

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**DESARROLLO Y EVALUACIÓN *IN VITRO* DE UN SISTEMA INTRAGÁSTRICO  
FLOTANTE DE HIDROCLORURO DE METFORMINA**

**POR**

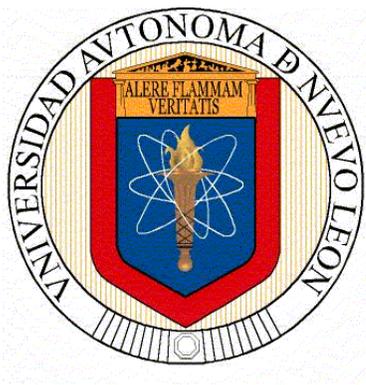
**DIANA MARCELA ROMERO GUERRA**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRÍA EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN FARMACIA**

**ENERO, 2016**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



DESARROLLO Y EVALUACIÓN *IN VITRO* DE UN SISTEMA INTRAGÁSTRICO  
FLOTANTE DE HIDROCLORURO DE METFORMINA

Por

DIANA MARCELA ROMERO GUERRA

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

Enero, 2016

DESARROLLO Y EVALUACIÓN *IN VITRO* DE UN SISTEMA INTRAGÁSTRICO  
FLOTANTE DE HIDROCLORURO DE METFORMINA

Revisión de la tesis

---

Director de tesis  
Dra. Sandra Leticia Gracia Vásquez

---

Co-Director de tesis  
Dra. Patricia Cristina Esquivel Ferriño

---

Comité tutorial  
Dra. Lucía Guadalupe Cantú Cárdenas

---

Comité tutorial  
Dra. Patricia González Barranco

---

Comité tutorial  
Dra. Elizabeth Orozco Beltrán

DESARROLLO Y EVALUACIÓN *IN VITRO* DE UN SISTEMA INTRAGÁSTRICO  
FLOTANTE DE HIDROCLORURO DE METFORMINA

Aprobación de la tesis

---

Presidente

Dra. Sandra Leticia Gracia Vásquez

---

Secretaria

Dra. Lucía Guadalupe Cantú Cárdenas

---

Vocal

Dra. Patricia González Barranco

---

Subdirectora de Estudios de Posgrado

Dra. Ma. Araceli Hernández Ramírez

## RESUMEN

**Diana Marcela Romero Guerra**

**Fecha de graduación: Enero, 2016**

**Universidad Autónoma de Nuevo León**

**Facultad de Ciencias Químicas**

**Título de estudio:** DESARROLLO Y EVALUACIÓN *IN VITRO* DE UN SISTEMA INTRAGÁSTRICO FLOTANTE DE HIDROCLORURO DE METFORMINA

**Número de páginas:** 106 Candidato para el grado de Maestría en Ciencias con Orientación en Farmacia

**Área de estudio:** Desarrollo de tecnología farmacéutica

**Propósito y Método del Estudio:** La incidencia de diabetes mellitus tipo 2 es cada vez mayor. La metformina (ME) es el fármaco de elección para tratar a los pacientes diabéticos. Los sistemas de liberación modificada proporcionan objetivos terapéuticos no ofrecidos por los de liberación inmediata; dentro de estos, los gastroflotantes logran aumentar el tiempo de residencia de la forma farmacéutica en el estómago. Este efecto es favorable para ME ya que permite que se libere de manera prolongada y se favorezca su absorción, debido a que ésta se absorbe en la parte alta del intestino delgado. El objetivo de este estudio fue evaluar *in vitro* el efecto de diferentes polímeros hidrofílicos en la formulación de un sistema de liberación prolongada gastroflotante de ME. Para ello, se determinó la compatibilidad entre ME y excipientes empleando espectroscopía de infrarrojo. Las tabletas se obtuvieron utilizando el método de granulación húmeda y se evaluaron a través de pruebas farmacotécnicas y farmacopeicas. Se validó el método analítico para la cuantificación de metformina con base en la NOM-177-SSA1-2013. Se realizaron perfiles de disolución *in vitro* empleando el aparato II de la USP y análisis espectrofotométrico UV-Vis. Se realizó una comparación entre la formulación seleccionada con tiempo de liberación mayor a 12 horas y la marca actualmente comercializada.

**Contribuciones y Conclusiones:** Se elaboraron comprimidos gastroflotantes conteniendo hidrocloreuro de metformina como principio activo, y polímeros de naturaleza hidrofílica en diferentes proporciones logrando prolongar la velocidad de liberación de metformina. El método de manufactura utilizado fue la granulación húmeda; con una combinación de los polímeros goma xantana y HPMC K15M se obtuvieron tabletas con un comportamiento exitoso mostrando un tiempo de retardo de flotación corto, un tiempo total de flotación mayor a 12 horas y una liberación prolongada y adecuada del principio activo por más de 12 horas. La presencia de los polímeros impacta significativamente en la velocidad de liberación de ME, tal comportamiento representa una ventaja al compararlo con las tabletas de liberación prolongada de metformina actualmente comercializadas en México.

FIRMA DEL DIRECTOR DE TESIS

Dra. Sandra L. Gracia Vásquez

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios y a la gran familia con la que me bendijo, por su gran amor y por el apoyo incondicional que siempre me han brindado.

En particular, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a la Dra. Sandra Leticia Gracia Vásquez, mi directora de tesis, y a la Dra. Patricia Cristina Esquivel Ferriño, mi co-directora de tesis, por su exigencia, supervisión y dirección, así como por su gran compromiso y apoyo durante la realización del presente proyecto.

Me gustaría reconocer también el agradecimiento que siento hacia los miembros de mi comité tutorial: Dra. Lucía Guadalupe Cantú Cárdenas, Dra. Elizabeth Orozco Beltrán y Dra. Patricia González Barranco por sus valiosos comentarios, aportaciones y sugerencias, las cuales contribuyeron a enriquecer este trabajo. A todos mis maestros de posgrado quienes me compartieron sus conocimientos, les expreso mi gran gratitud.

A la Dra. Marcela Longhi y su equipo de trabajo, quienes me brindaron la oportunidad y me recibieron de manera cálida en el laboratorio de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina para la realización de una estacia de investigación.

A cuatro alumnas de la Licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo, UANL: Suzel Cabello, Lesly Diaz, Arantxa Barrón y Cassandra Reyes, por su gran ayuda durante el trabajo experimental en el laboratorio y en la Farmacia Universitaria.

A mis compañeros Adriana Hernández, Teresa Villanueva, Tadeo Hernández e Isaac Díaz por brindarme su amistad; y muy en especial, a Carlos Martínez por su gran apoyo emocional y anímico.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por los recursos económicos otorgados como beca de manutención durante la duración del programa de maestría. De igual manera agradezco a la Facultad de Ciencias Químicas por haberme aceptado en el programa de Maestría en Ciencias con orientación en Farmacia y por el apoyo económico otorgado para el proyecto.

A HELM de México S.A. de C.V. y a Chemcel S.A. de C.V. por proporcionarnos materia prima utilizada para la elaboración de las tabletas farmacéuticas desarrolladas en la presente investigación.

*De corazón... Muchas Gracias.*

## **DEDICATORIA**

El presente trabajo de tesis es especialmente dedicado a mi familia, ya que su gran apoyo y ayuda incondicional han permitido que día a día logre continuar con mis sueños.

## TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
INTRODUCCIÓN .....	1
1.1 Diabetes mellitus.....	1
1.1.1 Generalidades.....	1
1.1.1.1 Diabetes mellitus de tipo 1.....	3
1.1.1.2 Diabetes mellitus de tipo 2.....	3
1.1.1.3 Diabetes mellitus gestacional (DMG).....	5
1.1.1.4 Otras variantes de diabetes.....	6
1.1.2 Tratamiento farmacológico .....	6
1.1.2.1 Inhibidores de la alfa glucosidasa .....	6
1.1.2.2 Biguanidas (metformina) .....	7
1.1.2.3 Secretadores de insulina de acción corta (meglitinidas) .....	9
1.1.2.4 Tiazolidinedionas .....	9
1.1.2.5 Inhibidores de la dipeptidil peptidasa cuatro (DPP-4) .....	10
1.1.2.6 Agonistas de dopamina .....	10
1.1.2.7 Secuestradores de ácido biliar.....	11
1.1.2.8 Sulfonilureas .....	11
1.1.2.9 Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2.....	12
1.1.2.10 Análogo de amilina .....	12
1.1.2.11 Análogos del péptido similar al glucagón (GLP-1) .....	12
1.2 Formas farmacéuticas de liberación modificada.....	13
1.2.1 Liberación retrasada.....	13
1.2.2 Liberación dirigida a sitios específicos .....	14
1.2.3 Liberación prolongada .....	14
1.2.3.1 Sistemas de liberación modificada de gastrorretención.....	15

1.2.3.1.1	Sistemas bioadhesivos.....	16
1.2.3.1.2	Sistemas expandibles .....	17
1.2.3.1.3	Sistemas de alta densidad.....	19
1.2.3.1.4	Sistemas flotantes.....	19
1.3	Métodos para la elaboración de comprimidos .....	22
1.3.1	Compactación directa.....	23
1.3.2	Granulación .....	24
1.3.2.1	Granulación por vía seca.....	25
1.3.2.2	Granulación por vía húmeda.....	25
1.4	Evaluación de los comprimidos .....	26
1.4.1	Evaluación farmacotécnica .....	26
1.4.1.1	Espesor .....	27
1.4.1.2	Dureza .....	27
1.4.1.3	Variación de peso.....	27
1.4.1.4	Uniformidad de dosis .....	28
1.4.1.5	Friabilidad .....	28
1.4.1.6	Ensayo de contenido .....	28
1.4.2	Evaluación de la gastroflotación <i>in vitro</i> .....	29
1.4.2.1	Tiempo total de flotación (ttf).....	29
1.4.2.2	Tiempo de retardo para lograr la flotación (tr) .....	29
1.4.2.3	Índice de hinchamiento .....	29
1.4.2.4	Perfil de disolución .....	30
1.5	Validación del método analítico para la cuantificación de metformina en la prueba de valoración de principio activo con base en la norma oficial mexicana NOM-177-SSA1-2013 .....	30
1.5.1	Parámetros de validación del sistema .....	31
1.5.1.1	Linealidad del sistema.....	31
1.5.1.2	Precisión del sistema.....	31
1.5.2	Parámetros de validación del método .....	32
1.5.2.1	Linealidad del método.....	32
1.5.2.2	Exactitud del método.....	32
1.5.2.3	Precisión del método .....	33
1.5.2.4	Selectividad del método .....	33
1.5.2.5	Influencia del filtro.....	34
1.6	Antecedentes .....	35

1.7 Hipótesis.....	38
1.8 Objetivo general .....	39
1.9 Objetivos específicos .....	39
<b>MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>40</b>
2.1 Materiales.....	40
2.1.1 Equipos e instrumentos .....	40
2.1.2 Materiales.....	41
2.1.2.1 Material de vidrio.....	41
2.1.3 Reactivos .....	42
2.1.4 Materia prima .....	42
2.1.5 Medicamento de referencia .....	43
2.2 Métodos.....	44
2.2.1 Análisis de materia prima.....	44
2.2.2 Formulación de las tabletas.....	44
2.2.2.1 Procedimiento de granulación húmeda .....	45
2.2.3 Evaluación de los comprimidos .....	47
2.2.3.1 Espesor .....	47
2.2.3.2 Dureza .....	47
2.2.3.3 Variación de peso .....	47
2.2.3.4 Uniformidad de dosis .....	47
2.2.3.5 Friabilidad .....	48
2.2.3.6 Tiempo total de flotación .....	48
2.2.3.7 Tiempo de retardo para lograr la flotación.....	48
2.2.3.8 Índice de hinchamiento .....	49
2.2.3.9 Ensayo de contenido .....	49
2.2.3.10 Perfil de disolución .....	50
2.2.3.10.1 Preparación del medio de disolución .....	50
2.2.3.10.2 Muestreo y análisis.....	50
2.2.4 Validación del método analítico para la cuantificación de metformina.....	51
2.2.4.1 Validación del sistema .....	52
2.2.4.1.1 Linealidad.....	52
2.2.4.1.2 Precisión.....	53
2.2.4.2 Validación del método .....	53
2.2.4.2.1 Linealidad.....	53

2.2.4.2.2 Exactitud .....	54
2.2.4.2.3 Precisión.....	54
2.2.4.2.4 Selectividad.....	55
2.2.4.2.5 Influencia del filtro.....	55
2.2.5 Análisis farmacéutico del medicamento de referencia.....	56
RESULTADOS.....	57
3.1 Análisis de materia prima.....	57
3.2 Formulación .....	61
3.3 Evaluación de los comprimidos .....	63
3.4 Validación del método analítico.....	70
3.4.1 Validación del sistema .....	71
3.4.1.1 Linealidad.....	71
3.4.1.2 Precisión.....	73
3.4.2 Validación del método .....	75
3.4.2.1 Linealidad.....	75
3.4.2.2 Exactitud .....	78
3.4.2.3 Precisión.....	79
3.4.2.3.1 Repetibilidad .....	79
3.4.2.3.2 Reproducibilidad.....	80
3.4.2.4 Selectividad.....	81
3.4.2.5 Influencia del filtro.....	82
3.4.3 Resumen de la validación del método analítico.....	83
3.5 Análisis farmacéutico del medicamento de referencia.....	85
DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	89
4.1 Análisis de materia prima.....	89
4.2 Formulación .....	91
4.3 Evaluación de los comprimidos .....	93
4.4 Validación del método analítico.....	97
4.5 Análisis farmacéutico del medicamento de referencia.....	97
CONCLUSIONES .....	98
REFERENCIAS.....	100

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1. Composición de las tabletas gastroflotantes de hidrocloreuro de metformina.....	45
2. Relación de diluciones utilizadas durante el perfil de disolución.....	51
3. Preparación de las soluciones de trabajo.....	53
4. Composición de los comprimidos gastroflotantes elaborados.....	61
5. Inspección visual de los comprimidos desarrollados.....	62
6. Resultados de variación de peso.....	63
7. Resultados de espesor y dureza.....	64
8. Resultados de la prueba de friabilidad.....	65
9. Resultados del ensayo de contenido.....	65
10. Análisis de uniformidad de dosis .....	66
11. Análisis de tiempo de retardo para flotar y tiempo total de flotación.....	67
12. Análisis de índice de hinchamiento.....	68
13. Análisis del perfil de disolución.....	69
14. Análisis de linealidad del sistema.....	71
15. Resumen del análisis de linealidad del sistema.....	73
16. Análisis de precisión del sistema.....	74
17. Resumen del análisis de precisión del sistema.....	75

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
18. Análisis de linealidad del método.....	76
19. Resumen del análisis de linealidad del método.....	78
20. Análisis de exactitud del método.....	78
21. Resumen del análisis de exactitud y repetibilidad del método.....	80
22. Análisis de reproducibilidad.....	80
23. Resumen del análisis de reproducibilidad.....	81
24. Análisis de la influencia del filtro.....	82
25. Resumen de los resultados de validación.....	84
26. Pruebas para el medicamento de referencia.....	85
27. Porcentaje de hinchamiento del medicamento de referencia.....	86
28. Análisis del perfil de disolución del medicamento de referencia.....	87

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. Estructura química del clorhidrato de metformina.....	8
2. Espectro infrarrojo de metformina.....	58
3. Espectro infrarrojo de metformina y polímeros (mezclas binarias).....	59
4. Espectro infrarrojo de metformina y excipientes (mezclas binarias).....	60
5. Análisis del índice de hinchamiento.....	68
6. Análisis de los perfiles de disolución.....	70
7. Curva de regresión ajustada para la linealidad del sistema.....	73
8. Curva de regresión ajustada para la linealidad del método.....	77
9. Espectros de absorción de la solución de referencia y la solución problema.....	82
10. Análisis de hinchamiento de Dabex XR.....	86
11. Perfil de disolución de Dabex XR.....	87
12. Comparación del perfil de disolución de F8 y Dabex XR.....	88

## NOMENCLATURA

BS	Bicarbonato de sodio
CMC	Celulosa microcristalina
cm	Centímetros
CP	Carbopol
CV	Coefficiente de variación
dL	Decilitro
DM	Diabetes mellitus
DS	Desviación estándar
EM	Estearato de magnesio
FD	Forma de dosificación
FD-LP	Forma de dosificación de liberación prolongada
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
FGS	Fluido gástrico simulado
FTIR-ATR	Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier por reflexión total atenuada
g	Gramos
GX	Goma xantana
h	Horas

HbA <sub>1c</sub>	Hemoglobina glucosilada
HPMC	Hidroxipropil metilcelulosa
IR	Infrarrojo
L	Litros
LP	Liberación prolongada
ME	Metformina
mg	Miligramos
min	Minutos
ml	Mililitro
mm	Milímetro
mmol	Milimol
nm	Nanómetros
pH	Potencial de hidrógeno
pKa	Constante de disociación ácida
rpm	Revoluciones por minuto
s	Segundos
TC	Talco
TGI	Tracto gastrointestinal
trf	Tiempo de retardo de flotación
ttf	Tiempo total de flotación
UV-Vis	Espectroscopía de Ultravioleta-Visible

# CAPÍTULO 1

## INTRODUCCIÓN

### 1.1 Diabetes mellitus

#### 1.1.1 Generalidades

La Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés) reporta que en el mundo existen 387 millones de personas con diabetes, siendo esta enfermedad la causa de 4.9 millones de muertes en el año 2014; se estima que para el año 2035 a nivel mundial habrá un incremento previsto de más de 205 millones de personas con diabetes; también se reporta que en México uno de cada ocho adultos tiene diabetes (*IDF, 2014*). La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que más del 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios y proyecta que para el año 2030 la diabetes será la séptima causa de muerte (*OMS, 2015*). En México, los padecimientos que más afectan a su población son: hipertensión arterial, diabetes y artritis, les siguen las afecciones pulmonares, infartos, embolias y cáncer. Durante el año 2013 se registraron 611,829 muertes, de las cuales 87,245 fueron por causa de la

diabetes, por lo tanto, las muertes ocasionadas por esta enfermedad representaron el 14.3% de las defunciones totales en nuestro país (INEGI, 2013).

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de desórdenes metabólicos caracterizados por hiperglicemia que se define como alta concentración de glucosa en sangre, esto se asocia con anormalidades en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, lo cual provoca complicaciones crónicas incluyendo alteraciones microvasculares, macrovasculares y neuropáticas. La DM se describe como el incremento de la glucemia que surge por una secreción ausente o inadecuada de insulina por el páncreas o por la deficiente acción de la misma (Nolte, 2013; Triplitt et al. 2014).

Los cuadros patológicos en que se fundamenta el diagnóstico de DM se dividen en cuatro categorías: diabetes mellitus de tipo I (DM 1), insulino dependiente; diabetes mellitus de tipo 2 (DM 2), insulino independiente; diabetes mellitus de tipo 3, diabetes gestacional; y el tipo 4, otras variantes (Nolte, 2013).

El diagnóstico de la DM se lleva a cabo mediante cuatro criterios: glucosa en plasma durante el ayuno  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7$  mmol/L), un valor a las dos horas durante la prueba de tolerancia a la glucosa con una carga de 75 g de glucosa  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11.1$  mmol/L), glucosa en plasma en una muestra aleatoria  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11.1$  mmol/L) con síntomas de diabetes, o un valor de hemoglobina glucosilada  $A_{1C}$  (HbA<sub>1c</sub>)  $\geq 6.5\%$  ( $\geq 0.065$ ;  $\geq 48$  mmol/mol Hb). El diagnóstico se debe confirmar repitiendo las pruebas si no se presenta una hiperglicemia evidente (Triplitt, 2014).

Los objetivos de la terapia están directamente orientados a lograr la normoglucemia (o un apropiado control glicémico), reduciendo el inicio y progresión de complicaciones como la retinopatía, nefropatía y neuropatía (*Triplitt, 2014*).

#### 1.1.1.1 Diabetes mellitus de tipo 1

El signo característico de la diabetes de tipo 1 es la destrucción selectiva de las células beta (células  $\beta$ ) pancreáticas y la deficiencia intensa o absoluta de insulina. La DM 1, se subdivide en la que proviene de causas inmunitarias y la que surge por causas idiopáticas, la primera de éstas (causas inmunitarias) es la más común en este tipo de diabetes (*Nolte, 2013*).

Las personas con DM 1, necesitan el tratamiento de sustitución con insulina para conservar la vida. Interrumpir la sustitución de insulina puede ser letal y culminar en cetoacidosis diabética o la muerte. La cetoacidosis es el resultado de la insuficiencia o ausencia de insulina y se produce como consecuencia de la liberación excesiva de ácidos grasos, su metabolismo y síntesis de cetoácidos en niveles tóxicos (*Nolte, 2013*).

