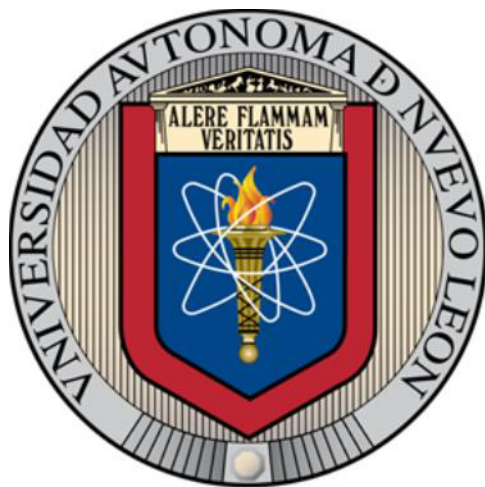


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**FORMULACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE UN SISTEMA DE LIBERACIÓN
GASTROFLOTANTE DE TABLETAS CLORHIDRATO DE METFORMINA
BASADO EN EFERVESCENCIA E HINCHAMIENTO**

POR

KARLA JOSEFINA SANTAMARÍA LÓPEZ

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

AGOSTO, 2018

FORMULACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE UN SISTEMA DE LIBERACIÓN
GASTROFLOTANTE DE TABLETAS CLORHIDRATO DE METFORMINA
BASADO EN EFERVESCENCIA E HINCHAMIENTO

Aprobación de la Tesis

DRA. SANDRA LETICIA GRACIA VÁSQUEZ
Presidente

DRA. PATRICIA CRISTINA ESQUIVEL FERRIÑO
Secretaria

DRA. PATRICIA GONZÁLEZ BARRANCO
Vocal

DRA. MA. ARACELI HERNÁNDEZ RAMÍREZ
Sub-Directora de Posgrado

FORMULACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE UN SISTEMA DE
LIBERACIÓN GASTROFLOTANTE DE TABLETAS CLORHIDRATO DE
METFORMINA BASADO EN EFERVESCENCIA E HINCHAMIENTO

Revisión de la Tesis

DRA. SANDRA LETICIA GRACIA VÁSQUEZ
Directora

DRA. YOLANDA ARACELI GRACIA VÁSQUEZ
Co-Directora Interna

DRA. ANA ISABEL TORRES SUÁREZ
Co- Directora Externa

DRA. PATRICIA CRISTINA ESQUIVEL FERRIÑO
Comité tutorial

DRA. PATRICIA GONZÁLEZ BARRANCO
Comité tutorial

DRA. MYRNA LAURA YEVERINO GUTIÉRREZ
Comité tutorial

RESUMEN

Karla Josefina Santamaría López
Universidad Autónoma de Nuevo León
Facultad de Ciencias Químicas

Título de estudio: Formulación y caracterización de un sistema de liberación gastroflotante de tabletas de clorhidrato de metformina basado en efervescencia e hinchamiento.

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: Debido a la alta incidencia de diabetes mellitus (DM) en el mundo y a la importancia de la metformina (MET) como tratamiento de primera línea para la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es que continuamente se trabaja en el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas para mejorar los tratamientos ya existentes para este padecimiento. Los sistemas de gastroflotación son los más empleados para liberación prolongada de diversos fármacos. La ventaja de estos sistemas es el tiempo prolongado de residencia gástrica y la liberación gradual del fármaco, propiciando así la absorción en la parte superior del intestino delgado, tal es el caso de la metformina. El objetivo del presente estudio fue desarrollar formulaciones gastroflotantes de MET las cuales fueran capaces de flotar en fluido gástrico simulado y liberar el activo por al menos 10 horas. Para la evaluación de estos sistemas, primero se realizaron pruebas de compatibilidad entre excipientes y principio activo mediante la técnica de FTIR-ATR. Posteriormente se obtuvieron ocho formulaciones mediante el método de granulación por vía húmeda y se realizó su evaluación farmacotécnica, farmacopeica y características de flotación; además de la validación del método analítico utilizado para la cuantificación de MET con base en los requisitos establecidos en la NOM-177-SSA1-2013.

