno, T., Nakashima, H., Yanse, T. Efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis, *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 7:44. (2015).

68. Tiwari, S., Verma, P. Microencapsulation technique by solvent evaporation method (Study of effect of process variables). *IJPLS*. 2: 998-1005. (2011).
69. Tyagi, V., Kaushik, S. Development of phase change materials based microencapsulated thechnology for buildings: a review. *El Sevier*. 1373-1391. (2011).
70. Van de Laar, F., Lucassen, P., Akkermans, R., Van de Lisdonk, E., Rutten, G., Van Weel, C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 d iabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis, *Diabetes Care*. 28: 154-63. (2005).
71. Zhou, G., Myers, R., Li, Y., Chen, Y., Shen, X., Fenyk-Melody, J., Wu, M., Ventre, J., Doebber, T., Fujii, N., Musi, N., Hishman, M., Goodyear, L., Moller, D. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *JCI*. 108:1167-1174. (2001).

## **RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO**

Mayela Yenisey Ramírez Cabriaes

Candidato para obtener el Grado de  
Maestra en Ciencias con Orientación en Farmacia

**Tesis:** DISEÑO Y EVALUACIÓN *IN VITRO* DE UN SISTEMA DE LIBERACIÓN DE GASTRORRETENCIÓN DE CLORHIDRATO DE METFORMINA PARA DIABETES TIPO 2.

Campo de estudio: Farmacia.

Biografía:

Datos personales: Nacida en Monterrey Nuevo León México, el 16 de Octubre de 1986, hija de Amalia Veronica Cabriaes Moreno y Juan Cristo Ramírez Rocha.

Educación: Egresada de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Químico Farmacéutico Biólogo, 2007.

Experiencia profesional: Durante el 2007-2008 fui técnico laboratorista en Recetario magistral Benavides. Responsable del área de galénicos. Del 2008-2013 fui responsable del laboratorio de preparados magistrales en la Farmacia Universitaria de la Facultad de Ciencias Químicas, de la UANL, y a partir del 2013 funjo como Directora de producción y calidad de RC Laboratorios Especializados Médicos y Dentales SA de CV.