#### 1.1.1.2 Diabetes mellitus de tipo 2

Se caracteriza por resistencia de los tejidos a la acción de la insulina, en combinación con una deficiencia relativa de la secreción de tal hormona. La insulina es producida por las células  $\beta$  pancreáticas, pero la cantidad no es adecuada para superar la resistencia a ella, y de este modo, aumenta la glucemia. La acción disminuida de la insulina también

afecta el metabolismo de grasas, con lo cual aumenta el flujo de ácidos grasos libres y los niveles de triglicéridos, y en forma recíproca disminuyen las concentraciones de lipoproteína de alta densidad (HDL) (Nolte, 2013).

Usualmente las personas con diabetes tipo 2 no necesitan insulina para vivir, pero 30% o más de ellas se benefician de la administración de la hormona para controlar la hiperglucemia. Es posible que 10 a 20% de los individuos en quienes de modo inicial se estableció el diagnóstico de diabetes tipo 2 tengan en realidad una combinación de los tipos 1 y 2, o bien el tipo 1 con lenta evolución, la llamada diabetes autoinmunitaria latente de los adultos (LADA, latent autoimmune diabetes of adults), y al final necesiten insulinoterapia completa. Los sujetos con diabetes tipo 2 casi nunca presentan cetosis, pero algunas veces se desarrolla cetoacidosis como consecuencia de situaciones de sobrecarga fisiológica, como infecciones, o por el empleo de fármacos que agravan la resistencia a la insulina, como los corticoesteroides. La deshidratación en diabéticos de tipo 2 no tratados y con control deficiente de su enfermedad puede culminar en un cuadro letal llamado coma hiperosmolar no cetósico, en él, la glucemia puede aumentar seis a 20 veces respecto a sus cifras normales y aparecen alteraciones del estado psíquico, o bien el individuo entra en inconsciencia. En estos casos se necesita atención médica y rehidratación urgentes (Nolte, 2013).

La metformina (ME) debería ser incluida en la terapia de todos los pacientes con diabetes de tipo 2, en caso de que sea tolerada y no esté contraindicada, ya que es el único medicamento antihiper glucémico oral que reduce el riesgo de mortalidad total, de

acuerdo con el estudio prospectivo de Diabetes en el Reino Unido (UKPDS) (*Triplitt, 2014*).

La prevalencia de DM 2 es cada vez mayor, el 90% de los casos de DM corresponden a este tipo (*Triplitt, 2014*).

#### 1.1.1.3 Diabetes mellitus gestacional (DMG)

Se define como cualquier anomalía de la concentración de glucosa que se detecta por primera vez durante el embarazo. En la gestación, la placenta y las hormonas placentarias generan resistencia a la insulina que es más notable e intensa en el último trimestre. Se sugiere que la valoración del riesgo de diabetes comience en la primera visita prenatal. Es importante la detección inmediata en mujeres con alto riesgo debido a la creciente incidencia de obesidad y la presencia de DM no detectada (*Nolte, 2013; Triplitt, 2014*).

Si la evaluación inicial es negativa, se debe de volver a evaluar nuevamente a las 24-28 semanas de gestación. La evaluación se realiza con la prueba de tolerancia a la glucosa oral con una carga de 75 g de glucosa. El diagnóstico es confirmado cuando se cumple con alguno de los siguientes criterios: glucosa en ayuno  $\geq 92$  mg/dL (5.1 mmol/L), glucosa a la primer hora  $\geq 180$  mg/dL (10 mmol/L) o glucosa a las dos horas  $\geq 153$  mg/dL (8.5 mmol/L) (*Triplitt, 2014*).

#### 1.1.1.4 Otras variantes de diabetes

La hiperglucemia proviene de otras causas específicas como procesos de pancreatoclectomía, pancreatitis y enfermedades extrapancreáticas (Nolte, 2013).

La diabetes puede ser inducida por algunos fármacos o químicos como: vacor, pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormona tiroidea, diazóxido, agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, tiazidas, fenitoína, interferón  $\gamma$ , entre otros (Triplitt, 2014).

### 1.1.2 Tratamiento farmacológico

A la fecha existen once categorías de fármacos para tratar la DM 2: inhibidores de la alfa glucosidasa, biguanidas, sulfonilureas, meglitinidas, tiazolidinedionas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, agonistas de dopamina, secuestrador de ácido biliar, inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa dos (SGLT2), análogos de amilina y análogos del péptido similar al glucagón (Triplitt, 2014).

#### 1.1.2.1 Inhibidores de la alfa glucosidasa

Estos fármacos inhiben competitivamente a las enzimas glucosidasas  $\alpha$ : sucrasa, maltasa, isomaltasa, glucoamilasa y dextranasa; en el intestino delgado, retrasando la degradación de la sacarosa y carbohidratos complejos. La consecuencia de la inhibición enzimática es reducir al mínimo la digestión en la zona alta de las vías intestinales, y

diferir la digestión (y, en consecuencia, la absorción) de almidones y disacáridos hasta llegar a la porción distal del intestino delgado.

Fármacos disponibles: Acarbosa y Miglitol (*Nolte, 2013; Triplitt, 2014;*).

#### 1.1.2.2 Biguanidas (metformina)

La metformina (ME) se ha usado clínicamente por más de 50 años. Es el fármaco de elección utilizado como tratamiento de primera línea para pacientes diabéticos de tipo 2. Se utiliza como monoterapia o en combinación con otros fármacos para llevar a cabo un adecuado control de la glucosa en sangre (*Ruchalski et al., 2005; Nolte, 2013; Triplitt, 2014*). En el estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido (UKPDS) el cual comprendió 10 años de estudio (1988-1997) se señaló que, con el uso de metformina se disminuye el peligro de afección macrovascular y microvascular, situación contraria a lo que se observa con otros tratamientos, que solo modifican la morbilidad microvascular (*Nolte, 2013; Triplitt, 2014*).

La metformina es el clorhidrato de diamida N,N-dimetilimidodicarbonimídico, es una molécula soluble en agua y en alcohol, con una constante de disociación ácida (pKa) de 12.4 y un valor de potencial de hidrógeno (pH) de 6.68 en solución acuosa al 1% (Figura 1) (*Ruchalski et al., 2005*); este fármaco no tiene actividad como secretagogo y por lo tanto no produce hipoglicemia cuando se utiliza en monoterapia (*Ruchalski et al., 2005*).

Su mecanismo de acción se centra en disminuir la producción de glucosa hepática por medio de activación de la proteína cinasa activada por adenosin monofosfato (AMPK),

entre sus posibles mecanismos de acción adicionales se encuentran la disminución de la gluconeogénesis por el riñón, lentificación de la absorción de glucosa en el tubo digestivo, mayor conversión de glucosa en ácido láctico por acción de enterocitos, estimulación directa de la glucólisis en tejidos, mayor extracción de glucosa desde la sangre y disminución de las concentraciones de glucagón en plasma (Nolte, 2013).

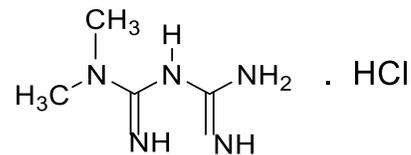


Figura 1. Estructura química del clorhidrato de metformina

La dosis recomendada en productos de liberación inmediata es 500 mg dos veces al día u 850 mg una vez al día, mientras que la dosis máxima recomendada es 2550 mg/día. En productos de liberación prolongada la dosis inicial es de 500 a 1000 mg una vez al día y la dosis puede ser aumentada 500 mg semanalmente hasta una dosis máxima de 2500 mg/día. Las reacciones adversas que se presentan son principalmente gastrointestinales como: diarrea, náuseas, vómitos, distensión abdominal, flatulencia y anorexia (Dana et al., 2013).

Dentro de sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas la metformina tiene una vida media de dos a seis horas, no se une a las proteínas plasmáticas, no es metabolizada por el hígado y se excreta vía renal en forma de compuesto activo (Sweetman et al., 2007). El inicio de su acción farmacológica es en días y su efecto

máximo se alcanza a las dos semanas de iniciada la administración. Tiene un volumen de distribución de  $654 \pm 358$  L y una biodisponibilidad absoluta en ayuno del 50 al 60%. Presenta su concentración máxima a las dos a tres horas en productos de liberación inmediata y en productos de liberación prolongada a las siete horas (*Dana et al., 2013*). La metformina es absorbida principalmente en la parte alta del tracto gastrointestinal y debido a su pKa la molécula está ionizada a pH fisiológico, lo cual afecta el patrón de absorción del fármaco (*Hoffman et al., 2004*). Es absorbida y transportada al interior del hígado, riñón, intestino y otros órganos por los transportadores de cationes orgánicos, los cuales son codificados por el gen SLC22A1 (*Wang et al., 2002*).

#### 1.1.2.3 Secretadores de insulina de acción corta (meglitinidas)

Estimulan una liberación muy rápida y transitoria de insulina desde las células  $\beta$  del páncreas, al cerrar los conductos de potasio sensibles a ATP (adenosin trifosfato). En cuanto a los sitios moleculares de acción poseen dos sitios de fijación en común con las sulfonilureas y un solo sitio propio de unión. Requieren la presencia de glucosa para estimular la secreción de insulina, cuando los niveles de glucosa disminuyen a concentraciones normales la secreción estimulada de insulina también se reduce. Fármacos disponibles: Repaglinida y Nateglinida (*Nolte, 2013; Triplitt, 2014*).

#### 1.1.2.4 Tiazolidinedionas

También llamadas glitazonas. Estos fármacos atenúan la resistencia a la insulina, son ligandos del receptor activado por el proliferador de peroxisomas  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ), dichos

receptores se identifican en músculo, grasa e hígado; los receptores  $\gamma$  modulan la expresión de genes que intervienen en el metabolismo de lípidos y glucosa. En personas con diabetes, el sitio importante de acción es el tejido adiposo; en él estimulan la captación y utilización de glucosa, y modulan la síntesis de hormonas lipídicas o citocinas además de otras proteínas que intervienen en la regulación de energía. Fármacos disponibles: Pioglitazona y Rosiglitazona (*Nolte, 2013; Triplitt, 2014*).

#### 1.1.2.5 Inhibidores de la dipeptidil peptidasa cuatro (DPP-4)

Estos fármacos son inhibidores de la DPP-4, enzima que degrada a las hormonas incretinas. Estos fármacos aumentan la concentración circulante del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) natural y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa, que al final reduce las fluctuaciones de glucosa posprandial al incrementar la secreción de insulina mediada por glucosa y reduce la concentración de glucagón. Fármacos disponibles: Sitagliptina, Saxagliptina y Linagliptina (*Nolte, 2013; Triplitt, 2014*).

#### 1.1.2.6 Agonistas de dopamina

El mecanismo de acción de este fármaco es aún desconocido. Los bajos niveles de dopamina hipotalámica, especialmente al despertar, son aumentados, lo cual puede disminuir la salida simpática. Se piensa que estos efectos mejoran la sensibilidad a la insulina hepática. Fármaco disponible: Mesilato de bromocriptina (*Triplitt, 2014*).

#### 1.1.2.7 Secuestradores de ácido biliar

Su mecanismo exacto de acción se desconoce pero en apariencia comprende la interrupción de la circulación enterohepática y una menor activación del receptor farnesoide X (FXR). El FXR es un receptor nuclear con efectos múltiples sobre el metabolismo del colesterol, glucosa y ácidos biliares. Los ácidos biliares son ligandos naturales del FXR. Además este fármaco dificulta la absorción de glucosa. Fármaco disponible: Clorhidrato de colesvelam (*Nolte, 2013*).

#### 1.1.2.8 Sulfonilureas

La acción principal es aumentar la liberación de insulina por el páncreas. Se han planteado dos mecanismos de acción: liberación de insulina de células  $\beta$  del páncreas, las sulfonilureas se unen al receptor de sulfonilurea y se vincula con un conducto de potasio sensible a ATP con rectificador interno en la célula  $\beta$ , esta unión inhibe la salida de iones de potasio por el conducto y ello produce despolarización, ésta abre un conducto del calcio regulado por voltaje y da lugar a la entrada de calcio y la liberación de la insulina preformada; el segundo mecanismo propuesto es la disminución de las concentraciones séricas de glucagón, lo cual puede contribuir al efecto hipoglucemiante mediante la inhibición indirecta por mayor liberación de insulina y somatostatina, que inhiben la secreción de las células  $\alpha$ . Fármacos disponibles: Glipizida, Glibenclamida, Glimepirida (*Nolte, 2013*).

#### 1.1.2.9 Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2

Los riñones normalmente filtran 180 g de glucosa al día, ésta es reabsorbida por una familia de proteínas transmembrana llamadas cotransportadores de sodio-glucosa, localizadas en el túbulo contorneado proximal, estos fármacos inhiben al transportador de sodio-glucosa tipo 2 y por tanto se inhibe la reabsorción de la glucosa (*Galindo et al., 2013*). Fármacos disponibles: Dapagliflozina, Canagliflozina y Empagliflozina (Diabetes UK [www.diabetes.org.uk](http://www.diabetes.org.uk)).

#### 1.1.2.10 Análogo de amilina

Este fármaco suprime la liberación de glucagón por mecanismos que no se han dilucidado, retrasa el vaciamiento gástrico y ejerce efectos anoréxicos mediados por el sistema nervioso central. Fármaco disponible: Pramlintida (*Nolte, 2013*).

#### 1.1.2.11 Análogos del péptido similar al glucagón (GLP-1)

En la diabetes tipo 2, la liberación del GLP-1 decrece después de los alimentos, lo que genera una supresión insuficiente de glucagón y producción hepática excesiva de glucosa. Estos fármacos análogos del GLP-1 ayudan a restablecer la actividad de los GLP-1 por lo tanto se potencia la secreción de insulina mediada por glucosa, se suprime la liberación posprandial de glucagón por un mecanismo desconocido, se reduce el vaciamiento gástrico y se lleva a cabo la supresión central del apetito. Fármacos disponibles: Exenatida y Liraglutida (*Nolte, 2013*).

## **1.2 Formas farmacéuticas de liberación modificada**

La vía oral es la ruta de administración de fármacos preferida debido a su fácil y cómoda administración, no es invasiva, ni genera dolor para el paciente. Las tabletas son la forma farmacéutica más utilizada ya que su proceso de manufactura es el más simple y económico (*Sauzet et al., 2009*).

En contraste a las formas farmacéuticas convencionales, los productos de liberación modificada proporcionan características de liberación basadas en tiempo, curso y localización, que son orientadas para lograr objetivos terapéuticos convenientes no ofrecidos por las formas farmacéuticas convencionales. Estos sistemas se dividen en tres categorías: liberación retrasada, dirigida a sitios específicos y liberación prolongada (*Ansel et al., 2011*).

### **1.2.1 Liberación retrasada**

Estas formas de dosificación requieren, para el inicio de la absorción del principio activo, del transcurso de un determinado periodo después de la administración de la forma de dosificación. El retraso puede ser basado en el tiempo o en la influencia de las condiciones ambientales como el pH gastrointestinal (*Ansel et al., 2011*).

### **1.2.2 Liberación dirigida a sitios específicos**

Estos sistemas permiten liberar el fármaco directamente en una región del cuerpo, ya sea en el sitio de absorción o de acción del fármaco (*Ansel et al., 2011*).

### **1.2.3 Liberación prolongada**

Los sistemas de liberación prolongada (LP) pueden proporcionar una concentración plasmática efectiva por un tiempo prolongado, por lo tanto, se reduce la frecuencia de dosis y se minimizan las fluctuaciones de concentración del fármaco en plasma, esto debido a que la liberación del fármaco se lleva a cabo de manera controlada y reproducible (*Ansel et al., 2011; Goyal et al., 2011*).

Se pueden usar otros términos para designar este tipo de liberación, por ejemplo, acción extendida o controlada. Estos términos indican que el fármaco se encuentra disponible por un periodo de tiempo extendido luego de su administración (*Ding et al., 2005; Ansel et al., 2011*).

La velocidad con la cual el fármaco es liberado puede ser disminuida al realizar una modificación de la disolución de éste; al controlar el acceso de los fluidos biológicos a la formulación farmacéutica a través de la utilización de revestimientos de barrera; controlando la velocidad en la cual difunde desde la forma farmacéutica o mediante una

reacción química entre el fármaco o su barrera farmacéutica y fluidos biológicos (*Ding et al., 2005*).

Las tabletas de liberación prolongada son comúnmente tomadas una o dos veces al día, comparadas con sus equivalentes en forma convencional que tienen que ser tomados tres o cuatro veces al día para alcanzar el mismo efecto terapéutico (*Ansel et al., 2011*).

#### 1.2.3.1 Sistemas de liberación modificada de gastrorretención

Los sistemas de liberación prolongada no han sido adecuados para una gran cantidad de fármacos que se caracterizan por tener una ventana de absorción selectiva a la parte alta del tracto gastrointestinal (TGI), por ejemplo, estómago e intestino delgado. Esto es debido a que estos sistemas presentan un corto tiempo de tránsito en este segmento anatómico. Por lo tanto, después de menos de seis horas, la FD-LP ha abandonado la parte alta del TGI y el fármaco es entonces liberado en segmentos distales en donde no se puede absorber (*Prajapati et al., 2011*). Esta condición provoca una disminución en la eficacia de la dosis administrada. Debido a esto, actualmente existe un gran interés en desarrollar formas de dosificación que sean retenidas en el estómago por un periodo de tiempo prolongado y reproducible (*Jagdale et al., 2009; Goyal et al., 2011; Ananthakumar et al., 2013; Ankit et al., 2013; Yin et al., 2013; Koteswara et al., 2014*).

La acción farmacológica de numerosas clases de fármacos puede ser beneficiada al modificar su liberación, sin embargo, para que un fármaco sea candidato a un sistema de

liberación gastrorretentiva debe poseer ciertas características como: tiempo de vida media corto (excepto fármacos con tiempo de vida media menor a dos horas, ya que en tales casos se necesitaría una gran cantidad de éste para su formulación), ventana de absorción selectiva a la parte alta del tracto gastrointestinal, acción local en el estómago y/o cuando un control farmacocinético es requerido (*Rathbone et al., 2008; Ansel et al., 2011*).

Se han propuesto numerosas estrategias con el objetivo de aumentar el tiempo de residencia de una forma farmacéutica en el estómago, las cuales pueden clasificarse como: sistemas bioadhesivos, sistemas expandibles, sistemas de alta densidad y sistemas flotantes.

1.2.3.1.1 Sistemas bioadhesivos. La base de la mucoadhesión es que la FD puede unirse a la superficie de la mucosa del estómago de acuerdo a las siguientes teorías:

- Electrónica: propone fuerzas atractivas electrostáticas creadas entre la red de mucina glicoprotéica y el material bioadhesivo.
- Adsorción: sugiere que la bioadhesión se genera por fuerzas secundarias como fuerzas de Van der Waals y puentes de hidrógeno.
- Humectación: se basa en la habilidad de los polímeros bioadhesivos de difundirse y crear un contacto íntimo con la capa de moco.
- Difusión: propone un entrecruzamiento entre las hebras de mucina y las cadenas flexibles del polímero, o una interpenetración de las cadenas de mucina dentro de la estructura porosa del polímero substrato (*Bardonnnet et al., 2006*).

La principal desventaja de los sistemas de administración de fármacos bioadhesivos es la alta capacidad de recambio de la mucosa gástrica y por lo tanto, el tiempo de retención se ve afectado negativamente. Además, es difícil dirigir la bioadhesión específicamente a la mucosa gástrica, ya que los polímeros utilizados (policarbófilo, carbopol y quitosán) también se pueden adherir a otras superficies con las cuales entren en contacto, la posibilidad de unión al esófago puede presentar un reto en temas de seguridad al paciente (*Streubel et al., 2006*).

Entre los excipientes comúnmente utilizados para bioadhesión se encuentran el ácido poliacrílico, carbopol, quitosán, éter polimetil vinil, colestiramina, alginato de sodio, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), sephadex, sucralfato, polietilenglicol, dextrano y ácido poliláctico. Aunque estos polímeros son efectivos en producir bioadhesión, es muy difícil mantenerla debido al rápido recambio del moco en el TGI (*Bardonnnet et al., 2006*).

1.2.3.1.2 Sistemas expandibles. Son FD que se hinchan y alcanzan un tamaño significativamente grande en el estómago, lo cual logra prolongar el tiempo de retención gástrica. Después de la liberación del principio activo, se reduce el tamaño de la FD y posteriormente es evacuada del estómago (*Hoffman et al., 2004*). Las FD expandibles se basan en tres configuraciones:

- Pequeña o colapsada la cual permite una adecuada administración.
- Forma expandida, que se desarrolla en el estómago y previene el pasaje de la FD a través del píloro.