Contribuciones y conclusiones: Se elaboraron comprimidos gastroflotantes de MET con matrices poliméricas hidrofílicas, obtenidos mediante granulación por vía húmeda. Dos formulaciones cumplieron con las evaluaciones farmacotécnica, farmacopeica y características de flotación. Las formulaciones exitosas contenían una mezcla de goma karaya al 16.2% y hidroxipropil metilcelulosa K15M de 6.2%, mientras que la otra formulación contenía 12% de goma karaya y 12% de hidroxipropil metilcelulosa K15M. Estos sistemas formulados presentaron un tiempo total de flotación mayor a 24 horas con tiempos de retardo de flotación menores a un minuto, con liberación del 88 y 93% respectivamente en 12 horas.

FIRMA DEL DIRECTOR DE TESIS

Dra. Sandra L. Gracia Vásquez

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por el amor que recibo cada día, por la paciencia, comprensión, y por el apoyo infinito en cada decisión que tomo. Por que gracias a ustedes todo lo puedo y por ustedes todo lo soy. Gracias por creer en mis sueños, soñarlos conmigo y hacerlos realidad juntos.

A las Doctoras Sandra y Yolanda Gracia por cada uno de sus detalles y momentos de dedicación para la supervisión y dirección del proyecto realizado, pero sobre todo por el apoyo, la confianza depositada en mí y por cada una de las enseñanzas que me han hecho mejor persona.

A la Doctora Ana Isabel Torres por su codirección en este proyecto y por brindarme la oportunidad de trabajar en el laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, durante la estancia de investigación realizada. Gracias a los compañeros del laboratorio Anais, Rebe, Juan, Loli, y Raquel por recibirme de manera cálida, por su paciencia y por cada una de sus enseñanzas.

Mis agradecimientos para cada uno de los miembros que conformaron mi comité tutorial: Dra. Patricia Esquivel, Dra. Patricia González y Dra. Myrna Yeverino, por cada una de sus observaciones, aportaciones y sugerencias para la mejora de este proyecto, por su motivación para prepararme mejor cada vez y por sus enseñanzas.

A cada uno de los niños de la Farmacia Universitaria que prestaron sus manos y buenas intenciones para el desarrollo del proyecto: Karen, Jahazy, Meli, Irasema y Marco.

Gracias a mis compañeros Tere, Mariana, Lalo y Felipe por la excelente compañía, por sus enseñanzas en todo lo que llegaba a necesitar y por su valiosa amistad.

A mis amigos: Yvette, Alejandro, David, Jesús, Efrén, Juan Carlos, Alfonso y Luis Felipe por cada una de sus palabras de aliento, motivación, por creer en mí, por su apoyo, por brindarme su amistad y por todos los buenos momentos que hemos compartido.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por los recursos económicos otorgados como beca de manutención durante la duración del programa de maestría. Gracias a la Facultad de Ciencias Químicas aceptarme en el programa de Maestría en Ciencias con orientación en Farmacia.

DEDICATORIA

Porque mi esfuerzo es su esfuerzo también
para mis papás que me creen capaz de todo y me apoyan siempre
para mis hermanas y hermano por acompañarme en cada decisión
y para mis cuatro sobrinos que me alegran la vida.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Diabetes mellitus	1
1.1.1 Tipos de diabetes mellitus	3
1.1.1.1 Diabetes mellitus tipo 1 (DMT1)	4
1.1.1.2 Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)	4
1.1.1.3 Diabetes mellitus gestacional (DG).....	4
1.1.1.4 Diabetes mellitus tipo 4 (DMT4)	5
1.1.2 Tratamiento farmacológico para DMT2.....	5
1.1.2.1 Biguanidas	6
1.1.2.2 Sulfonilureas.....	7
1.1.2.3 Meglitinidas o glinidas	8
1.1.2.4 Inhibidores de la α - glucosidasa	9
1.1.2.5 Tiazolidinedionas	9
1.1.2.6 Análogos de la amilina	10
1.1.2.7 Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)	10
1.1.2.8 Inhibidores del cotransportador tipo 2 de glucosa y sodio	11
1.2 Metformina.....	12
1.3 Formas farmacéuticas de liberación modificada.....	15
1.4 Sistemas de gastrorretención.....	17
1.4.1 Fármacos candidatos para ser desarrollados como de sistemas de gastrorretención.....	19
1.5 Sistemas de gastroflotación.....	21
1.6 Elaboración de comprimidos.....	22
1.6.1 Compresión directa	23
1.6.2 Granulación	24
1.6.2.1 Granulación por vía húmeda	25
1.6.2.2 Granulación por vía seca	26
1.7 Pruebas de flujo y compresión de mezclas de polvos	27
1.7.1 Ángulo de reposo	28
1.7.2 Densidad aparente y densidad compactada	28
1.7.3 Índice de Hausner e Índice de Carr	29
1.8 Evaluación de tabletas.....	30
1.8.1 Evaluación farmacotécnica.....	30
1.8.1.1 Espesor	30
1.8.1.2 Variación de peso	30
1.8.2 Evaluación farmacopeica	31

1.8.2.1 Dureza	31
1.8.2.2 Friabilidad	32
1.8.2.3 Uniformidad de dosis	32
1.8.2.4 Perfil de disolución.....	33
1.8.3 Evaluación de flotación de las tabletas	34
1.8.3.1 Tiempo de retardo de la flotación (TRF)	34
1.8.3.2 Tiempo total de flotación (TTF).....	34
1.8.4 Índice de hinchamiento	34
1.9 Validación del método analítico.....	34
1.9.1 Parámetros de validación del sistema.....	35
1.9.1.1 Linealidad.....	35
1.9.1.2 Precisión	35
1.9.2 Parámetros de validación del método.....	36
1.9.2.1 Linealidad.....	36
1.9.2.2 Exactitud.....	37
1.9.2.3 Precisión	37
1.9.2.4 Selectividad	38
1.9.2.5 Influencia del filtro.....	38
1.10 Antecedentes	39
1.11 Hipótesis.....	43
1.12 Objetivo general	44
1.13 Objetivos específicos.....	44
2. MATERIALES Y MÉTODOS	45
2.1 Materiales	45
2.1.1 Equipos e instrumentos	45
2.1.2 Materiales	46
3.1.2.1 Material de vidrio	46
2.1.3 Reactivos	47
2.1.4 Materia prima	47
2.2 Métodos	48
2.2.1 Análisis de compatibilidad entre principio activo y excipientes	48
2.2.2 Pruebas de flujo y compresión de mezcla de polvos.....	49
2.2.2.1 Ángulo de reposo	49
2.2.2.2 Densidad aparente	49
2.2.2.3 Densidad compactada.....	50
2.2.2.4 Índice de Hausner (IH)	51
2.2.2.5 Índice de Carr (IC)	51
2.2.3 Formulación de tabletas	52
2.2.3.1 Granulación por vía húmeda	53

2.2.4 Evaluación de los comprimidos	55
2.2.4.1 Evaluación farmacotécnica	55
2.2.4.1.1 Variación de peso	55
2.2.4.1.2 Espesor	55
2.2.4.2 Evaluación farmacopeíca	55
2.2.4.2.1 Dureza	55
2.2.4.2.2 Friabilidad	56
2.2.4.2.3 Uniformidad de dosis	56
2.2.4.2.4 Perfil de disolución.....	57
2.2.4.3 Evaluación de flotación.....	58
2.2.4.3.1 Tiempo de retardo de flotación	58
2.2.4.3.2 Tiempo de flotación	58
2.2.4.4 Índice de hinchamiento	59
2.2.5 Validación del método analítico para la cuantificación de metformina..	59
2.2.5.1 Validación del sistema	59
2.2.5.1.1 Linealidad.....	59
2.2.5.1.2 Precisión	60
2.2.5.2 Validación del método	60
2.2.5.2.1 Linealidad.....	60
2.2.5.2.2 Exactitud.....	62
2.2.5.2.3 Precisión	62
2.2.5.2.4 Selectividad	63
2.2.5.2.5 Influencia del filtro.....	63
3. RESULTADOS	64
3.1 Análisis de materia prima.....	64
3.2 Pruebas de flujo y compresión de mezclas de polvos	67
3.2.1 Ángulo de reposo	67
3.2.2 Densidad aparente y compactada	68
3.2.3 Índice de Hausner e Índice de Carr	68
3.3 Formulación	69
3.4 Evaluación de comprimidos	71
3.5 Validación del método analítico para la cuantificación de metformina.....	78
3.5.1 Validación del sistema	79
3.5.1.1 Linealidad.....	79
3.5.1.2 Precisión	80
3.5.2 Validación del método	82
3.5.2.1 Linealidad.....	82
3.5.2.2 Exactitud.....	83
3.5.2.3 Precisión	84
3.5.2.3.1 Repetibilidad	84
3.5.2.3.2 Reproducibilidad	85