- Configuración pequeña, que se logra en el estómago cuando se requiere evacuar la FD.

La expansión se logra por hinchamiento o por desenvolvimiento de la FD en el estómago. El hinchamiento ocurre por osmosis y el desenvolvimiento se lleva a cabo debido a la forma de memoria mecánica, por ejemplo, la FD de gastrorretención es fabricada en un gran tamaño y es doblada e introducida dentro de una cápsula de gelatina. En el estómago, la cápsula es disuelta y la FD se desdobla o se abre, estos sistemas están compuestos por matrices de polímeros (*Hoffman et al., 2004*).

Se debe de cumplir con las siguientes condiciones para poder implementar estos sistemas.

- No deben de intervenir con la motilidad gástrica.
- Debe tener bordes romos para evitar daño a la mucosa gastrointestinal.
- No debe causar daño de tipo local atribuible al prolongado tiempo de gastrorretención (*Hoffman et al., 2004*).

Los sistemas hinchables son también retenidos por sus propiedades mecánicas. El hinchamiento usualmente resulta de la absorción osmótica de agua. La FD es suficientemente pequeña para poder ser deglutida por el paciente y se hincha en los fluidos gástricos, lo cual permite la gastrorretención (*Baronnet et al., 2006*).

Sin embargo, los sistemas expandibles presentan una serie de limitaciones:

- El almacenamiento de los polímeros biodegradables e hidrosolubles es muy problemático.
- En los sistemas de desenvolvimiento, la memoria mecánica es de corto tiempo.
- Este tipo de FD es la más difícil de industrializar (*Bardonnnet et al., 2006*).

1.2.3.1.3 Sistemas de alta densidad. Este sistema logra que los gránulos de alta densidad se hundan en el fondo del estómago, donde son atrapados en los pliegues del antro y soportan las ondas peristálticas de la pared del estómago. Es necesario que el sistema tenga una densidad aproximada de  $2.5 \text{ g/cm}^3$  para prolongar el tiempo de residencia gástrica. Los excipientes comúnmente utilizados en estos sistemas son: sulfato de bario, óxido de zinc, hierro en polvo y dióxido de titanio (*Bardonnnet et al. 2006*).

1.2.3.1.4 Sistemas flotantes. Estos sistemas tienen una densidad menor que el contenido gástrico. La densidad del contenido gástrico es de aproximadamente  $1.004 \text{ g/cm}^3$ . Permanecen flotando en el estómago por un periodo de tiempo prolongado y liberan el principio activo de manera continua. Eventualmente, el sistema residual es eliminado del estómago (*Bardonnnet et al., 2006*).

Este sistema se puede utilizar para el desarrollo de sistemas hidrodinámicamente equilibrados, los cuales permiten mantener la estructura íntegra y liberar el fármaco de forma constante desde la FD (*Goyal et al., 2011*).

Contienen uno o más polímeros hidrofílicos formadores de gel: hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropil celulosa (HPC), agar, carragenanos y alginatos. El polímero es mezclado con el fármaco y al entrar en contacto con el fluido gástrico, la superficie del polímero se hidrata y se hincha produciendo una masa flotante.

La incorporación de excipientes lipídicos permite obtener también formulaciones de baja densidad (*Bardonnnet et al., 2006*).

Los fármacos hidrofílicos son principalmente liberados por difusión, mientras que los fármacos hidrofóbicos se liberan mediante erosión de la FD (*Goyal et al., 2011*).

Los sistemas flotantes pueden ser generadores de gas (efervescentes) o no generadores de gas (no efervescentes) (*Bardonnnet et al., 2006; Goyal et al., 2011*).

✓ Sistemas flotantes generadores de gas:

La flotación se puede lograr mediante la generación de burbujas de gas. Se puede generar CO<sub>2</sub> *in situ* mediante la incorporación de carbonatos y bicarbonatos, los cuales reaccionan con ácido (ácido gástrico natural o adicionando a la formulación ácido cítrico o ácido tartárico) generando burbujas que son atrapadas en la matriz del polímero hinchado lo cual favorece la flotación de la FD (*Bardonnnet et al., 2006; Goyal et al., 2011*).

✓ Sistemas flotantes no generadores de gas:

El mecanismo de estos sistemas es mediante el hinchamiento del polímero introducido en la FD. Los excipientes comúnmente utilizados son aquellos formadores de gel o hinchables como los hidrocoloides, polisacáridos, polimetacrilatos, policarbonatos y poliestirenos (*Bardonnnet et al., 2006; Goyal et al., 2011*).

Después de la administración oral, la FD entra en contacto con el fluido gástrico y se hincha formando una barrera gelatinosa en la superficie lo cual permite mantener su integridad y obtener una densidad menor a  $1.004 \text{ g/cm}^3$ . El aire atrapado dentro del polímero hinchado provee flotación a la FD (*Bardonnnet et al., 2006; Goyal et al., 2011*).

Para la formulación de los sistemas flotantes se pueden utilizar los siguientes excipientes:

- Polímeros: HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC K100M, alginato de calcio, etilcelulosa (EC), polimetil metacrilato, carboximetilcelulosa (CMC), alginato de sodio y carbopol.
- Materiales lipídicos inertes (utilizados en una concentración de 5% - 75% dentro de la formulación): son usados para disminuir las propiedades hidrofílicas en la formulación e incrementar la flotación, por ejemplo: ácidos grasos y alcoholes lipídicos de cadena larga.
- Agentes efervescentes: bicarbonato de sodio, ácido cítrico, ácido tartárico.

- Retardantes de la velocidad de liberación (utilizados en una concentración de 5%-60% dentro de la formulación): talco y estearato de magnesio (*Goyal et al., 2011*).

Sin embargo, las principales desventajas de estos sistemas de gastrorretención son:

- Requieren un nivel elevado de fluidos en el estómago para que la FD funcione eficientemente.
- Requieren la presencia de alimentos para retardar el vaciado gástrico.

Existen sistemas de gastrorretención que combinan los mecanismos de flotación y expansión en donde se aprovechan las ventajas de cada tipo para lograr incrementar el tiempo de residencia de la forma farmacéutica en el estómago.

El efecto de gastrorretención es favorable para fármacos como la metformina, ya que permite que sea liberada de manera lenta y prolongada y se aumente su absorción, debido a que la metformina presenta una ventana de absorción selectiva a la parte alta del intestino delgado (*Rathbone, 2008; Sungthongjeen, 2008*).

### **1.3 Métodos para la elaboración de comprimidos**

La vía oral es la forma más utilizada para administrar fármacos y entre las formas posológicas orales, los comprimidos de distintos tipos son los más frecuentes; estos se definen como preparados sólidos que contienen una dosis única de uno o más principios

activos y que se obtiene por compresión de volúmenes uniformes de partículas (Alderborn, 2013).

### **1.3.1 Compactación directa**

La producción de comprimidos por compactación directa implica solo dos operaciones secuenciales, la mezcla del polvo y el tableado. Su principal ventaja es su menor costo de producción. Como no usa agua ni calor puede mejorar la estabilidad del producto.

Las desventajas de la compactación directa son principalmente tecnológicas. Para manipular un polvo con un deslizamiento y densidad aparente aceptables, deben usarse partículas relativamente grandes. Un polvo que se compone mayoritariamente de un fármaco será difícil de utilizar para la elaboración de comprimidos si el fármaco tiene por sí solo una mala compactibilidad (Alderborn, 2013).

La compactación directa se ha usado principalmente para dos tipos de fármacos, aquellos relativamente solubles que se pueden procesar como partículas groseras (para garantizar un buen deslizamiento) y fármacos relativamente potentes que se encuentran sólo en algunos miligramos en cada comprimido y que se pueden mezclar con partículas de excipiente relativamente gruesas (Alderborn, 2013).

### 1.3.2 Granulación

Es el proceso por el cual las partículas primarias de polvo se preparan para adherirse y formar estructuras mayores con múltiples partículas, que se conocen como gránulos. Los gránulos farmacéuticos tienen habitualmente un intervalo de tamaño entre 0.2 y 4 mm.

La granulación comienza después de una mezcla inicial en seco de los componentes necesarios en polvo, de forma que se consigue la distribución uniforme de cada componente en la mezcla. Después, los gránulos se mezclan con otros excipientes antes de la compactación del comprimido (*Alderborn, 2013*).

Producción de comprimidos por granulación: como la granulación y el tableteo implican la formación de agregados, la producción de comprimidos por granulación se basa en la combinación de dos procesos secuenciales de aumento de tamaño. El proceso de granulado del polvo (mezcla de fármaco y material de relleno) antes del tableteo se justifica porque:

- Se aumenta la densidad aparente de la mezcla de polvo y, por tanto, se garantiza que se puede introducir en la matriz el volumen requerido de polvo.
- Se mejora el deslizamiento del polvo para garantizar que se pueden preparar comprimidos con una variación de peso del comprimido baja y aceptable.
- Se mejora la homogeneidad de la mezcla y se reduce la segregación al mezclar pequeñas partículas que después se adhieren entre sí.

- Se mejora la compactibilidad del polvo al añadir un aglutinante que se distribuye eficientemente sobre la superficie de las partículas.

Los métodos de granulación se pueden dividir en dos tipos: los métodos por vía húmeda, que usan un líquido en el proceso, y por vía seca, en los que no se usan líquidos (*Alderborn, 2013*).

#### 1.3.2.1 Granulación por vía seca

En este método, las partículas primarias de polvo se agregan a alta presión. Hay dos procesos principales, en los que se produce un fragmento grande (conocido como tabletón) en una prensa de tableteado de alta presión (proceso que se conoce como doble compresión), o bien el prensado entre dos rodillos para producir una lámina de material (compactación por rodillos). En ambos casos, estos productos intermedios se fragmentan usando una técnica de molienda adecuada para producir el material granular que después se tamiza para separar la fracción del tamaño deseado. Este método en seco puede usarse con fármacos que no se comprimen bien después de la granulación por vía húmeda o los que son sensibles a la humedad (*Alderborn, 2013*).

#### 1.3.2.2 Granulación por vía húmeda

La granulación por vía húmeda implica el amasado de una mezcla de las partículas primarias de polvo usando un líquido de granulación. El líquido es un disolvente que debe ser volátil para que pueda eliminarse durante el secado, el cual no debe ser tóxico.

Los líquidos que se usan habitualmente son agua, etanol e isopropanol, sólo o en combinación. El líquido de granulación puede usarse sólo o como mezcla con un disolvente que contiene un adhesivo disuelto (también conocido como aglutinante) que se usa para garantizar la adhesión de partículas una vez que el granulado está seco. En el método tradicional, se obliga a la masa húmeda a atravesar un tamiz para producir gránulos húmedos que posteriormente se secan. El paso posterior de tamizado rompe los aglomerados de gránulos y elimina el material demasiado fino (*Alderborn, 2013*).

## **1.4 Evaluación de los comprimidos**

### **1.4.1 Evaluación farmacotécnica**

Los atributos de calidad del producto para formas farmacéuticas orales son importantes para asegurar que los productos comercializados cumplan con los requisitos mínimos de calidad. Las pruebas universales incluyen el ensayo de contenido y las pruebas específicas para tabletas abarcan ensayos de friabilidad, dureza y uniformidad de dosis (*USP 37 NF 32, 2014*). Además de estas especificaciones, el espesor y el peso también aseguran al fabricante que los comprimidos no varían de un lote de producción a otro (*Rudnic y Shwartz, 2005*). Estos ensayos forman parte de las pruebas farmacotécnicas, las cuales se llevan a cabo durante la producción de los comprimidos, con el fin de decidir si se aprueba o rechaza el lote.

#### 1.4.1.1 Espesor

El espesor puede variar sin que haya cambios en el peso debido a diferencias en la densidad de la granulación, a la presión aplicada a los comprimidos y a la velocidad de compresión. Este ensayo es importante para la reproducción de comprimidos idénticos, para asegurarse de que cada lote de producción pueda envasarse con determinada cantidad de comprimidos y para el recuento con equipos de llenado. Se admite una variación de  $\pm 5\%$  (*Rudnic y Shwartz, 2005*).

#### 1.4.1.2 Dureza

También denominada “fuerza de ruptura”, que es la fuerza requerida para que los comprimidos se fracturen (se rompan) en un plano específico. La fuerza se mide en kilogramos y, en la producción, el mínimo necesario para considerar la dureza satisfactoria es de 4 kg (*Rudnic y Shwartz, 2005; USP 37 NF 32, 2014*).

#### 1.4.1.3 Variación de peso

El llenado volumétrico de la cavidad matriz determina el peso del comprimido compactado. La USP estableció tolerancias para los pesos promedios de los comprimidos compactados no recubiertos cuando contienen 20 mg o más del fármaco o cuando este constituye el 50% o más, por peso, de la forma farmacéutica. Cuando el peso promedio es más de 324 mg se tolera una diferencia de  $\pm 5\%$  (*Rudnic y Shwartz, 2005; USP 37 NF 32, 2014*).

#### 1.4.1.4 Uniformidad de dosis

La uniformidad de unidades de dosificación debe demostrarse mediante uniformidad de contenido o variación de peso (masa). La uniformidad de contenido se basa en la valoración del contenido individual del fármaco en un número determinado de unidades de dosificación para demostrar si los contenidos individuales son los suficientemente cercanos a la cantidad declarada. La variación de masa se puede usar como alternativa para estimar la uniformidad del contenido si se evalúan tabletas sin cubierta, la dosis del fármaco es  $\geq 25$  mg y la proporción del fármaco en la formulación es  $\geq 25$  % del peso total (*Rudnic y Shwartzs, 2005; USP 37 NF 32, 2014*).

#### 1.4.1.5 Friabilidad

Esta prueba determina la capacidad de las tabletas para soportar las tensiones mecánicas y su resistencia a la formación de astillas y a la abrasión en la superficie durante el envase, la manipulación y el transporte. Generalmente, la prueba se realiza una vez. Si se encuentran tabletas claramente agrietadas, segmentadas o rotas después de la prueba, la muestra no ha pasado la prueba. Es aceptable una pérdida máxima de peso de no más de 1% (*Rudnic y Shwartzs, 2005; USP 37 NF 32, 2014*).

#### 1.4.1.6 Ensayo de contenido

La valoración es una prueba específica e indicadora de la estabilidad para determinar la potencia (contenido) del medicamento. La variación aceptada ( $\pm 5\%$  en el caso de

metformina) pretende tomar en cuenta la variabilidad de la fabricación y de la estabilidad durante la vida útil, y se basa principalmente en la noción de que tal variación tiene una menor probabilidad de ocasionar un impacto adverso perceptible en el resultado clínico deseado.

#### **1.4.2 Evaluación de la gastroflotación *in vitro***

##### 1.4.2.1 Tiempo total de flotación (ttf)

Es el tiempo total durante el cual la tableta se mantiene en flotación, el tiempo se mide en horas (*Tadros, 2010*).

##### 1.4.2.2 Tiempo de retardo para lograr la flotación (tr)

Es el tiempo que tarda la tableta para ir desde el fondo hasta la superficie del fluido gástrico simulado (FGS). El tiempo se mide en segundos (s) (*Tadros, 2010*).

##### 1.4.2.3 Índice de hinchamiento

El comportamiento de hinchamiento del comprimido se mide determinando la ganancia en peso o captura de agua al introducir la tableta en el FGS (*Ankit, 2013*).

#### 1.4.2.4 Perfil de disolución

Debido a que la absorción del fármaco y la disponibilidad fisiológica dependen de la presencia del fármaco disuelto, las características adecuadas de disolución son una propiedad importante para los comprimidos. En esta prueba *in vitro* se determina el tiempo necesario para que un porcentaje dado del fármaco presente en el comprimido pase a la solución bajo un conjunto de condiciones especificadas. Con esta prueba se asegura que la formulación tiene el mismo comportamiento en cuanto a la disolución que la que había demostrado ser efectiva inicialmente desde el punto de vista clínico. También es un procedimiento de control *in vitro* para eliminar las variaciones entre diferentes lotes (*Rudnic y Shwarts, 2005; USP 37 NF 32, 2014*).

### **1.5 Validación del método analítico para la cuantificación de metformina en la prueba de valoración de principio activo con base en la norma oficial mexicana NOM-177-SSA1-2013**

La validación de un método es el proceso que establece, mediante estudios de laboratorio; que las características de desempeño del método, satisfacen los requisitos para su aplicación analítica.

El método analítico empleado para realizar la cuantificación de metformina durante la valoración del principio activo debe cumplir con los siguientes requisitos para considerarse que es un método validado:

## 1.5.1 Parámetros de validación del sistema

Esta verificación permite establecer la confiabilidad del sistema, antes del procesamiento de las muestras durante el uso rutinario del método; también se le conoce como buen o correcto funcionamiento del sistema.

Análisis de datos: Los criterios de aceptación deben ser cumplidos (*FEUM, 2011*).

### 1.5.1.1 Linealidad del sistema

La linealidad del sistema es la verificación de que la respuesta analítica y la concentración del analito (puede ser una sustancia de referencia) se ajustan al modelo matemático, en un intervalo de concentraciones pertinentes a la aplicación analítica.

Criterios de aceptación: Para determinar que el sistema es lineal se debe demostrar que el valor del coeficiente de correlación de las curvas de calibración es mayor o igual a 0.99 y el error relativo debido a la regresión no debe ser mayor que el 2% (*FEUM, 2011*).

### 1.5.1.2 Precisión del sistema

La precisión del sistema es el grado de concordancia relativa de la respuesta analítica de soluciones de referencia de concentración o magnitud conocida.

Criterio de aceptación: El método es preciso cuando el % CV del factor de respuesta es menor o igual al 2% (*FEUM, 2011*).

## 1.5.2 Parámetros de validación del método

La validación de un método es el proceso para confirmar que el procedimiento analítico utilizado para una prueba en concreto es adecuado para su uso previsto (*FEUM, 2011*).

### 1.5.2.1 Linealidad del método

Es la capacidad de un método analítico para dar resultados que son directamente proporcionales a la concentración del analito (sin sesgo) dentro de un intervalo dado.

Criterios de aceptación: Linealidad del método con al menos cinco puntos (excepto el cero) por triplicado. Coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor al 3% (*FEUM, 2011*).

### 1.5.2.2 Exactitud del método

La exactitud de un método analítico, es la concordancia absoluta entre el resultado obtenido con el método y la cantidad verdadera del analito presente en la muestra, a una cantidad fija.

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 (*FEUM, 2011*).

### 1.5.2.3 Precisión del método

La precisión de un método analítico es el grado de concordancia relativa entre los resultados obtenidos al aplicar el método analítico, bajo las mismas condiciones analíticas (repetibilidad) o bajo diferentes condiciones analíticas (reproducibilidad), utilizando una muestra homogénea.

A) Repetibilidad: Es la variación de los resultados de las muestras, al aplicar el método en una corrida analítica. La repetibilidad es una propiedad crítica del método analítico porque mide la variación del método analítico en la rutina de trabajo.

Criterio de aceptación: El % CV del porcentaje cuantificado debe ser menor o igual al 3%.

B) Reproducibilidad intralaboratorio: Se expresa la variación dentro de un mismo laboratorio, cuando el método analítico se aplica en diferentes días o con diferentes analistas.

Criterio de aceptación: El % CV global del porcentaje cuantificado debe ser menor o igual al 3% (*FEUM, 2011*).

### 1.5.2.4 Selectividad del método

Es la capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra, que pueden estar presentes

o que pudieran presentarse por efectos ambientales y/o de interacción con los mismos componentes tales como: impurezas, productos de degradación o componentes de la misma muestra.

Criterios de aceptación: Cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud (*FEUM, 2011*).

#### 1.5.2.5 Influencia del filtro

La filtración es una operación que puede causar interferencias en la cuantificación del principio activo dentro de la prueba de valoración causada por el efecto del material filtrante sobre el principio activo.

Criterio de aceptación: La diferencia absoluta entre el promedio de los resultados de por lo menos seis datos de solución filtrada y sin filtrar debe ser igual o menor a 2% (*FEUM, 2011*).

## 1.6 Antecedentes

Las formas de dosificación convencionales por vía oral proveen una concentración del fármaco en circulación sistémica sin ningún control sobre su liberación. Estos sistemas logran mantener la concentración plasmática del fármaco dentro del rango terapéutico efectivo necesario solo cuando son tomadas varias veces al día. Esto resulta en una significativa fluctuación en los niveles del fármaco en sangre. Los sistemas de liberación de fármacos gastrorretentivos han demostrado ser de mejor relevancia en el control de la liberación para fármacos que tienen un sitio específico de absorción como es el caso de metformina (*Goyal et al., 2011; Ananthakumar, 2013; Ankit et al., 2013*).

Jagdle y cols. (2009) desarrollaron tabletas gastroflotantes de hidrocloreuro de propranolol por el método de compresión directa, evaluaron diferentes polímeros en las formulaciones: HPMC K4M, HPMC E15LV, hidroxipropilcelulosa (HPC), goma xantana, y alginato de sodio. Se determinaron las propiedades físicas, la liberación *in vitro*, así como el comportamiento *in vivo*. Los comprimidos formulados con HPC, alginato de sodio, y HPMC E15LV fallaron en producir la resistencia requerida de la matriz, mientras que la formulación que contenía goma xantana mostró buena capacidad de retención del fármaco, pero las habilidades flotantes resultaron ser ineficientes. Finalmente, se formularon comprimidos flotantes con HPMC K4M e HPC. HPMC K4M resultó ser ideal obteniendo una liberación *in vitro* de 92% del fármaco en 18 h con un tiempo total de flotación *in vitro* de 24 h y un tiempo de retardo para lograr la flotación menor a un minuto. La evaluación *in vivo* por técnica de rayos X mostró que la tableta se mantuvo flotando en el estómago del voluntario durante 4 h (*Jagdale et al., 2009*).

Tadros y cols. (2010) evaluaron diez formulaciones de tabletas gastroflotantes efervescentes conteniendo 291 mg de hidrocloreto de ciprofloxacino con propiedades adhesivas, de hinchamiento y flotación. La técnica empleada para su elaboración fue la compresión directa. Los polímeros retardantes de la liberación utilizados fueron HPMC K15M y alginato de sodio; y como agentes generadores de gas bicarbonato de sodio y carbonato de calcio. Los resultados revelaron que las dos mejores formulaciones fueron la F7 (21% de HPMC K15M, 7% de alginato de sodio y 20% de bicarbonato de sodio) y la F10 (21% de HPMC K15M, 7% de alginato de sodio y 20% de carbonato de calcio). Ambas formulaciones mostraron un tiempo total de flotación > 12 h, tiempo de retardo corto de 8 y 16 s y un periodo de adhesión de 66 y 74 min, respectivamente. F7 liberó el 87% y F10 liberó el 80% del fármaco a las 12 horas (*Tadros, 2010*).

Chen y cols. (2010) desarrollaron un sistema de liberación de fármacos por gastrorretención de tipo hinchable-flotante las cuales contenían 50 mg de losartán. El método de manufactura empleado para las tabletas fue la compresión directa. Realizaron 18 formulaciones usando como polímeros hidroxietilcelulosa (HEC) 250 HHX y carboximetilcelulosa (CMC). Las formulaciones óptimas fueron GRD-A (550 mg de HEC y 20 mg de bicarbonato de sodio) y GRD-B (330 mg de HEC y 220 mg de CMC); mostrando un tiempo de retardo de flotación de 3 min y 2 min y un tiempo total de flotación > 24 h y > 16 h, respectivamente. Las dos formulaciones óptimas tienen un perfil de liberación idéntico que se mantuvo durante 24 h (*Chen, 2010*).

Ananthakumar y cols. (2013) formularon y evaluaron tabletas gastrorretentivas conteniendo 500 mg de metformina, utilizaron el método de granulación por vía húmeda

para la elaboración de los comprimidos y usaron polímeros de matriz hidrófila HPMC K4M, HPMC K100LV y carbopol 934P. Encontraron que la combinación de HPMC K4M y carbopol presentó la mejor característica de liberación del fármaco (97.8% en 12 h) comparado con el producto comercializado, con un tiempo de flotación mayor a 12 horas y un tiempo de retardo de flotación de 89 s (*Ananthakumar et al., 2013*).

Ankit y cols (2013) desarrollaron tabletas gastroflotantes de hidrocloreuro de metformina utilizando el método de granulación húmeda y como polímero HPMC K4M. La mejor formulación liberó el 97.6% del fármaco en 12 h con un tiempo total de flotación mayor a 12 h y un tiempo de retardo para lograr la flotación de 55 s (*Ankit et al., 2013*).

Yin y cols. (2013) desarrollaron y evaluaron tabletas gastroflotantes de cefalexina. Para la preparación de las tabletas utilizaron el método de granulación húmeda y como polímeros HPMC K100M y K15M. Ambos polímeros lograron liberar el 100% del fármaco a las 12 h, se obtuvo un tiempo total de flotación de 12 h y un tiempo de retardo para lograr la flotación de 15 s (*Yin et al., 2013*).

Chen y cols. (2014) formularon y evaluaron un sistema de liberación de fármacos de tipo gastroflotante con propiedades de hinchamiento y flotación. Desarrollaron cinco formulaciones conteniendo 70 mg de alendronato sódico y otros excipientes como HEC, quitosán (Q) y bicarbonato de sodio para evaluar la capacidad de flotación y de hinchamiento, utilizando la técnica de compresión directa. La mejor combinación de polímeros fue aquella con la proporción de HEC:Q de 5:5, obteniendo un tiempo de

retardo de flotación de cero segundos, un tiempo total de flotación de 24 h durante el cual se liberó el 100% del fármaco (*Chen et al., 2014*).

Koteswara y cols. (2014) desarrollaron 12 formulaciones de tabletas gastroflotantes de bisulfato de clopidogrel por el método de compresión directa. Utilizaron como polímeros HPMC K4M, K15M y goma xantana. La formulación que contenía únicamente goma xantana como polímero fue la que presentó mejores resultados al obtener un tiempo total de flotación de 16 horas, tiempo de retardo para lograr la flotación de 55 s y liberó el 100% del fármaco a las 8 horas (*Koteswara et al., 2014*).

## **1.7 Hipótesis**

El desarrollo de comprimidos de liberación prolongada de hidrocloreuro de metformina empleando polímeros de tipo hidrofílico permitirá obtener un sistema de gastrorretención flotante en fluido gástrico simulado y extenderá el tiempo de flotación y liberación del fármaco en un tiempo mayor a 12 horas.

## **1.8 Objetivo general**

Formular y evaluar *in vitro* un sistema de liberación prolongada de tipo intragástrico flotante de hidrocloreuro de metformina que presente una liberación del fármaco mayor a 12 horas.

## **1.9 Objetivos específicos**

- Preparar comprimidos flotantes empleando polímeros hidrofílicos en diferentes proporciones.
- Estandarizar los procedimientos para realizar la formulación y evaluación de los comprimidos preparados.
- Validar el método analítico para la cuantificación de metformina.
- Evaluar las propiedades de los lotes obtenidos determinando: espesor, dureza, variación de peso, friabilidad, ensayo del contenido, tiempo de retardo para lograr la flotación, tiempo total de flotación e índice de hinchamiento.
- Realizar perfiles de disolución (estudios de liberación *in vitro*) para las formulaciones seleccionadas y realizar la comparación con un producto comercial de liberación prolongada.

## **CAPÍTULO 2**

### **MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **2.1 Materiales**

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

- Balanza analítica (AND HR 200. No. Serie: 1230942)
- Bomba peristáltica (Varian VK810. No. Serie DL1103C196)
- Disolutor (Vankel VK 7000. No. Serie: 1-49040399)
- Desintegrador (Vankel 35-100. No. Serie 20-992-1098)
- Durómetro (Vankel 402200 No. Serie 8-987-0399)
- Espectrofotómetro UV-Vis (Varian Inc Carry 50. No. Serie UV1012M051)
- Friabilizador (Vankel 45-1200. No. Serie: 4-175-0399)
- pH-metro (Corning 340 No. serie: 012799)
- Tableteadora rotativa (Adept bb10. No. serie: 201106)

## 2.1.2 Materiales

- Papel filtro #40 marca Whatman
- Papel parafilm
- Guantes de latex
- Puntillas para micropipeta de 1000  $\mu$ l
- Propipeta
- Micropipeta de 1000  $\mu$ l
- Mortero con pistilo
- Espátula
- Pizeta
- Jeringas de 3 ml
- Mangueras de látex
- Filtros Millipore Millex-HV hidrofílico PVDF 0.45  $\mu$ m

### 2.1.2.1 Material de vidrio

- Matraces de aforación de 10, 25, 50, 100 y 1000 ml
- Vasos de precipitado de 50, 150, 600 y 1000 ml
- Pipetas volumétricas de 1, 2, 5 y 10 ml
- Probeta de 25 y 100 ml
- Vidrios de reloj
- Embudos de filtración

### **2.1.3 Reactivos**

- Acetona
- Etanol al 96%
- Ácido clorhídrico concentrado

### **2.1.4 Materia prima**

Principio activo:

- Hidrocloruro de metformina USP 90%, lote: 0614/016/90P/PV, donativo de HELM de México S.A. de C.V.
- Estándar de trabajo: hidrocloruro de metformina 99.7%. lote: C8032, Grupo Roche Syntex S.A. de C.V.

Polímeros:

- HPMC K4M grado USP, lote: 130515188, fabricante: KERRY, donativo de Chemcel S.A. de C.V.
- HPMC K15M grado USP, lote: 130804306, fabricante: KERRY, donativo de Chemcel S.A. de C.V.
- Carbopol grado USP, lote: 120824-03, proveedor: Desarrollo de Especialidades Químicas, S.A. de C.V.
- Goma xantana grado USP, lote: GX 140728-01, proveedor: Desarrollo de Especialidades Químicas, S.A. de C.V.

#### Excipientes:

- Polivinilpirrolidona K29/32, lote: 20130115, proveedor: Desarrollo de Especialidades Químicas, S.A. de C.V.
- Bicarbonato de sodio grado USP, lote: BSU 140725-01, proveedor: Desarrollo de Especialidades Químicas, S.A. de C.V.
- Talco grado USP, lote: TO 120216-01, proveedor: Desarrollo de Especialidades Químicas, S.A. de C.V.
- Estearato de magnesio grado USP, lote: EM 120216-01, proveedor: Desarrollo de Especialidades Químicas, S.A. de C.V.
- Celulosa microcristalina NF, lote: CM 120824-02, proveedor: Desarrollo de Especialidades Químicas, S.A. de C.V.

#### **2.1.5 Medicamento de referencia**

Se utilizó como medicamento de referencia tabletas de 500 mg de hidrocloreuro de metformina marca Dabex XR, elaborado por MERCK, lote: M40531 y fecha de caducidad: Septiembre 2015.

## **2.2 Métodos**

### **2.2.1 Análisis de materia prima**

Se realizaron las pruebas de preformulación, determinando la compatibilidad de las mezclas binarias del principio activo (metformina) con cada uno de los excipientes en una proporción 1:1, utilizando la espectroscopia FTIR-ATR (Infrarrojo con transformada de Fourier por reflexión total atenuada).

### **2.2.2 Formulación de las tabletas**

Las formulaciones incluyeron los polímeros HPMC K4M, HPMC K15M, carbopol y goma xantana en diferentes proporciones, solos y combinados. Dichos polímeros proporcionan una matriz de tipo hidrofílica.

Se utilizaron 500 mg de hidrocloreuro de metformina como principio activo, estearato de magnesio el cual retarda la velocidad de liberación del fármaco, talco que es un agente lubricante,  $\text{NaHCO}_3$  como agente efervescente y celulosa microcristalina como agente diluyente (*Goyal et al., 2011*). Las tabletas se obtuvieron por el método de granulación húmeda (ver tabla 1).

Tabla 1

Composición de las tabletas gastroflotantes de hidrocloreuro de metformina

<b>Materia prima</b>	<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>	<b>F4</b>	<b>F5</b>	<b>F6</b>	<b>F7</b>	<b>F8</b>	<b>F9</b>
ME (%)	69.4	69.4	69.4	69.4	69.4	69.4	69.4	69.4	69.4
HPMC K4M (%)	15.0	20.0	-	-	-	-	5.0	-	-
HPMC K15M (%)	-	-	15.0	20.0	-	-	-	5.0	-
GX (%)	-	-	-	-	15.0	20.0	15.0	15.0	15.0
CP 940 (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	5.0
BS (%)	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
TC (%)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
EM (%)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
CMC (%)	6.6	1.6	6.6	1.6	6.6	1.6	1.6	1.6	1.6
Peso total (mg)	800	800	800	800	800	800	800	800	800

F= Formulación; %= porcentaje; ME= metformina; HPMC= Hidroxipropilmetilcelulosa; GX= Goma xantana; CP= Carbopol; BS= Bicarbonato de sodio; TC= Talco; EM= Estearato de magnesio; CMC= Celulosa microcristalina.

#### 2.2.2.1 Procedimiento de granulación húmeda

1. El principio activo y los excipientes fueron exactamente pesados en una balanza analítica.
2. El principio activo fue molido en un mortero con pistilo durante cinco minutos para facilitar el tamizado.
3. El principio activo, el o los polímeros y la celulosa microcristalina se premezclaron durante cinco minutos en una bolsa de plástico.
4. Los polvos premezclados (principio activo, el o los polímeros y celulosa microcristalina) fueron tamizados en malla No. 25.

5. Los polvos tamizados fueron mezclados homogéneamente en una bolsa de plástico durante quince minutos.
6. Los polvos previamente mezclados se humectaron con el agente aglutinante (polivinilpirrolidona al 4% en etanol) por atomización a velocidad lenta hasta formar una masa húmeda.
7. La masa húmeda se hizo pasar por un tamiz de malla No. 16 para formar los gránulos, los cuales fueron recolectados en charolas de aluminio.
8. Los gránulos húmedos se secaron en estufa aireada a 60-65 °C durante 60 minutos.
9. Los gránulos secos se pasaron por un tamiz de malla No. 20 para romper aglomeraciones y homogenizar el tamaño.
10. Los gránulos obtenidos se mezclaron con talco, estearato de magnesio y bicarbonato de sodio (previamente tamizado y mezclado) durante tres minutos.
11. La mezcla resultante se dispensó en la tolva alimentadora de la máquina tableteadora y se realizó la compresión.
12. Las tabletas obtenidas se almacenaron en recipientes herméticos adecuadamente identificados para su posterior evaluación.

## **2.2.3 Evaluación de los comprimidos**

### 2.2.3.1 Espesor

Se midió el espesor de 10 comprimidos tomados al azar de cada lote utilizando un vernier. Se calculó el promedio, el coeficiente de variación (CV) y la desviación estándar (DS) (*Tadros et al., 2010*).

### 2.2.3.2 Dureza

Se determinó la dureza de 10 comprimidos tomados al azar de cada lote utilizando el durómetro Vankel. Se calculó el promedio, CV y DS (*Nanjwade et al., 2011*).

### 2.2.3.3 Variación de peso

Se determinó en 10 tabletas de cada lote pesándolas individualmente en la balanza analítica. Se calculó el promedio, CV y DS (*Tadros et al., 2010*).

### 2.2.3.4 Uniformidad de dosis

Se determinó en 10 comprimidos de cada lote pesándolos individualmente en la balanza analítica, se calculó el contenido de principio activo en cada una de las 10 tabletas expresado como el porcentaje de la cantidad declarada, relacionando la masa de

cada tableta con el resultado de la valoración del principio activo y se calculó el valor de aceptación (*FEUM, 2011*).

#### 2.2.3.5 Friabilidad

Se pesaron con exactitud 10 tabletas al azar de cada lote, se colocaron en el friabilizador Vankel y se hizo funcionar a 25 revoluciones por minuto (rpm) durante cuatro minutos. Transcurrido el tiempo se sacaron las tabletas y con una brocha se retiró el polvo de la superficie de las mismas, se pesaron nuevamente con exactitud. Se calculó el porcentaje de pérdida de peso (*Nanjwade et al., 2011*).

#### 2.2.3.6 Tiempo total de flotación

Se evaluaron tres tabletas de cada lote, cada una de ellas se colocó en un vaso de precipitado conteniendo 100 ml de HCl 0.1 N (fluido gástrico simulado, FGS) manteniéndolo en baño de agua a  $37 \pm 0.5$  °C y se midió el tiempo en el cual la tableta se mantuvo en flotación (*Tadros et al., 2010*).

#### 2.2.3.7 Tiempo de retardo para lograr la flotación

Se evaluaron tres comprimidos de cada lote, cada tableta se colocó en un vaso de precipitado conteniendo 100 ml de HCl 0.1 N a  $37 \pm 0.5$  °C y se midió el tiempo necesario para que cada comprimido se desplazara desde el fondo hasta la parte superior del vaso. Se calculó el tiempo promedio, CV y DS (*Jiménez et al., 1994*).

#### 2.2.3.8 Índice de hinchamiento

Se determinó por triplicado, la tableta se pesó inicialmente y se colocó en un vaso del equipo disolutor conteniendo 900 ml de HCl 0.1 N a  $37 \pm 0.5$  °C. Cada 60 minutos durante cinco horas se tomó cada tableta, se retiró el exceso de líquido de la superficie usando un papel filtro y la tableta fue nuevamente pesada. Se calculó el índice de hinchamiento, CV y DS (*Tadros et al., 2010*).

#### 2.2.3.9 Ensayo de contenido

Para determinar el contenido de metformina se pesaron 20 tabletas, se calculó su peso promedio y se trituraron hasta polvo fino, se pesó una cantidad del polvo equivalente a 100 mg de clorhidrato de metformina los cuales se pasaron a un matraz volumétrico de 100 ml. Se agregaron 70 ml de agua desionizada y se agitó mecánicamente durante 15 min, se llevó al aforo con agua desionizada y se filtró. Los primeros 20 ml del filtrado fueron desechados. Diez ml del filtrado se diluyeron con agua desionizada a 100 ml y posteriormente 10 ml de éstos se diluyeron con agua a 100 ml. Se midió la absorbancia por espectrofotometría UV-Vis a la longitud de onda de máxima absorbancia de 233 nm, se utilizaron celdas de cuarzo de un cm de espesor y agua desionizada como blanco de ajuste (*FEUM, 2011*).

### 2.2.3.10 Perfil de disolución

2.2.3.10.1 Preparación del medio de disolución. Se utilizó fluido gástrico simulado (FGS), se preparó de la siguiente manera: ocho punto tres ml de ácido clorhídrico concentrado se colocaron en un matraz volumétrico de 1000 ml, posteriormente se llevó al aforo con agua desionizada y se ajustó el pH a  $1.2 \pm 0.05$ , la solución resultante fue HCl 0.1 N.

El medio de disolución se desgasificó colocándolo en el equipo de ultrasonido durante 20 minutos, esto con el objetivo de eliminar las interferencias producidas por gases disueltos.

2.2.3.10.2 Muestreo y análisis. Se realizó según el procedimiento descrito en la FEUM, utilizando el aparato II del disolutor Vankel VK 7000 el cual consta de paletas y como medio de disolución se utilizó una solución de HCl 0.1 N ( $\text{pH } 1.2 \pm 0.05$ ).

Se seleccionaron seis tabletas de cada lote, se colocó cada una en un vaso del disolutor conteniendo 900 ml de medio de disolución manteniéndolo en un baño de agua a  $37 \pm 0.5$  °C y se accionó a 100 rpm.

Se tomaron muestras cada 60 minutos de cada uno de los vasos durante 13 horas, las muestras fueron diluidas con medio de disolución de acuerdo a la tabla 2 y posteriormente se llevó a cabo el análisis por espectrofotometría UV-Vis a 233 nm utilizando medio de disolución como blanco de ajuste. El volumen de cada alícuota fue

de 3 ml y ésta fue tomada en la zona central entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la paleta y a no menos de un cm de la pared del vaso del disolutor (FEUM, 2011).

No se realizó reposición del medio de disolución ya que se demostró que el volumen total de las alícuotas tomadas no excedía el 10% de la cantidad total del medio de disolución (900 ml) en cada vaso, de acuerdo a lo establecido en la NOM-177-SSA1-2013.

Tabla 2

Relación de diluciones utilizadas durante el perfil de disolución

<b>Hora</b>	<b>ml de muestra/ml de aforación</b>
1	1/10
2	1/25
3	1/25
4	1/50
5	1/50
6	1/50
7	1/50
8	1/50
9	1/50
10	1/50
11	1/50
12	1/50
13	1/50

#### **2.2.4 Validación del método analítico para la cuantificación de metformina**

Se tomaron en cuenta los criterios establecidos por la NOM-177-SSA1-2013 en donde se establecen las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable; la validación se realizó en el sistema y en el método; determinando para el sistema la linealidad y precisión; y para validar el método se determinó la linealidad, precisión (repetibilidad y reproducibilidad), exactitud, selectividad del método analítico y la influencia del filtro (*NOM-177-SSA1-2013*).

#### 2.2.4.1 Validación del sistema

2.2.4.1.1 Linealidad. Se determinó preparando una curva de calibración por duplicado con cinco puntos de concentración a partir del estándar de referencia de hidroclicloruro de metformina. El intervalo de concentración fue de 6 mcg/ml hasta 14 mcg/ml del principio activo.