3.5.2.4 Selectividad	86
3.5.2.5 Influencia del filtro.....	86
3.5.2.6 Resumen de la validación del método analítico	87
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	89
4.1 Análisis de materia prima.....	89
4.2 Formulación	90
4.3 Evaluación de los comprimidos	91
4.4 Validación del método	96
5. CONCLUSIONES	97
6. BIBLIOGRAFÍA.....	99

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Propiedades fisicoquímicas y estructurales del clorhidrato de metformina.....	15
2. Fármacos propuestos como candidatos para ser desarrollados en sistemas de gastroretención.....	21
3. Formulaciones para tabletas gastroflotantes de clorhidrato de metformina.....	53
4. Preparación de las soluciones de trabajo.....	61
5. Propiedades de flujo y ángulo de reposo.....	67
6. Resultados de ángulo de reposo de formulaciones	67
7. Resultados de densidad aparente y compactada.....	68
8. Índice de Carr e Índice de Hausner	69
9. Resultados de IC e IH	69
10. Formulaciones para tabletas gastroflotantes de clorhidrato de metformina.....	70
11. Resultados de evaluación de apariencia de comprimidos preparados	71
12. Resultados de variación de peso	71
13. Resultados de espesor y dureza.....	72
14. Resultados de evaluación de friabilidad.....	73
15. Resultados de evaluación de uniformidad de contenido	73
16. Resultados de la evaluación de flotación de los comprimidos.....	74
17. Resultados de la evaluación de hinchamiento de los comprimidos	75
18. Evaluación de perfil de disolución.....	76
19. Pruebas de la USP y sus criterios de aceptación.....	77
20. Resultados de evaluación de perfil de disolución y su cumplimiento con el criterio de evaluación	78
21. Análisis de linealidad del sistema	79
22. Resumen de análisis de linealidad del sistema.....	80
23. Análisis de precisión del sistema	81
24. Resumen de análisis de precisión del sistema.....	81
25. Análisis de linealidad del método	82
26. Resumen del análisis de linealidad del método	83
27. Análisis de exactitud del método	84
28. Resumen del análisis de exactitud y repetibilidad del método	84
29. Análisis de reproducibilidad	85
30. Resumen de análisis de reproducibilidad.....	85
31. Análisis de la influencia del filtro	87
32. Resumen de la validación del método analítico.....	88

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Espectro de IR de clorhidrato de metformina	65
2. Espectros de IR de las mezclas binarias de los excipientes y metformina.	66
3. Espectros de IR de las mezclas binarias de las gomas y metformina.....	66
4. Gráfica de índice de hinchamiento.....	75
5. Gráfica de perfil de disolución.....	77
6. Curva de regresión ajustada para la linealidad del sistema.	80
7. Curva de regresión ajustada para la linealidad del método.	83
8. Barrido de absorción de la solución de referencia y la solución problema	86

NOMENCLATURA

AC	Ácido cítrico
ADP	Adenosin difosfato
AMP	Adenosin monofosfato
AS	Alginato de sodio
ATP	Adenosin trifosfato
BS	Bicarbonato de sodio
CMC	Celulosa microcristalina
CM	Clorhidrato de metformina
cm	Centímetros
CV	Coefficiente de Variación
dL	Decilitro
DM	Diabetes mellitus
DMT1	Diabetes mellitus tipo 1
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
DMT4	Diabetes mellitus tipo 4
DG	Diabetes gestacional
DPP-4	Dipeptidil peptidasa 4
DS	Desviación estándar
EM	Estearato de magnesio
GA	Goma arábica
GG	Goma guar
GK	Goma karaya