Preparación de la solución de referencia: Se pesaron exactamente 50 mg del estándar de referencia y se pasaron a un matraz volumétrico de aforación de 100 ml, se aforó con agua. Esta solución tenía una concentración de 500 mcg/ml.

Preparación de las soluciones de trabajo: A partir de la solución de referencia se prepararon diluciones transfiriendo por separado a matraces de aforación de 250 ml alícuotas de 3, 4, 5, 6 y 7 ml, respectivamente, y se aforó con agua desionizada. Las diluciones anteriores tenían concentraciones de 6, 8, 10, 12 y 14 mcg/ml de metformina, respectivamente. Posteriormente se realizó el análisis espectrofotométrico de las soluciones a una longitud de onda de 233 nm.

2.2.4.1.2 Precisión. Se calculó el % CV del factor de respuesta en cada nivel de concentración a partir de los datos de linealidad.

#### 2.2.4.2 Validación del método

2.2.4.2.1 Linealidad. Se determinó mediante la preparación de curvas de calibración, por triplicado, con cinco niveles de concentración, a partir del medicamento de prueba, empleando la técnica de porcentaje de recuperación.

Preparación de la solución de referencia: Se pesaron exactamente 2.5 g del estándar de referencia y se transfirió a un matraz volumétrico de aforación de 250 ml, se aforó con agua. Esta solución tenía una concentración de 10 mg/ml.

Preparación de las soluciones de trabajo: Se prepararon por triplicado diluciones seriadas con concentraciones conocidas de metformina transfiriendo por separado a matraces de aforación de 100 ml alícuotas de la solución de referencia y añadiendo placebo (el cual contiene todos los excipientes de la formulación F8, excepto el principio activo) como se muestra a continuación:

Tabla 3  
Preparación de las soluciones de trabajo

<b>Volumen (ml) adicionado de la solución de referencia de metformina 10 mg/ml</b>	<b>Cantidad (mg) añadida de placebo de la formulación F8D</b>	<b>Concentración final de metformina después de las diluciones (mcg/ml)</b>
6	40	6
8	50	8
10	60	10
12	70	12

14	80	14
----	----	----

Posteriormente al matraz de 100 ml, conteniendo la alícuota de la solución de referencia y el placebo, se agregaron 70 ml de agua desionizada y se agitó mecánicamente durante 15 min, se llevó al aforo con agua desionizada y se filtró. Los primeros 20 ml del filtrado fueron desechados. Diez ml del filtrado se diluyeron con agua desionizada a 100 ml y posteriormente 10 ml de éstos se diluyeron con agua a 100 ml. Se midió la absorbancia por espectrofotometría UV-Vis a la longitud de onda de máxima absorbancia de 233 nm, se utilizaron celdas de cuarzo de un cm de espesor y agua desionizada como blanco de ajuste.

2.2.4.2.2 Exactitud. Se calcularon los porcentajes de recuperación, el promedio y la variación respecto a la cantidad nominal para cada nivel de concentración empleando los datos obtenidos a partir del análisis de linealidad del método.

#### 2.2.4.2.3 Precisión (repetibilidad y reproducibilidad)

A) Repetibilidad. Se obtuvo el coeficiente de variación global a partir de los porcentajes de recuperación calculados en la determinación de la exactitud.

B) Reproducibilidad: Se evaluó la precisión del método analítico con el efecto de ver la variabilidad interdía en un análisis por triplicado. Se tomaron 10 ml de la solución de referencia y 60 mg del placebo, se transfirieron a un matraz de aforación de 100 ml, se agregó 70 ml de agua desionizada y se agitó mecánicamente durante 15 min, se llevó al

aforo con agua desionizada y se filtró. Los primeros 20 ml del filtrado fueron desechados. 10 ml del filtrado se diluyeron con agua desionizada a 100 ml y posteriormente 10 ml de éstos se diluyeron con agua a 100 ml. Se midió la absorbancia por espectrofotometría UV-Vis a la longitud de onda de máxima absorbancia de 233 nm, se utilizaron celdas de cuarzo de un cm de espesor y agua desionizada como blanco de ajuste. La concentración final de la solución fue de 10 mcg/ml. El procedimiento anterior se realizó igualmente para el día dos de análisis. Se calcularon los promedios, desviación estándar y coeficientes de variación para cada día de prueba, así como el coeficiente de variación global.

2.2.4.2.4 Selectividad. La solución de referencia y la solución problema fueron analizadas por separado realizando un barrido a una longitud de onda de 200 a 800 nm, estas soluciones fueron preparadas como se indica en el inciso 2.2.4.1.1 y 2.2.4.2.1 respectivamente, ambas con una concentración final de 10 mcg/ml.

2.2.4.2.5 Influencia del filtro. Se determinó comparando los resultados por sextuplicado de una solución de referencia de concentración 10 mcg/ml, filtrada y sin filtrar.

La solución de referencia se preparó como lo indica el inciso 2.2.4.1.1 con una concentración final de 10 mcg/ml.

### **2.2.5 Análisis farmacéutico del medicamento de referencia**

Se realizaron las pruebas de evaluación de los comprimidos descritas en el inciso 2.2.3 para las tabletas de la marca DABEX XR® 500 mg. Los resultados obtenidos se compararon con los resultados de las formulaciones desarrolladas.

## **CAPÍTULO 3**

### **RESULTADOS**

#### **3.1 Análisis de materia prima**

Los estudios de compatibilidad fueron realizados inicialmente, esto con el objetivo de buscar posibles interacciones químicas fármaco-excipiente dentro de las formulaciones, para ello se llevó a cabo un análisis de espectroscopia infrarroja por reflexión total atenuada (FTIR-ATR) del principio activo y mezclas binarias entre la metformina, los polímeros y demás excipientes.

En cada espectro infrarrojo (IR) se muestran picos o bandas características correspondientes a los grupos funcionales de la estructura química de los compuestos analizados.

En el espectro IR de la metformina se muestran las señales características de la molécula en el cual se observan dos bandas a  $3369\text{ cm}^{-1}$  y  $3292\text{ cm}^{-1}$  correspondientes al estiramiento del enlace N-H de la amina primaria, a  $3150\text{ cm}^{-1}$  se observa la banda correspondiente al estiramiento del enlace N-H de la amina secundaria y las bandas

características en  $1623\text{ cm}^{-1}$ ,  $1563\text{ cm}^{-1}$  y  $1062\text{ cm}^{-1}$  son responsables de la flexión del enlace N-H de la amina secundaria, flexión del enlace N-H de la amina primaria y del estiramiento del enlace C-N de la amina primaria respectivamente (Figura 2).

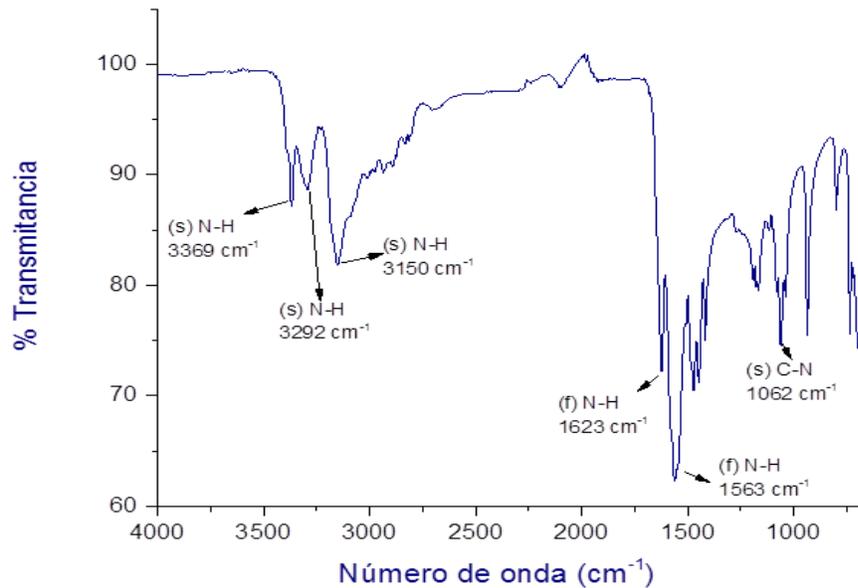


Figura 2. Espectro infrarrojo de metformina

La figura 3 muestra los espectros de IR de las mezclas binarias entre metformina y los polímeros de uso farmacéutico en una proporción 1:1 y la figura 4 muestra los espectros de IR de las mezclas binarias entre metformina y el resto de los excipientes en proporción 1:1. En dichos espectros se observaron los picos característicos de la metformina aun en presencia del polímero o excipiente.

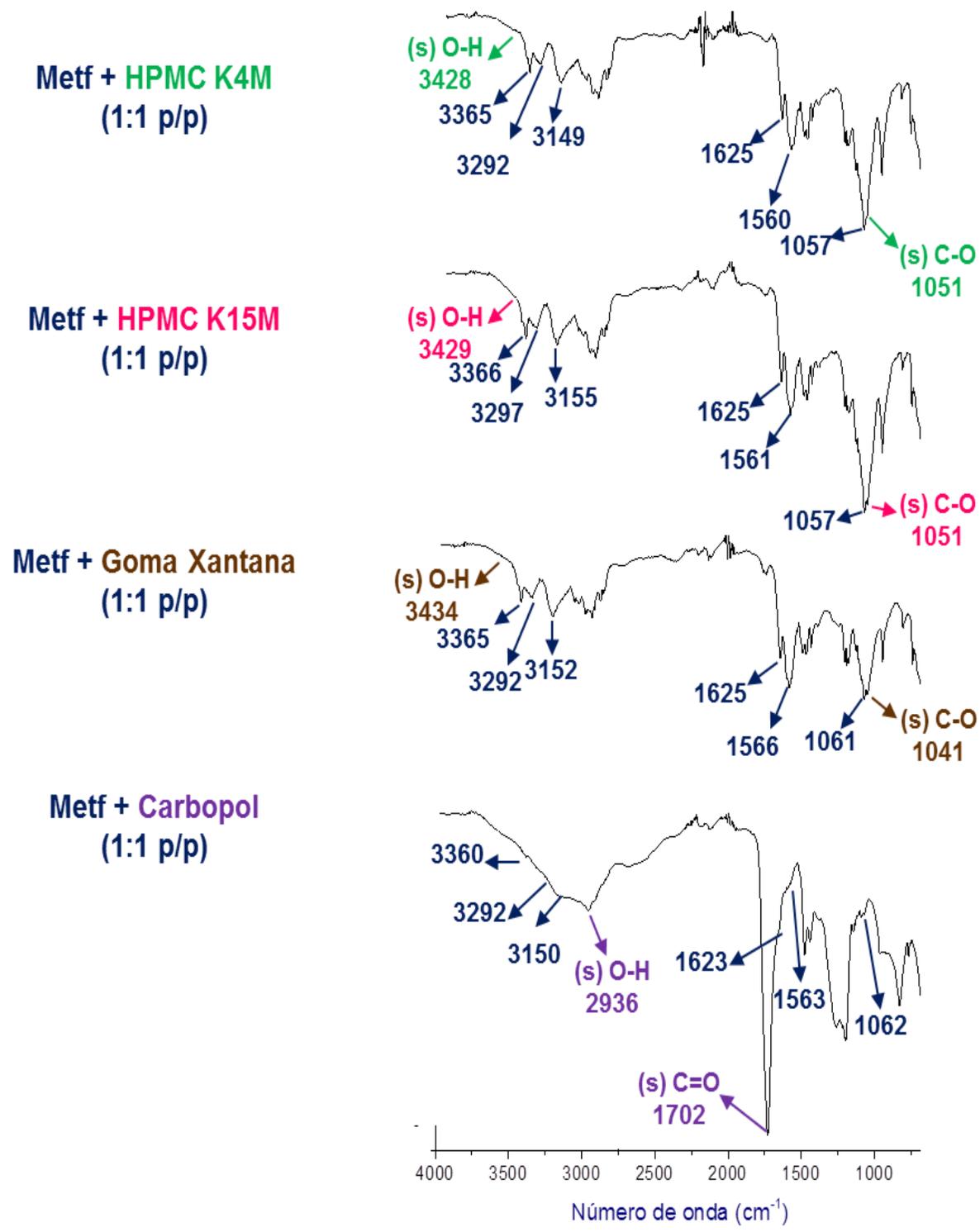


Figura 3. Espectro infrarrojo de metformina y polímeros (mezclas binarias)

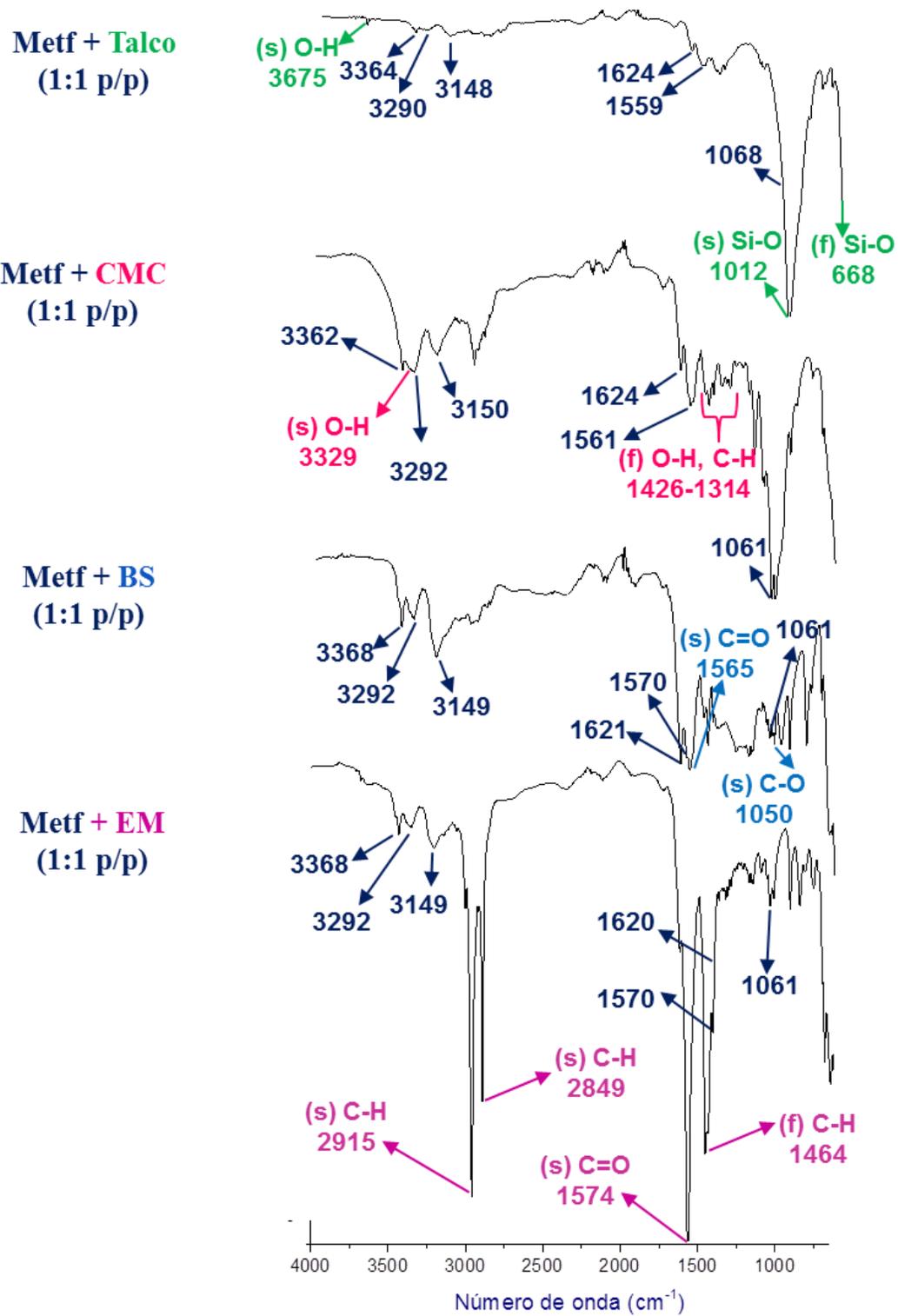


Figura 4. Espectro infrarrojo de metformina y excipientes (mezclas binarias)

### 3.2 Formulación

La composición de los comprimidos gastroflotantes que fueron elaborados se muestran en la tabla 4, las cantidades son expresadas en miligramos (mg) y como el porcentaje correspondiente de cada excipiente en base al peso total del comprimido.

La tabla 5 muestra los resultados de la inspección visual de las formulaciones desarrolladas, los comprimidos cumplieron el criterio de aceptación al observarse todas con aspecto uniforme, liso y brillante.

Tabla 4

Composición de los comprimidos gastroflotantes elaborados

<b>Materia prima</b>	<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>	<b>F4</b>	<b>F5</b>	<b>F6</b>	<b>F7</b>	<b>F8</b>	<b>F9</b>
ME (mg)	500 (69%)								
HPMC K4M (mg)	120 (15%)	160 (20%)	-	-	-	-	40 (5%)	-	-
HPMC K15M (mg)	-	-	120 (15%)	160 (20%)	-	-	-	40 (5%)	-
GX (mg)	-	-	-	-	120 (15%)	160 (20%)	120 (15%)	120 (15%)	120 (15%)
CP 940 (mg)	-	-	-	-	-	-	-	-	40 (5%)

<b>Materia prima</b>	<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>	<b>F4</b>	<b>F5</b>	<b>F6</b>	<b>F7</b>	<b>F8</b>	<b>F9</b>
BS (mg)	56 (7%)								
TC (mg)	8 (1%)								
EM (mg)	8 (1%)								
CMC (mg)	52.45 (6.6%)	12.45 (1.6%)	52.45 (6.6%)	12.45 (1.6%)	52.45 (6.6%)	12.45 (1.6%)	12.45 (1.6%)	12.45 (1.6%)	12.45 (1.6%)
Peso total (mg)	800	800	800	800	800	800	800	800	800

F= Formulación; %= porcentaje; ME= Metformina; HPMC= Hidroxipropilmetilcelulosa; GX= Goma xantana; CP= Carbopol; BS= Bicarbonato de sodio; TC= Talco; EM= Estearato de magnesio; CMC= Celulosa microcristalina; %= porcentaje.

Tabla 5

Inspección visual de los comprimidos desarrollados

<b>Formulación</b>	<b>Criterio de aceptación (comprimidos uniformes, lisos y brillantes)</b>
F1	Cumple
F2	Cumple
F3	Cumple
F4	Cumple
F5	Cumple
F6	Cumple
F7	Cumple
F8	Cumple
F9	Cumple

F= Formulación

Los lotes de las formulaciones de la 1 a la 9 cumplen con el criterio de aceptación de inspección visual y se prosiguió a la evaluación con las pruebas farmacotécnicas correspondientes.

### 3.3 Evaluación de los comprimidos

La tabla 6 muestra los resultados de la prueba de variación de peso realizada a los comprimidos producidos expresado en porcentaje (%).

Todas las formulaciones cumplen con el criterio de aceptación para la prueba de variación de peso que es  $\leq 5\%$  según la USP 37 NF 32.

Tabla 6

Resultados de variación de peso

<b>Formulación</b>	<b>Peso promedio (mg)</b>	<b>DS</b>	<b>CV de peso (%)</b>
F1	806.55	5.70	0.71
F2	809.50	9.01	1.11
F3	793.55	3.08	0.39
F4	802.51	7.59	0.94
F5	799.72	3.33	0.42
F6	802.84	2.82	0.35
F7	802.93	4.02	0.50
F8	802.52	3.79	0.47
F9	802.50	6.22	0.77

F= formulación; mg= miligramos; DS= desviación estándar; CV= Coeficiente de variación.

En la tabla 7 se muestran los resultados del análisis de espesor y dureza de las formulaciones realizadas.

Tabla 7  
Resultados de espesor y dureza

Formulación	Espesor (cm) n= 10		Dureza (kp) n= 10	
	Promedio $\pm$ DS	% CV	Promedio $\pm$ DS	% CV
F1	0.65 $\pm$ 0	0	11.31 $\pm$ 1.40	12.6
F2	0.60 $\pm$ 0	0	10.33 $\pm$ 3.50	34.0
F3	0.65 $\pm$ 0	0	12.41 $\pm$ 1.20	9.6
F4	0.65 $\pm$ 0	0	11.82 $\pm$ 0.81	6.8
F5	0.60 $\pm$ 0	0	10.77 $\pm$ 0.92	8.5
F6	0.60 $\pm$ 0	0	10.80 $\pm$ 1.39	12.8
F7	0.60 $\pm$ 0	0	10.36 $\pm$ 1.43	13.8
F8	0.60 $\pm$ 0	0	9.57 $\pm$ 1.56	16.3
F9	0.60 $\pm$ 0	0	11.72 $\pm$ 0.79	6.7

F= formulación; n= número de comprimidos; DS= desviación estándar; CV= Coeficiente de variación; kp= kilopounds o kilogramo-fuerza.

Los resultados del análisis de espesor y dureza muestran que la formulación 2 presenta un mayor coeficiente de variación en el parámetro dureza comparado con las demás formulaciones, el resto de las formulaciones presentan un coeficiente de variación bajo en dureza y sin variación en espesor.

La tabla 8 muestra los resultados de la prueba de friabilidad en donde el criterio de aceptación establecido por la FEUM para aprobar el lote es una pérdida no mayor al 1% del peso promedio de 10 tabletas al final de la prueba.

Tabla 8

Resultados de la prueba de friabilidad

<b>Formulación</b>	<b>Pérdida de peso (%) n= 10</b>	<b>Criterio de aceptación (&lt; 1%)</b>
F1	0.38	Cumple
F2	0.83	Cumple
F3	0.85	Cumple
F4	0.75	Cumple
F5	0.90	Cumple
F6	0.90	Cumple
F7	0.71	Cumple
F8	0.84	Cumple
F9	0.73	Cumple

F= formulación; n= número de comprimidos.

Se observa que todas las formulaciones cumplen con el criterio de friabilidad establecido por la FEUM, el cual es menor al uno por ciento.

Tabla 9

Resultados del ensayo de contenido

<b>Formulación</b>	<b>% de ME</b>	<b>Criterio de aceptación (entre 95% y 105% de ME)</b>
F1	99.0	Cumple
F2	97.8	Cumple
F3	95.0	Cumple
F4	95.0	Cumple
F5	98.2	Cumple
F6	95.1	Cumple
F7	97.5	Cumple
F8	96.9	Cumple
F9	95.0	Cumple

F= formulación

La tabla 9 muestra los resultados del ensayo de contenido de las formulaciones analizadas, todas cumplen con el criterio de ensayo de contenido establecido por la FEUM, que es del 95% al 105% de metformina en el ensayo de valoración.

Se realizó el análisis de uniformidad de dosis mediante el método de variación de masa de los lotes obtenidos, se realizó según el procedimiento y requisitos establecidos por la FEUM décima edición, se calculó su peso promedio y la desviación estándar del contenido individual estimado de ME, se calculó el valor de aceptación de acuerdo a la ecuación determinada por la FEUM, empleando la constante de aceptabilidad para 10 comprimidos establecida que es 2.4. La FEUM establece como criterio de aceptación del análisis que el valor de aceptación debe ser menor o igual que el valor de referencia (L1%), donde  $L1\%=15.0$ . La tabla 10 muestra los resultados obtenidos de uniformidad de dosis, todas las formulaciones cumplen con el requisito.

Tabla 10

Análisis de uniformidad de dosis

<b>Formulación</b>	<b>Peso promedio (mg) n=10</b>	<b>Contenido estimado n=10</b>	<b>DS n=10</b>	<b>Valor de aceptación obtenido</b>	<b>Valor de aceptación <math>\leq 15.0</math></b>
F1	806.5	99.0	0.70	1.7	Cumple
F2	818.3	97.8	1.10	3.3	Cumple
F3	793.5	95.0	0.37	4.4	Cumple
F4	802.5	95.0	0.90	5.6	Cumple
F5	799.7	98.2	0.41	1.3	Cumple
F6	802.7	95.0	0.33	4.3	Cumple
F7	802.9	97.5	0.49	2.2	Cumple
F8	802.5	96.9	0.46	2.7	Cumple
F9	802.5	93	0.72	7.2	Cumple

Los resultados del análisis de uniformidad de dosis por variación de masa muestran que todas las formulaciones cumplen con la prueba al obtener un valor de aceptación dentro del criterio de aceptación establecido por la FEUM.

La tabla 11 muestra los resultados del análisis del tiempo de retardo para lograr la flotación y el tiempo total en el cual la tableta se mantiene flotando.

Tabla 11

Análisis de tiempo de retardo para lograr la flotación y tiempo total de flotación

<b>Formulación</b>	<b>Tiempo de retardo para flotar (s ± DS)</b>	<b>Tiempo total de flotación (horas ± DS)</b>
F1	9 ± 1	>13 ± 0
F2	180 ± 36	>13 ± 0
F3	52 ± 3	>13 ± 0
F4	37 ± 7	>13 ± 0
F5	172 ± 27	>13 ± 0
F6	46 ± 17	>13 ± 0
F7	127 ± 15	>13 ± 0
F8	65 ± 18	>13 ± 0
F9	La tableta se desintegró	La tableta se desintegró

F= Formulación; DS= desviación estándar

La formulación 9 no registra tiempo de retardo ni tiempo total de flotación debido a que la tableta se desintegró al entrar en contacto con el fluido gástrico simulado y no se pudo tener registro de este análisis.

Los resultados del análisis de hinchamiento que se realizó durante cinco horas se muestran en la tabla 12 y en la figura 5.

Tabla 12

Análisis del índice de hinchamiento

Hora	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
1	39.20	36.00	37.33	52.56	54.50	49.76	46.00	55.23	0
2	45.63	58.43	45.16	65.03	57.27	62.63	60.60	71.90	0
3	49.73	71.26	55.77	69.97	60.36	77.23	66.53	83.36	0
4	57.30	76.20	59.80	74.93	71.26	84.63	71.86	93.03	0
5	60.92	83.57	60.57	78.80	79.00	92.23	73.77	98.03	0

F= Formulación

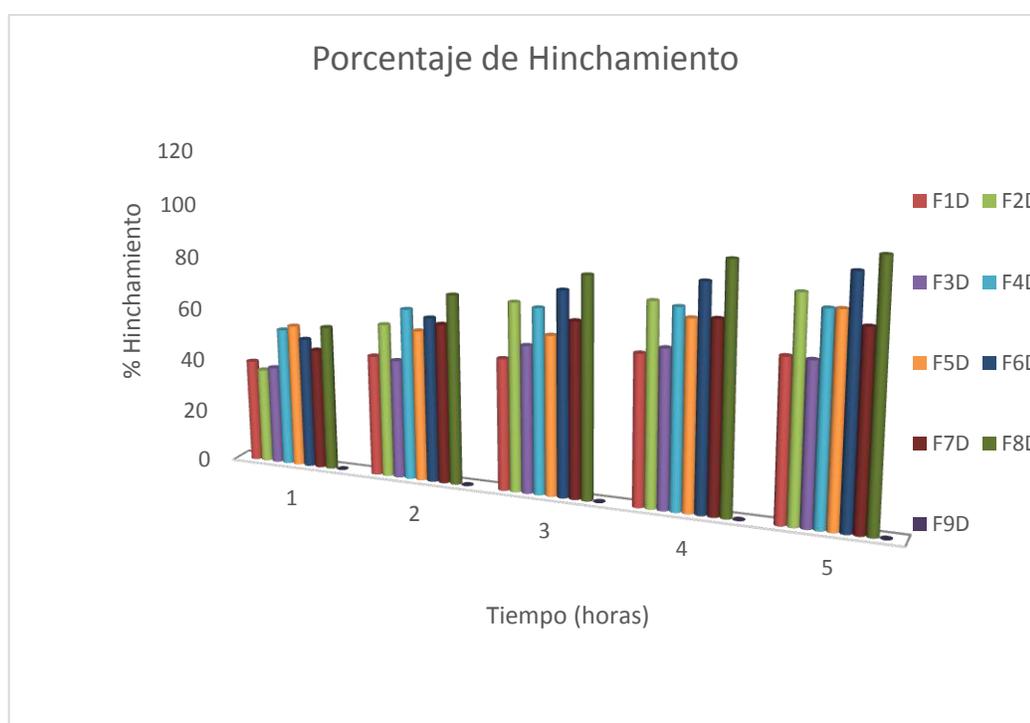


Figura 5. Análisis del índice de hinchamiento

La formulación 9 no registra índice de hinchamiento debido a que la tableta se desintegró al entrar en contacto con el fluido gástrico simulado y no se pudo tener registro de este análisis.

La tabla 13 y figura 6 muestra los resultados de los perfiles de disolución de las nueve formulaciones observándose los diferentes patrones de liberación del fármaco debido a la presencia de los diversos polímeros y concentración de estos.

Tabla 13  
Análisis del perfil de disolución

	<b>Porcentaje del fármaco liberado</b>								
<b>Hora</b>	<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>	<b>F4</b>	<b>F5</b>	<b>F6</b>	<b>F7</b>	<b>F8</b>	<b>F9</b>
1	25.19	19.87	28.27	24.59	32.18	25.00	33.32	29.58	85.83
2	38.85	26.55	39.82	37.58	44.88	38.31	47.34	43.99	86.5
3	55.31	35.43	52.46	49.5	57.68	49.14	57.19	57.1	91.68
4	57.59	32.7	52.94	54.38	59.35	51.77	61.62	68.25	92.37
5	66.53	41.84	62.02	58.86	64.96	56.67	68.53	73.17	92.52
6	73.4	46.98	66.82	65.65	70.18	64.17	72.5	79.27	91.02
7	77.25	53.95	71.01	68.67	75.65	69.56	74.39	84.62	93.4
8	79.98	55.85	73.16	71.92	75.81	73.32	79.32	88.3	96.57
9	81.14	60.93	74.5	75.33	79.07	74.18	83.08	91.59	99.08
10	80.47	60.6	74.14	77.36	80.2	76.59	83.57	92.88	99.04
11	81.16	59.51	75.47	77.47	82.32	79.24	86.31	95	99.06
12	84.14	58.98	75.99	79.54	81.47	78.44	87.71	93.62	99.08
13	82.84	58.23	75.4	82.88	81.85	79.15	88.25	93.71	99.10

F= Formulación

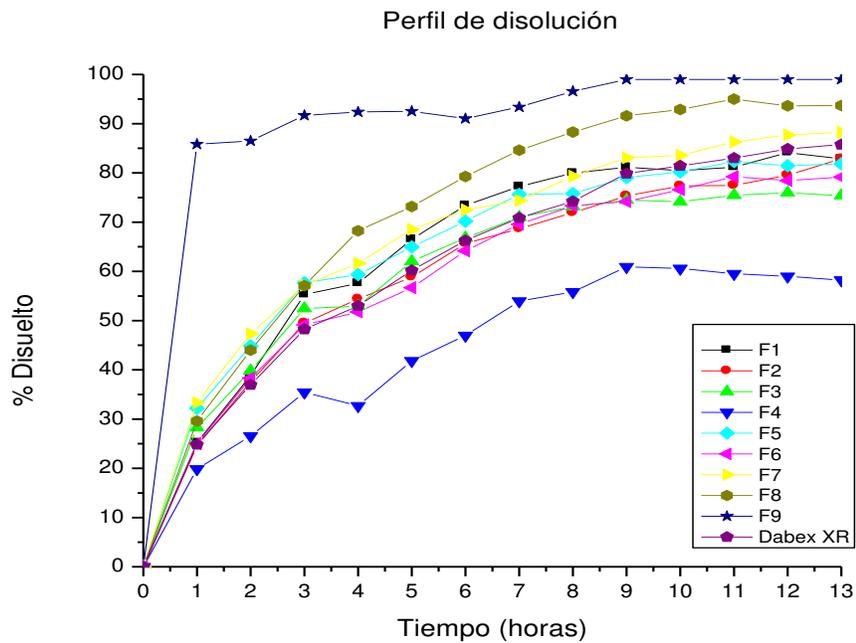


Figura 6. Análisis de los perfiles de disolución

### 3.4 Validación del método analítico

Se llevó a cabo la validación del sistema y del método para la cuantificación de metformina de acuerdo al procedimiento de valoración establecido por la FEUM.

La validación del método analítico tanto para el sistema como para el método se llevó a cabo en un rango de concentración de 6 a 14 mcg/ml de principio activo.

### 3.4.1 Validación del sistema

#### 3.4.1.1 Linealidad

La tabla 14 muestra las concentraciones utilizadas para la curva de calibración realizada por duplicado y las absorbancias obtenidas como respuesta en el análisis por espectrofotometría UV-Vis a 233 nm. También se muestra el valor de absorbancia calculado a partir de la ecuación de la recta de la curva de calibración.

Tabla 14

Análisis de linealidad del sistema

Concentración mcg/ml (x)	Absorbancia (y)	Producto de la concentración por la absorbancia (xy)	Absorbancia calculada (yc)	Residuos de la absorbancia (y-yc)
6	0.4722	2.8332	0.4741	-0.0019
6	0.4772	2.8632	0.4741	0.0031
8	0.6339	5.0712	0.6309	0.003
8	0.6319	5.0552	0.6309	0.001
10	0.7806	7.806	0.7877	-0.0071
10	0.7833	7.833	0.7877	-0.0044
12	0.9475	11.37	0.9445	0.003
12	0.9491	11.3892	0.9445	0.0046
14	1.1023	15.4322	1.1013	0.001
14	1.0998	15.3972	1.1013	-0.0015

mcg/ml= microgramos/mililitro

A partir de los valores anteriores se calcularon los siguientes datos estadísticos:

$$n= 10$$

$$\sum y = 0.4722 + \dots + 1.0998 = 7.8778$$

$$\sum x = 6 + \dots + 14 = 100$$

$$\sum x^2 = (6)^2 + \dots + (14)^2 = 1080$$

$$\sum y^2 = (0.4722)^2 + \dots + (1.0998)^2 = 6.6979$$

$$\sum (xy) = 85.0504$$

$$r = \frac{[(n\sum xy) - (\sum x \sum y)]}{\sqrt{[(n\sum x^2) - (\sum x)^2][(n\sum y^2) - (\sum y)^2]}} = \frac{[(10 * 85.0504) - (100 * 7.8778)]}{\sqrt{[(10 * 1080) - (100)^2][(10 * 6.6979) - (7.8778)^2]}} = 0.9998$$

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n} = \frac{7.8778}{10} = 0.78778$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum (y - y_c)^2}{n - 2}} = \sqrt{\frac{\sum (0.4722 - 0.4741)^2 + \dots + (1.0998 - 1.1013)^2}{10 - 2}} = 0.0041$$

$$CV = \frac{S_{y/x}}{\bar{y}} \times 100 = \frac{0.00416}{0.78778} \times 100 = 0.5280 \%$$

Donde:

n = Número de diluciones

r = Coeficiente de correlación

$S_{y/x}$  = Error relativo debido a la regresión

CV = Coeficiente de variación (%)

La figura 7 muestra la gráfica que corresponde a la curva de regresión ajustada para la linealidad del sistema así como la ecuación de la recta y el coeficiente de regresión arrojado por el software. La tabla 15 muestra el resumen de los datos obtenidos para la linealidad del sistema y los correspondientes criterios de aceptación.

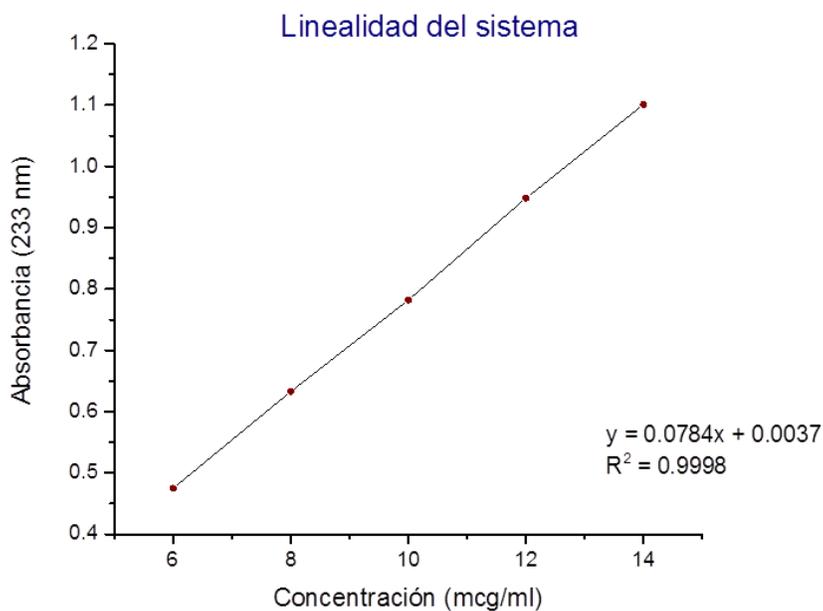


Figura 7. Curva de regresión ajustada para la linealidad del sistema

Tabla 15

Resumen del análisis de linealidad del sistema

<b>Dato estadístico</b>	<b>Resultado</b>	<b>Criterio de aceptación</b>	<b>Resultado</b>
Coeficiente de regresión ( $r^2$ )	0.9998	$\geq 0.99$	Cumple
Error relativo debido a la regresión ( $S_{y/x}$ )	0.41%	$\leq 2\%$	Cumple
Coeficiente de variación (%)	0.53%	$\leq 2\%$	Cumple

### 3.4.1.2 Precisión

La tabla 16 muestra las concentraciones utilizadas, absorbancias obtenidas y el factor de respuesta calculado en cada nivel de concentración utilizando los datos de linealidad del sistema.

Tabla 16

Análisis de precisión del sistema

Concentración mcg/ml (x)	Absorbancia (y)	Factor de respuesta (f)
6	0.4722	0.0787
6	0.4772	0.0795
8	0.6339	0.0792
8	0.6319	0.0789
10	0.7806	0.0780
10	0.7833	0.0783
12	0.9475	0.0789
12	0.9491	0.0791
14	1.1023	0.0787
14	1.0998	0.0786

mcg/ml= microgramos/mililitro

$$n = 10$$

$$f = \frac{\text{Absorbancia } (y_1)}{\text{Concentración } (x_1)}$$

$$\sum f = 0.0787 + \dots + 0.0786 = 0.7882$$

$$\sum f^2 = (0.0787)^2 + \dots + (0.0786)^2 = 0.0621$$

$$\text{Promedio de } f = \frac{\sum f}{n} = \frac{0.7882}{10} = 0.07882$$

$$s = \sqrt{\frac{(\sum f^2) - n(\text{promedio de } f)^2}{n - 1}} = \sqrt{\frac{(0.0621) - 10(0.07882)^2}{10 - 1}} = 0.0004$$

$$CV = \frac{s}{\text{promedio de } f} \times 100 = \frac{0.0004}{0.07882} \times 100 = 0.5075 \%$$

Donde:

n = Número de diluciones

f = Factor de respuesta

s = Desviación estándar

CV = Coeficiente de variación (%)

La tabla 17 muestra el resumen del dato obtenido para la precisión del sistema y el correspondiente criterio de aceptación.

Tabla 17

Resumen del análisis de precisión del sistema

<b>Dato estadístico</b>	<b>Resultado</b>	<b>Criterio de aceptación</b>	<b>Resultado</b>
CV del factor respuesta (%)	0.51%	$\leq 2\%$	Cumple

CV= Coeficiente de variación

### 3.4.2 Validación del método

#### 3.4.2.1 Linealidad

La tabla 18 muestra las concentraciones utilizadas para la curva de calibración realizada por triplicado así como las absorbancias obtenidas de las concentraciones recuperadas como respuesta en el análisis por espectrofotometría UV-Vis a 233 nm. También se muestra el valor de absorbancia calculado a partir de la ecuación de la recta de la curva de calibración.