GLP	Péptido similar a glucagón
GLUT	Transportador de glucosa
FLM	Forma farmacéutica de liberación modificada
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
h	Horas
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulosa
IR	Infrarrojo
L	Litros
Log P	Coefficiente de reparto
mg	Miligramos
min	Minutos
mL	Mililitro
mm	Milímetro
nm	Nanómetros
OCT	Transportador catiónico orgánico

PMAT	Transportador de monoamina de membrana plasmática
pH	Potencial de hidrógeno
pKa	Constante de disociación ácida
PVP	Polivinilpirrolidona
rpm	Revoluciones por minuto
s	Segundos
TL	Talco
TRF	Tiempo de retardo de flotación
TTF	Tiempo total de flotación
USP	Farmacopea de los Estados Unidos
UV-Vis	Espectroscopía Ultravioleta-visible

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1.1 Diabetes mellitus

Los primeros reportes de diabetes mellitus (DM) en la historia datan desde la época de los egipcios donde reportaron los síntomas de pérdida de peso y poliuria; no fue sino hasta la época de los griegos en que apareció el término diabetes, de modo que en griego, diabetes significa “pasar a través”, haciendo referencia al exceso de orina del paciente, ya que el paciente no retenía el líquido (Ahmad, 2013). La palabra mellitus de origen latino, que significa miel, fue añadida por Thomas Willis, quien declaró que la orina de los pacientes diabéticos era dulce (Ahmed, 2002). De este modo, la DM es una enfermedad crónica que se presenta en situaciones en donde el organismo no produce suficiente insulina o no puede utilizar esta hormona con eficiencia (OMS, 2017). Esta enfermedad no presenta síntomas en su etapa inicial; sin embargo, cuando no es tratada adecuadamente presenta complicaciones graves de salud como: ceguera, amputación de extremidades inferiores, falla renal, incluso muerte prematura, entre otros (Hernández *et al.*, 2013), no

obstante el correcto control glicémico puede reducir las complicaciones microvasculares (Burgos *et al.*, 2010).

La DM se ha convertido rápidamente en un reto de salud global, ya que las cifras de pacientes con esta patología se han duplicado de 1980 al 2014, donde la prevalencia mundial pasó de 4.7% al 8.5% solamente en la población adulta. En los estudios realizados durante el 2014 se reporta que aproximadamente el 10% de población mundial padece esta enfermedad, lo que representa un estimado de 425 millones de adultos; patología que durante el año 2012 fue responsable de 1.5 millones de muertes (He *et al.*, 2014; OMS, 2017). Según lo reportado por la Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en ingles), los países con mayor cantidad de pacientes diabéticos son: China, India, Estados Unidos, Brasil, Rusia y México (IDF, 2018).

Según la IDF se reportan 12 millones de personas entre 20 y 79 años con diagnóstico de DM, ocupando así México el quinto lugar a nivel mundial con más pacientes diagnosticados, y se estima que para el 2045 esta cifra aumente a 21.8 millones de personas (IDF, 2018). Además, se reportó que los estados con mayor prevalencia del país son Distrito Federal, Nuevo León, Veracruz, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí (FDM, 2018).

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés) en la actualidad se emplean cuatro parámetros para el diagnóstico de la DM los cuales son:

- Prueba de hemoglobina glicosilada (HbA1c), mediante la cual se determina el nivel promedio de hemoglobina glucosilada en sangre durante los últimos dos o tres meses, en este caso la DM se diagnostica cuando el nivel de HbA1c es $\geq 6.5\%$.