Tabla 18

Análisis de linealidad del método

Concentración mcg/ml (x)	Absorbancia (y)	Producto de la concentración por la absorbancia (xy)	Absorbancia calculada (yc)	Residuos de la absorbancia (y-yc)
6	0.4684	2.8104	0.4591	0.0093
6	0.4614	2.7684	0.4591	0.0023
6	0.4584	2.7504	0.4591	-0.0007
8	0.6222	4.9776	0.6203	0.0019
8	0.6247	4.9976	0.6203	0.0044
8	0.6098	4.8784	0.6203	-0.0105
10	0.7827	7.827	0.7815	0.0012
10	0.7712	7.712	0.7815	-0.0103
10	0.7666	7.666	0.7815	-0.0149
12	0.9861	11.8332	0.9427	0.0434
12	0.9306	11.1672	0.9427	-0.0121
12	0.9188	11.0256	0.9427	-0.0239
14	1.1209	15.6926	1.1039	0.017
14	1.0674	14.9436	1.1039	-0.0365
14	1.1273	15.7822	1.1039	0.0234

mcg/ml= microgramos/mililitro

A partir de los valores anteriores se calcularon los siguientes datos estadísticos:

$$n = 15$$

$$\sum y = 0.4684 + \dots + 1.1273 = 11.7165$$

$$\sum x = 6 + \dots + 14 = 150$$

$$\sum x^2 = (6)^2 + \dots + (14)^2 = 1620$$

$$\sum y^2 = (0.4684)^2 + \dots + (1.1273)^2 = 9.9359$$

$$\sum (xy) = 126.8322$$

$$r = \frac{[(n\sum xy) - (\sum x \sum y)]}{\sqrt{[(n\sum x^2) - (\sum x)^2][(n\sum y^2) - (\sum y)^2]}} = \frac{[(15 \cdot 126.8322) - (150 \cdot 11.7165)]}{\sqrt{[(15 \cdot 1620) - (150)^2][(15 \cdot 9.9359) - (11.7165)^2]}} = 0.9997$$

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n} = \frac{11.7165}{15} = 0.7811$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum (y - yc)^2}{n - 2}} = \sqrt{\frac{\sum (0.4684 - 0.4591)^2 + \dots + (1.1273 - 1.1039)^2}{15 - 2}} = 0.0054$$

Donde:

n = Número de diluciones

r = Coeficiente de correlación

S<sub>y/x</sub> = Error relativo debido a la regresión

CV = Coeficiente de variación (%)

La figura 8 muestra la gráfica que corresponde a la curva de regresión ajustada para la linealidad del método así como la ecuación de la recta y el coeficiente de regresión arrojado por el software. La tabla 19 muestra el resumen de los datos obtenidos para la linealidad del método y los correspondientes criterios de aceptación.

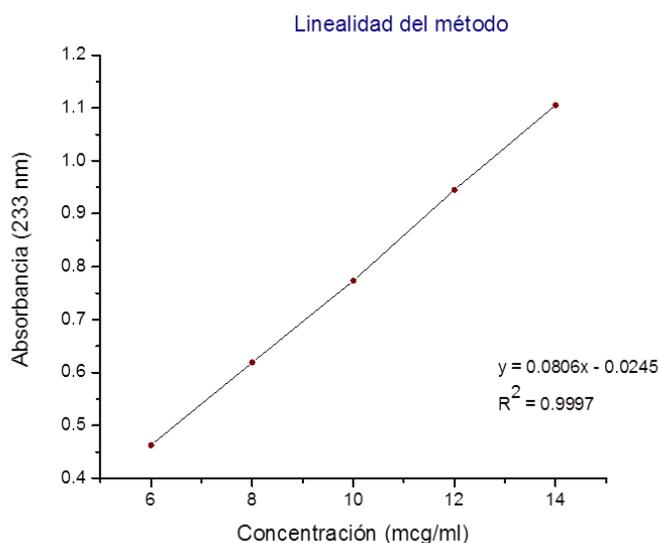


Figura 8. Curva de regresión ajustada para la linealidad del método.

Tabla 19

Resumen del análisis de linealidad del método

<b>Dato estadístico</b>	<b>Resultado</b>	<b>Criterio de aceptación</b>	<b>Resultado</b>
Coefficiente de regresión	0.9997	$\geq 0.99$	Cumple
Error relativo debido a la regresión ( $S_{y/x}$ )	0.54%	$\leq 3\%$	Cumple

3.4.2.2 Exactitud

La tabla 20 muestra las concentraciones y porcentajes de recuperación así como el promedio y la variación respecto a la cantidad nominal para cada nivel de concentración empleando los datos obtenidos a partir del análisis de linealidad del método.

Tabla 20

Análisis de exactitud del método

<b>Concentración mcg/ml (x)</b>	<b>Promedio de las absorbancias de las 3 curvas</b>	<b>Concentración recuperada mcg/ml</b>	<b>% de recuperación (r)</b>	<b>% Variación</b>
6	0.4627	6.0451	100.7513	0.7513
8	0.6189	7.9826	99.7829	0.2171
10	0.7735	9.9007	99.0074	0.9926
12	0.9451	12.0306	100.2550	0.2550
14	1.1052	14.0161	100.1152	0.1152

mcg/ml= microgramos/mililitro.

### 3.4.2.3 Precisión

3.4.2.3.1 Repetibilidad. Se calculó el coeficiente de variación global a partir del promedio y desviación estándar de los porcentajes de recuperación calculados en la determinación de la exactitud del método.

$$\sum r = 100.7513 + \dots + 100.1152 = 499.9119$$

$$\sum r^2 = (100.7513)^2 + \dots + (100.1152)^2 = 49984.0493$$

$$\text{Promedio de } r = \frac{\sum r}{n} = \frac{499.9119}{5} = 99.9824$$

$$s = \sqrt{\frac{(\sum r^2) - n(\text{promedio de } r)^2}{n - 1}} = \sqrt{\frac{(49984.0493) - 5(99.9824)^2}{5 - 1}} = 0.6468$$

$$CV = \frac{s}{\text{promedio de } r} \times 100 = \frac{0.6468}{99.9824} \times 100 = 0.6469 \%$$

Donde:

n = Número de diluciones

r = Porcentaje de recuperación

s = Desviación estándar

CV = Coeficiente de variación (%)

La tabla 21 muestra el resumen de los resultados obtenidos para la exactitud y repetibilidad del método y los correspondientes criterios de aceptación para cada punto.

Tabla 21

Resumen del análisis de exactitud y repetibilidad del método

<b>Dato estadístico</b>	<b>Resultado</b>	<b>Criterio de aceptación</b>	<b>Resultado</b>
Promedio del % de variación en cada punto	0.12% - 0.99%	$\leq 3\%$	Cumple
CV global del % de recuperación	0.65%	$\leq 3\%$	Cumple

3.4.2.3.2 Reproducibilidad. La tabla 22 muestra los resultados de las concentraciones recuperadas y los porcentajes de recuperación para los días uno y dos del análisis.

Tabla 22

Análisis de reproducibilidad

<b>Concentración (mcg/ml)</b>	<b>Absorbancia a 233 nm</b>	<b>Concentración recuperada (mcg/ml)</b>	<b>% de recuperación (r)</b>
<b>Día uno</b>			
10	0.7876	10.0757	100.7568
10	0.7864	10.0608	100.6079
10	0.8004	10.2345	102.3449
<b>Día dos</b>			
10	0.774	9.9069	99.0695
10	0.7636	9.7779	97.7792
10	0.7841	10.0322	100.3226

mcg/ml= microgramos/mililitro

$$n = 6$$

$$\sum r = 100.7568 + \dots + 100.3226 = 600.8809$$

$$\sum r^2 = (100.7513)^2 + \dots + (100.1152)^2 = 60188.5217$$

$$\text{Promedio de } r = \frac{\sum r}{n} = \frac{600.8809}{6} = 100.1468$$

$$s = \sqrt{\frac{(\sum r^2) - n(\text{promedio de } r)^2}{n - 1}} = \sqrt{\frac{(60188.5217) - 6(100.1468)^2}{6 - 1}} = 1.56$$

$$CV = \frac{s}{\text{promedio de } r} \times 100 = \frac{1.56}{100.1468} \times 100 = 1.56 \%$$

Donde:

n = Número de diluciones

r = Porcentaje de recuperación

s = Desviación estándar

CV = Coeficiente de variación (%)

La tabla 23 muestra el resumen de los resultados para el análisis de reproducibilidad.

Tabla 23

Resumen del análisis de reproducibilidad

Dato estadístico	Resultado	Criterio de aceptación	Resultado
CV global del % de recuperación	1.56%	$\leq 3\%$	Cumple

#### 3.4.2.4 Selectividad

La figura 9 muestra los espectros de absorción UV-Vis del barrido a una longitud de onda de 200 a 800 nm de la solución de referencia y la solución problema.

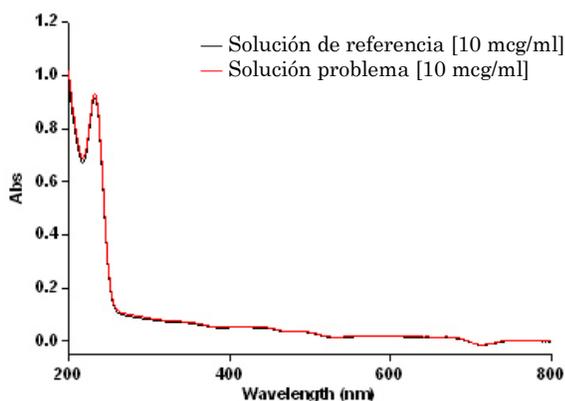


Figura 9. Espectros de absorción de la solución de referencia y la solución problema.

### 3.4.2.5 Influencia del filtro

La tabla 24 muestra los resultados del análisis de influencia del filtro en seis soluciones de concentración conocida, filtrada y sin filtrar, así como los % de recuperación en cada punto y la diferencia entre el % de recuperación de las soluciones sin filtrar (100% de recuperación) y las soluciones filtradas.

Tabla 24

#### Análisis de la influencia del filtro

Concentración (mcg/ml)	Absorbancia 233 nm		% Recuperado	Promedio del % recuperado	Diferencia con el 100%	Promedio de las diferencias
	Solución sin filtrar	Solución filtrada				
10	0.7792	0.7715	99.01	98.325	0.99	1.68 %
	0.7901	0.7745	98.02		1.98	
	0.7891	0.7746	98.16		1.84	
	0.7887	0.7759	98.38		1.62	
	0.7873	0.7622	96.81		3.19	
	0.7854	0.782	99.57		0.43	

### **3.4.3 Resumen de la validación del método analítico**

La tabla 25 muestra el resumen de los resultados obtenidos en todos los análisis de validación del sistema y método analítico así como los criterios de aceptación correspondientes para cada parámetro.

Tabla 25

Resumen de los resultados de validación

<b><u>Validación del sistema</u></b>				
	<b>Dato estadístico</b>	<b>Resultado</b>	<b>Criterio de aceptación</b>	<b>Resultado</b>
Linealidad	Coeficiente de regresión ( $r^2$ )	0.9998	$\geq 0.99$	Cumple
	Error relativo debido a la regresión ( $S_{y/x}$ )	0.41%	$\leq 2\%$	Cumple
	Coeficiente de variación (%)	0.53%	$\leq 2\%$	Cumple
Precisión	CV del factor respuesta (%)	0.51%	$\leq 2\%$	Cumple
<b><u>Validación del método</u></b>				
	<b>Dato estadístico</b>	<b>Resultado</b>	<b>Criterio de aceptación</b>	<b>Resultado</b>
Linealidad	Coeficiente de regresión	0.9997	$\geq 0.99$	Cumple
	Error relativo debido a la regresión ( $S_{y/x}$ )	0.54%	$\leq 3\%$	Cumple
Exactitud	Promedio del % de variación en cada punto	< 3% (0.12% - 0.99%)	$\leq 3\%$	Cumple
Precisión (Repetibilidad)	CV global del % de recuperación	0.65%	$\leq 3\%$	Cumple
Precisión (Reproducibilidad)	CV global del % de recuperación	1.56%	$\leq 3\%$	Cumple
Selectividad	No se presentan interferencias		No debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud	Cumple
Influencia del filtro	Diferencia entre el promedio del % de recuperación de las soluciones filtradas y sin filtrar	1.68%	$\leq 2\%$	Cumple

### 3.5 Análisis farmacéutico del medicamento de referencia

Se realizó la evaluación correspondiente al medicamento de referencia Dabex XR<sup>®</sup> comprimidos de liberación prolongada de 500 mg de hidrocloreuro de metformina. Dichos resultados se muestran en la tabla 26.

Tabla 26

Pruebas para el medicamento de referencia

<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Peso (mg) (prom±DS)	1043.65 ± 7
Dureza (kp) (prom±DS)	15.35 ± 1.08
Espesor (cm) (prom±DS)	0.6 ±0
Friabilidad (%)	0.73
Ensayo de contenido (% de ME)	103.5
Tiempo de retardo de flotación (s ± DS)	No flotó
Tiempo total de flotación (horas ± DS)	No flotó

Prom±DS= promedio ± desviación estándar; kp= kilopounds; cm= centímetro; ME= metformina; s= segundos.

En la tabla 27 y figura 10 se muestran los resultados de la prueba de hinchamiento para el medicamento de referencia.

Tabla 27

Porcentaje de hinchamiento del medicamento de referencia

Hora	1	2	3	4	5
% Hinchamiento	61.96	88.01	106.21	114.47	131.85

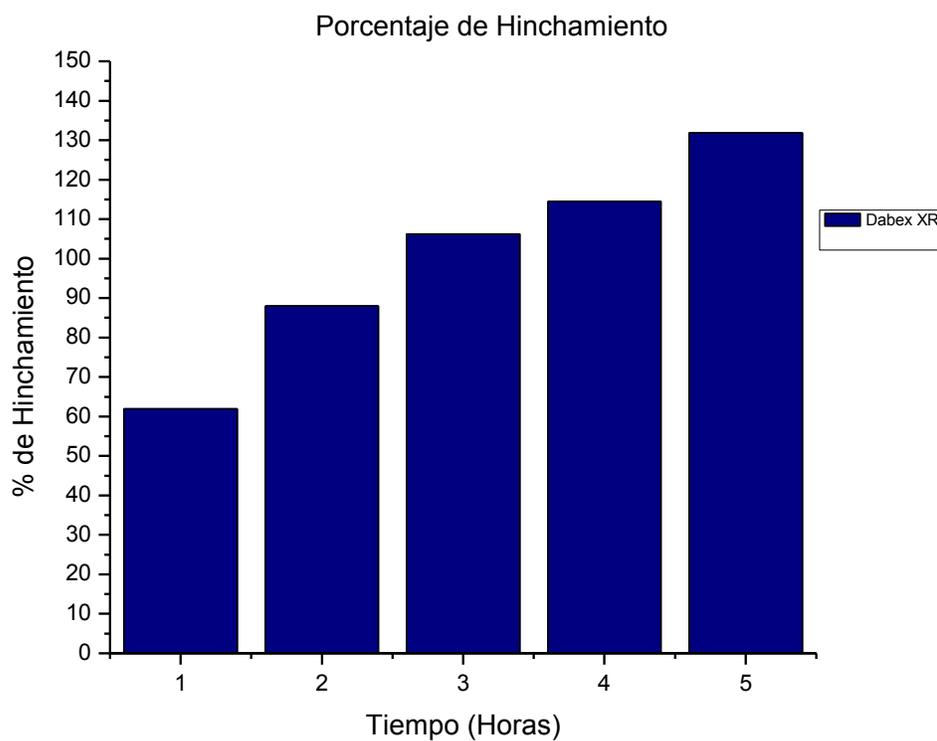


Figura 10. Análisis de hinchamiento de Dabex XR®

La tabla 28 y la figura 11 muestran los resultados del perfil de disolución del medicamento de referencia y la figura 12 muestra la comparación del perfil de disolución de la formulación seleccionada F8 y el medicamento de referencia Dabex XR®, respectivamente.

Tabla 28

Análisis del perfil de disolución del medicamento de referencia

	Porcentaje del fármaco liberado
Hora	Dabex XR ®
1	24.83
2	36.95
3	48.24
4	52.99
5	60.21
6	66.26
7	70.85
8	74.24
9	79.9
10	81.44
11	83.02
12	84.88
13	85.78

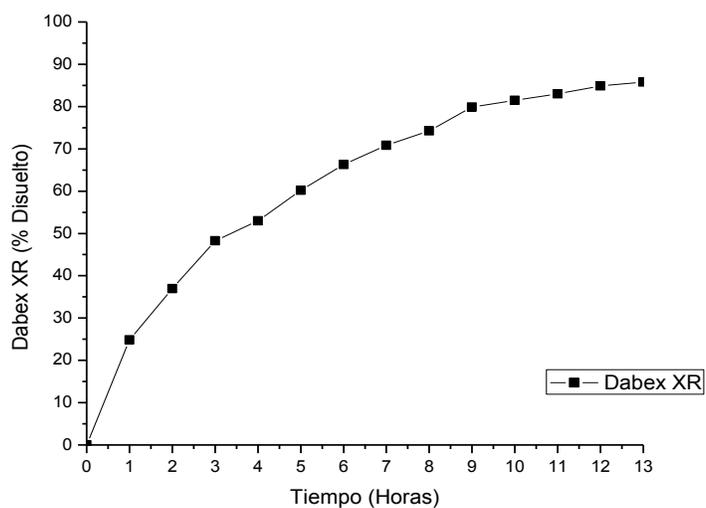


Figura 11. Perfil de disolución de Dabex XR®.

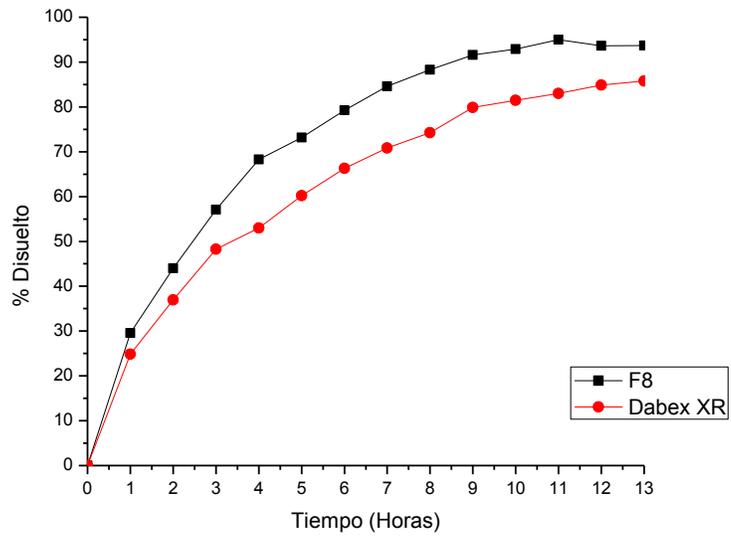


Figura 12. Comparación del perfil de disolución de F8 y Dabex XR®.

## CAPÍTULO 4

### DISCUSIÓN DE RESULTADOS

#### 4.1 Análisis de materia prima

Las pruebas de compatibilidad fármaco-excipientes representan una fase importante en la etapa de preformulación para el desarrollo de todas las formas de dosificación y son de suma importancia ya que aunque los excipientes son farmacológicamente inertes, estos pueden interaccionar con el principio activo dentro de la misma. Interacciones físicas y químicas entre los fármacos y excipientes puede afectar la naturaleza química, estabilidad y biodisponibilidad del fármaco, consecuentemente, su seguridad y eficacia terapéutica (*Chadha et al., 2013; Tita et al., 2013*).

Existen técnicas muy sensibles y específicas para evaluar la compatibilidad farmacéutica como son los métodos térmicos: análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC), estas son técnicas rápidas para evaluar interacciones fármaco-excipientes a través de la aparición o desaparición de los efectos endo o exotérmicos y/o variaciones en los valores de entalpía (*Tita, 2013*). Diversos autores se basan en otras técnicas para demostrar la compatibilidad, por ejemplo,

utilizando técnicas de FTIR y estas pruebas se hacen mediante la comparación de los espectros IR del fármaco puro y las mezclas binarias 1:1 fármaco-excipiente (Tita, 2013).

El estudio de compatibilidad fármaco-excipientes fue realizado inicialmente mediante la técnica de FTIR-ATR en el cual se obtuvo el espectro de infrarrojo de las mezclas binarias (1:1) entre metformina y cada uno de los excipientes. Las bandas características de metformina a  $3369\text{ cm}^{-1}$ ,  $3292\text{ cm}^{-1}$ ,  $3150\text{ cm}^{-1}$ ,  $1623\text{ cm}^{-1}$ ,  $1563\text{ cm}^{-1}$  y  $1062\text{ cm}^{-1}$  responsable de la vibración del enlace N-H de estiramiento de la amina primaria alifática y la amina secundaria alifática, así como del enlace N-H de flexión de la amina secundaria alifática, de la amina primaria alifática y del enlace C-N de estiramiento de la amina primaria, respectivamente, confirman la habilidad de metformina para permanecer inalterada en presencia de los excipientes. Por lo tanto, metformina es compatible con todos los excipientes utilizados en las formulaciones.

Sin embargo, como se puede observar en los espectros, existe una disminución en la intensidad de las bandas características de metformina en las mezclas binarias con talco y estearato de magnesio. Tales observaciones fueron también descritas en la literatura para mezclas de dichos excipientes con ketoprofeno y ácido acetilsalicílico utilizando como técnicas analíticas TGA y DSC, y como herramientas complementarias FT-IR, difracción de rayos X y microscopía electrónica de barrido, en donde los autores reportan la aparición de un pico endotérmico en el punto de fusión en mezclas binarias de ketoprofeno con estearato de magnesio y talco, la cual atribuyen al pico de deshidratación del excipiente, también se menciona que la interacción observada se

atribuye a que el estearato de magnesio es una mezcla de sales de magnesio de diferentes ácidos grasos principalmente ácido esteárico y ácido palmítico, los cuales proporcionan un pico endotérmico en sus puntos de fusión, indicando así la presencia de interacción (*Tita, 2011; Tita, 2013*).

## 4.2 Formulación

Se realizaron nueve formulaciones conteniendo 500 mg de hidrocloreto de metformina, y un peso total de las tabletas de 800 mg.

La compresión directa es, por lo general, el método de primera elección para la elaboración de comprimidos debido a que posee como ventajas su bajo costo de producción y solo requiere dos pasos: la mezcla del polvo y el tableado. Este método solo puede utilizarse con fármacos relativamente solubles que puedan procesarse como partículas groseras o para fármacos relativamente potentes que se encuentren en algunos miligramos en cada comprimido (*Alderborn, 2013*).

Las formulaciones desarrolladas contenían como principio activo metformina el cual presenta poca fluidez y constituye el 62.5% de la formulación; al elaborar las tabletas por compresión directa no se logró obtener la dureza mínima necesaria según la literatura la cual reporta que debe ser  $> 4 \text{ kg/cm}^2$  (*Rudnic y Shwartz, 2005; USP 37 NF 32, 2014*).

Es por ello que se optó por realizar las tabletas por granulación húmeda; tal metodología permite formar estructuras con múltiples partículas que se conocen como gránulos, los cuales mejoran la fluidez del polvo y logran la compactación adecuada (Alderborn, 2013).

Los excipientes fueron utilizados en las formulaciones ya que tienen diferentes funciones como:

- Bicarbonato de sodio: agente efervescente
- Talco: agente deslizante
- Estearato de magnesio: agente antiadherente
- Celulosa microcristalina: agente diluyente (Rowe, 2009; Alderborn, 2013).

Las concentraciones de los excipientes y polímeros fueron seleccionadas de acuerdo a revisión de literatura científica y al “Handbook of Pharmaceutical Excipients” (Rowe *et al.*, 2009).

### 4.3 Evaluación de los comprimidos

Se realizó la evaluación farmacotécnica para asegurar los atributos de calidad del producto; tales datos son de gran utilidad para poder decidir si se aprueba o rechaza el lote; para ello se evaluaron características de espesor, dureza, variación de peso, uniformidad de dosis, friabilidad y uniformidad de contenido.

Todos los lotes se obtuvieron con valores de variación de espesor de 0%, y para variación de peso de 0.35% - 1.11%; siendo el valor máximo permisible para ambos parámetros  $\pm 5\%$ , lo cual significa una reproducción de lotes y esto es de suma importancia para asegurarse de que cada lote de producción pueda envasarse con determinada cantidad de comprimidos y para el recuento con equipos de llenado (*Rudnic y Shwartz, 2005*).

La dureza de todos los lotes se encontró en el rango de 10-12 kg/cm<sup>2</sup>, considerándose un valor aceptable ya que aunque no existe un valor de referencia farmacopeico como tal, la literatura reporta que un valor mayor a 4 kg/cm<sup>2</sup> proporciona una buena fuerza de ruptura durante la manipulación (*Rudnic y Shwartz, 2005; USP 37 NF 32, 2014*).

La friabilidad fue  $< 1\%$  en todas las formulaciones, por lo cual se cumple con las especificaciones de aceptación. La importancia de este parámetro es que las tabletas son capaces de soportar tensiones mecánicas y son resistentes a la abrasión durante el envase, manipulación y transporte (*Rudnic y Shwartz, 2005; USP 37 NF 32, 2014*).

Todas las formulaciones estuvieron dentro del rango de contenido de principio activo para tabletas de metformina según la FEUM (95%-105%), asegurándose la uniformidad de dosis, lo cual es de suma importancia para garantizar que la concentración indicada del fármaco está presente en la formulación.

De acuerdo a los resultados obtenidos, todas las formulaciones fueron satisfactorias en el control de calidad (*Rudnic y Shwarts, 2005; FEUM, 2011; USP 37 NF 32, 2014*).

Se llevó a cabo la evaluación de las características exclusivas para comprimidos gastroflotantes: hinchamiento y capacidad flotante.

En todas las formulaciones, excepto en la F9, se observó un aumento en el hinchamiento conforme pasa el tiempo; de igual manera, al aumentar la concentración del polímero se observó un incremento en el porcentaje de hinchamiento; este comportamiento es debido a que el polímero absorbe agua de manera gradual por su naturaleza hidrofílica formando una barrera de gel que progresivamente se disuelve o dispersa permitiendo la liberación lenta y prolongada del principio activo (*Ankit, 2013; Koteswara, 2014*). El hinchamiento de F9 no se pudo registrar debido a que la tableta se desintegró al entrar en contacto con el fluido gástrico simulado, tal comportamiento se atribuye a la insuficiente cantidad y naturaleza del polímero para poder mantener la integridad de la tableta; tales datos concuerdan con otros autores quienes reportan que la incorporación de carbopol tiene un efecto negativo en la flotación y se puede deber a la isoterma de humedad de carbopol donde se muestra que este polímero presenta una

absorción de humedad mucho mayor comparada con otros polímeros (*Li et al., 2003; Pare et al., 2008; Zahaby et al., 2014*).

Todas las formulaciones contenían 7% de bicarbonato de sodio como agente generador de gas que al entrar en contacto con el fluido gástrico simulado (HCl 0.1 N) produjo CO<sub>2</sub>, tales burbujas de gas quedan atrapadas en la capa de gel, permitiendo que la densidad de las tabletas disminuya por debajo del valor de densidad del fluido gástrico, el cual tiene un valor de 1.0 g/cm<sup>3</sup> (*Goyal, 2011*) produciendo de esta manera la flotación. Todas las formulaciones excepto F9, presentaron un tiempo total de flotación >13 h. Se observó un menor tiempo de retardo de flotación en la formulación F1, esto se atribuye a que tal formulación presenta una menor proporción del polímero HPMC K4M, el cual es de baja viscosidad (*Ankit, 2013; Koteswara, 2014*).

Los resultados de los perfiles de disolución muestran un comportamiento bifásico, es decir, una liberación inicial del fármaco, lo cual se debe a la liberación del principio activo que se encuentra en la superficie de la tableta, posteriormente, se observa una liberación lenta y prolongada de la metformina hasta llegar a una liberación máxima dependiendo de cada formulación, lo cual se debe a que el fármaco queda atrapado en la barrera de gel generada por el polímero; en donde la metformina por ser altamente hidrofílica, se libera de la tableta mediante difusión a través de la capa de gel (*Goyal, 2011; Ankit, 2014*). Se observa que la formulación F4 libera menor cantidad de metformina, lo cual se puede deber a que esta formulación contiene la mayor concentración del polímero de mayor viscosidad y produce una mayor retención del fármaco dentro de la red polimérica. La combinación de HPMC K4M y HPMC K15M

con goma xantana muestra mejores perfiles de disolución *in vitro* (liberando el 88% y 94% respectivamente a las 13 horas) que la formulación conteniendo únicamente goma xantana, la cual libera el 82% en 13 horas. La formulación F8 muestra los mejores resultados al liberar el principio activo de manera lenta y prolongada hasta lograr un máximo de liberación de 94% a las 13 horas, estos resultados son mejores incluso comparándolos con el medicamento de referencia DABEX XR, debido a que este último libera el 86% a las 13 horas. Una menor absorción de agua impacta en el hinchamiento del polímero y esto afecta la capa de gel generada alrededor del núcleo del comprimido, y por lo tanto, se da lugar al cambio en la liberación del fármaco (Yin, 2013).

Tal comportamiento bifásico no se observó para F9, la cual se desintegró y liberó la totalidad del fármaco al entrar en contacto con el fluido gástrico simulado.

Comparando los resultados de F8 con los resultados de Ankit y cols. quienes obtuvieron su mejor formulación la cual libera el 97% de metformina a las 12 horas, cuyos resultados fueron alentadores, sin embargo, ellos obtuvieron las tabletas con una dureza de  $3.2 \text{ kg/cm}^2$  y un valor de friabilidad de 1.4%, y la formulación obtenida en la presente investigación presentan una dureza de  $10 \text{ kg/cm}^2$  (mayor a la obtenida por Ankit y cols.) y un valor de friabilidad de 0.8%; por tanto, se puede demostrar tal y como se menciona en la literatura, que el valor de dureza tiene una influencia en la liberación del fármaco, observando una menor liberación del principio activo cuando la dureza de las tabletas es mayor (Ankit, 2014).

#### **4.4 Validación del método analítico**

La validación del método analítico para la cuantificación de metformina durante la prueba de valoración del principio activo se llevó a cabo en un rango de concentración de 6 a 14 mcg/ml de principio activo. Los resultados obtenidos durante la validación demostraron linealidad y precisión para validar el sistema, y para validar el método se demostró linealidad, repetibilidad, reproducibilidad, exactitud, selectividad y la no influencia del filtro, cumpliendo así con los requisitos establecidos en la NOM-177-SSA1-2013.

#### **4.5 Análisis farmacéutico del medicamento de referencia**

El análisis del medicamento de referencia mostró tabletas con elevada dureza y muy poca pérdida de peso durante el ensayo de friabilidad. Durante el perfil de disolución, dichos comprimidos conservaron su integridad durante todo el análisis, mostrando gran hinchamiento y sin capacidad para flotar, por lo que dicha formulación utiliza una tecnología diferente a la gastroflotación para lograr liberar el principio activo de manera prolongada, por ejemplo, se puede tratar de un sistema matricial de tipo hidrofílico.

Las tabletas de referencia liberaron el 86% de metformina a las 13 horas, comparadas con la formulación F8 la cual muestra mejores resultados al liberar el principio activo de manera lenta y controlada hasta lograr un máximo de liberación de 94% a las 13 horas.

## **CAPÍTULO 5**

### **CONCLUSIONES**

En el presente trabajo de investigación se realizó el estudio de preformulación mediante un análisis por FTIR-ATR del principio activo metformina y de las mezclas binarias fármaco:excipiente, tales resultados mostraron buena compatibilidad entre metformina y los excipientes; evitando así afectar la seguridad y eficacia terapéutica.

Se elaboraron tabletas gastroflotantes utilizando hidrocloreuro de metformina como principio activo y empleando cuatro polímeros hidrofílicos en diferentes proporciones logrando prolongar la liberación del fármaco.

Se estandarizó la técnica de granulación húmeda y los procedimientos de evaluación para las tabletas gastroflotantes de hidrocloreuro de metformina.

Las tabletas fueron evaluadas de acuerdo a las pruebas farmacotécnicas y farmacopeicas como criterios de calidad para la aceptación o rechazo de los lotes; y de acuerdo a las pruebas de hinchamiento y flotación para evaluar su capacidad gastroflotante.

Se validó el método analítico para la cuantificación de metformina en el análisis de valoración de principio activo, obteniéndose resultados que cumplen con los criterios de aceptación establecidos en la norma oficial mexicana NOM-177-SSA1-2013.

Utilizando la granulación húmeda como técnica de manufactura se elaboraron tabletas gastroflotantes de hidrocloreuro de metformina y utilizando una combinación de los polímeros goma xantana y HPMC K15M se obtuvieron tabletas con un comportamiento exitoso mostrando un tiempo de retardo de flotación corto, un tiempo total de flotación mayor a 12 horas y una liberación prolongada adecuada del principio activo por más de 12 horas, estos resultados son mejores comparados con las tabletas de liberación prolongada de metformina actualmente comercializadas en México; las cuales liberan menor porcentaje de metformina durante el perfil de disolución.

## CAPÍTULO 6

### REFERENCIAS

- Alderborn, G. Tablets and compaction. En: Aulton, M.E., editor. *Pharmaceutics the science of dosage form design*. 3<sup>rd</sup> edition. Ed. Churchill Livingstone. (2013).
- Ansel, H.C., Popovich, N. y Ansel, L.V. *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. 9<sup>th</sup> edition. Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins. USA. (2011).
- Ananthakumar, R., Raja, N., Mohan, P. y Ruckmani, K. Design and evaluation of intragastric buoyant tablets of metformin hydrochloride. *J Pharm Pharm Sci*. 5:3, 479-484. (2013).
- Ankit, A., Govind, R., Raju, S., Mithilesh y Dev, J. Gastroretentive system of metformin: An approach to enhance its oral bioavailability. *Int J Res Pharm Sci*, 3:2, 59-75. (2013).
- Bardonnet, P.L., Faivre, V., Pugh, W.J., Piffaretti, J.C. y Falson, F. Gastroretentive dosage forms: overview and special case of *Helicobacter pylory*. *J Control Release*. 111:1-18. (2006).

- Chadha, R. y Bhandari, S. Drug-excipient compatibility screening-role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. *J Pharmaceut Biomed.* (2013).
- Chen, R.N., Ho, H.O., Yu, C.Y. y Sheu, M.T. Development of swelling/floating gastroretentive drug delivery system based on a combination of hydroxyethyl cellulose and sodium carboxymethyl cellulose for losartan and its clinical relevance in healthy volunteers with CYP2C9 polymorphism. *Eur J Pharm Sci.* 39: 82-89. (2010).
- Chen, Y.C., Ho, H.O., Chiu, C.C., Sheu, M.T. Development and characterization of a gastroretentive dosage form composed of chitosan and hydroxyethyl cellulose for alendronate. *Drug Des Devel Ther.* 8: 67-78. (2014).
- Dana, J., Fuller, A., Goldman, P., Golembiewski, A., Gonzales, P., Fisher, J. y Snoke, J. Drug information handbook with international trade names index. 22<sup>nd</sup> edition. Lexicomp. USA. (2013).
- Diabetes UK, [www.diabetes.org.uk](http://www.diabetes.org.uk) (Último acceso 29 de junio de 2015).
- Ding, X., Alaní, A.W.G. y Robinson, J.R. Extended release and targeted drug delivery systems. In: Troy, D., editor. Remington: The science and practice of pharmacy. 21<sup>st</sup> edition. Lippincott Williams and Wilkins. USA. (2005).
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10<sup>a</sup> edición. Secretaria de Salud. México, D.F. (2011).

Galindo, M., Carrillo, L., Cortázar, F., Aisa, A., Rodríguez, F. y Díaz, E. Inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus: el control glucémico a través de la glucosuria. *Med Int Mex.* 29: 399-403. (2013).

Goyal, M., Prajapati, R., Kumar, K.P. y Mehta, S.C. Floating drug delivery system. *J Curr Pharm R.* 5:1. 7-18. (2011).

Hoffman, A., Stepensky, D., Lavy, E., Eyal, S., Klausner, E. y Friedman, M. Pharmacokinetic and pharmacodynamics aspects of gastroretentive dosage forms. *Int J Pharm.* 277: 141-153. (2004).

INEGI. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. México. <http://www.inegi.org.mx/>. (Último acceso: 12 de Septiembre de 2015).

International Diabetes Federation <http://www.idf.org> (Último acceso: 12 de septiembre de 2015).

Jagdale, S., Agaveckar, A., Pandya, S., Kunchekar, S. y Chabukswar, A. Formulation and evaluation of gastroretentive drug delivery system of propranolol hydrochloride. *Pharm Sci Tech.* 10:3. (2009).

Jiménez, R., Zia, H. y Rhodes, T. Design and testing in vitro of a bioadhesive and floating drug delivery system for oral application. *Int J Pharm.* 105: 65-70. (1994).

Koteswara, R., Rajya, L. Design, development and evaluation of clopidogrel bisulfate floating tablets. *Int J Pharm Inv.* 4:1. 19-26. (2014).

Li, S., Lin, S., Daggy, B., Mirchandani, H. y Chien, Y.W. Effect of HPMC and Carbopol on the release and floating properties of gastric floating drug delivery system using factorial design. *Int J Pharm.* 253:1. 13-22. (2003).

Nanjwade, B., Mhase, S. y Manvi, F. Formulation of extended-release metformin hydrochloride matrix tablets. *Trop J Pharm Res.* 10:4. 375-383. (2011).

Nolte, M.S. Hormonas pancreáticas y fármacos antidiabéticos. In: Katzung, B.G., Masters, S. y Trevor, A., editors. *Farmacología básica y clínica.* 12ª edición. McGraw-Hill. USA. (2013).

NOM-177-SSA1-2013. [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=531483](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=531483) (Último acceso: 12 de septiembre de 2015).

OMS. Organización Mundial de la Salud. México. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> (Último acceso: 12 de Septiembre de 2015).

Prajapati, S.T., Patel, L.D. y Patel, C.N. Polymers for floating drug delivery system. *Sys Rev Pharm,* 2:1, 1-6. (2011).

- Rathbone, M., Hadgraft, J., Roberts, M. y Lane, M. Modified-release drug delivery technology. 2<sup>nd</sup> edition. Editorial Informa Healthcare. USA. (2008).
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. y Quin, M.E., editors. Handbook of pharmaceutical excipients. 6<sup>th</sup> edition. Pharmaceutical press. (2009).
- Ruchalski, C. y Mancano, M. Hormones and hormone antagonists. In: Troy, D., editor. Remington: the science and practice of pharmacy. 21<sup>st</sup> edition. Lippincott Williams and Wilkins. USA. (2005).
- Rudnic, E.M. y Shwartz, J.D. Oral solid dosage forms. In: Troy, D., editor. Remington: the science and practice of pharmacy. 21<sup>st</sup> edition. Lippincott Williams and Wilkins. USA. (2005).
- Sauzet, C., Claeys, M., Nicolas, M., Kister, J., Piccerelle, P. y Prinderre, P. An innovative floating gastro retentive dosage system: formulation and in vitro evaluation. *Int J Pharm.* 378: 23-29. (2009).
- Streubel, A., Siepmann, J. y Bodmeier, R. (2006). Drug delivery to the upper small intestine window using gastroretentive technologies. *Curr Opin Pharmacol.* 6: 501-508. (2006).
- Sunghongjeen, S., Sriamornsak, P. y Puttipipatkachorn, S. Design and evaluation of floating multi-layer coated tablets based on gas formation. *Eur J Pharm Biopharm.* 69: 255–263. (2008).

Sweetman, S.C. ed. Martindale the complete drug reference. 35<sup>th</sup> edition. Pharmaceutical press. (2007).

Tadros, M. Controlled-release effervescent floating matrix tablets of ciprofloxacin hydrochloride: Development, optimization and *in vitro*–*in vivo* evaluation in healthy human volunteers. *Eur J Pharm Biopharm.* 74:332-339. (2010).

Tita, B., Fulias, A., Bandur, G., Marian, E. y Tita, D. Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. *J Pharmaceut Biomed.* 56:221-227. (2011).

Tita, D., Jurca, T., Fulias, A., Marian, E. y Tita, B. Compatibility study of the acetylsalicylic acid with different solid dosage forms excipients. *J Therm Anal Calorim.* 112:407-419. (2013).

Triplitt, C.L., Repas, T. y Alvarez, C.A. Diabetes mellitus. En: Dipiro, J., Talbert, R., Yee, G., Matzke, G., Wells, B. y Posey, L., editor. *Pharmacotherapy a pathophysiologic approach.* 9<sup>th</sup> edition. Mc Graw Hill. USA. (2014).

USP 37 NF 32. The United States Pharmacopeia convention. (2014).

Wang, D., Jonker, J., Kato, Y., Kusuhara, H., Schinkel, A. y Sugiyama, Y. Involvement of organic cation transporter 1 in hepatic and intestinal distribution of metformin. *J Pharmacol Exp Ther.* 302:512-515. (2002).

Yin, L., Qin, C., Chen, K., Zhu, C., Cao, H., Zhou, J., He, W. y Qhang, Z. Gastro floating tablets of cephalexin: Preparation and *in vitro/in vivo* evaluation. *Int J Pharm.* 452: 241–248. (2013).

## RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Diana Marcela Romero Guerra

Candidata para el Grado de

Maestría en Ciencias con Orientación en Farmacia

Tesis: DESARROLLO Y EVALUACIÓN *IN VITRO* DE UN SISTEMA  
INTRAGÁSTRICO FLOTANTE DE HIDROCLORURO DE METFORMINA

Campo de estudio: Desarrollo de tecnología farmacéutica

Biografía: Nacida en Monclova, Coahuila el 1 de Junio de 1990, hija de Miguel Romero  
López y María Asunción Guerra Ávila.

Educación: Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido  
Químico Farmacéutico Biólogo en 2014 con mención honorífica, segundo lugar en  
la generación.

Experiencia Profesional: Investigación en el Departamento de Biofarmacia de la  
Facultad de Ciencias Químicas, UANL de 2014 a 2015. Practicante en el  
departamento de Farmacia Clínica en el Hospital Ginequito en 2013. Practicante  
en el laboratorio de Biofarmacia, UANL en 2012.