- Glucosa plasmática en ayunas, la cual es realizada a primera hora de la mañana, previo a ingerir cualquier alimento y en este caso se mide el nivel de glucosa en sangre, la DM es diagnosticada cuando la glucosa plasmática es ≥ 126 mg/dL.
- Prueba de tolerancia a la glucosa oral, esta prueba evalúa la glucosa en sangre tomando una muestra antes de beber una carga de glucosa y dos horas posteriores a la toma, en el caso de esta prueba el diagnóstico de DM se realiza cuando se reporta glucosa en sangre a las dos horas ≥ 200 mg/dL.
- Prueba aleatoria de glucosa plasmática, esta prueba se puede realizar a cualquier hora de día siempre y cuando se presentan síntomas de DM severos y se diagnostica DM cuando se reporta glucosa en sangre ≥ 200 mg/dL.

Es importante que para que se proceda a un diagnóstico de DM cualquier método empleado debe repetirse dos veces para poder reportar un diagnóstico acertado (Díaz Naya y Delgado Álvarez, 2016; ADA, 2018).

1.1.1 Tipos de diabetes mellitus

La DM se clasifica en cuatro tipos, diabetes mellitus tipo 1 considerados insulino dependientes; diabetes mellitus tipo 2, insulino independientes; diabetes mellitus tipo 3, gestacional; y diabetes tipo 4 (otras variantes) (Khalid, 2013; Romero, 2016) .

1.1.1.1 Diabetes mellitus tipo 1 (DMT1).

La DMT1 se desarrolla cuando el sistema inmune presenta un desorden de autoinmunidad en el cual se reconocen como ajenas a las células pancreáticas β y las destruye. Esto da como resultado una deficiencia progresiva de la producción de insulina, lo cual propicia una dependencia total de la insulina exógena (Brinkman, 2017; Crawford, 2017).

1.1.1.2 Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

La DMT2 se caracteriza principalmente por la resistencia a la insulina en los tejidos hepático, muscular, adiposo, y a la presencia de anomalías en la secreción de insulina, lo que ocasiona hiperglucemia en el organismo debido al incremento de secreción de glucosa hepática y a la disminución de la absorción periférica de glucosa (Khalid, 2013; Upadhyay *et al.*, 2017). El aumento mundial de obesidad, así como los estilos de vida sedentarios y el envejecimiento de la población, han cuadruplicado la incidencia y prevalencia esta patología (Crawford, 2017; Upadhyay *et al.*, 2017).

1.1.1.3 Diabetes mellitus gestacional (DG).

Esta patología se presenta por primera vez durante el embarazo y es detectada durante el segundo o tercer trimestre de la gestación. Este tipo de DM afecta uno de cada siete casos de embarazos a nivel mundial; dentro de los factores de riesgo relacionados

con el desarrollo de la enfermedad están la obesidad y los antecedentes familiares de DMT2, así como a las mujeres embarazadas de edad avanzada y en el embarazo múltiple. Posterior al parto los niveles de glucosa en sangre suelen volver a la normalidad, sin embargo, las pacientes deben ser vigiladas cuidadosamente (Crawford 2017; Piper *et al.*, 2017).

1.1.1.4 Diabetes mellitus tipo 4 (DMT4)

En esta categoría se agrupa a los tipos de diabetes específicos, los cuales son causados por otro tipo de patologías como las endocrinopatologías, enfermedades del páncreas exocrino, defectos genéticos en la acción de la insulina, algunas infecciones como citomegalovirus y rubéola congénita, así como algunos síndromes, entre los cuales se encuentran el síndrome de Down, síndrome de Wolfram y Corea de Huntington, por mencionar algunos; del mismo modo el desarrollo de la diabetes mellitus puede estar asociado al empleo de diversos fármacos como las fluoroquinolonas, hormona tiroidea, glucocorticoides, dilantin, diazóxido, agonistas de los β -adrenérgicos, entre otros fármacos.

1.1.2 Tratamiento farmacológico para DMT2

Debido al aumento en la incidencia mundial de la DMT2 existen una gran variedad de fármacos para lograr un adecuado nivel glucémico en sangre, sin embargo, el empleo de fármacos no es suficiente para lograrlo y se requiere de cambios en el estilo de vida

del paciente para obtener el efecto normoglucémico deseado (Amin y Suksomboon, 2014; Upadhyay *et al.*, 2017).

Se considera que existen ocho defectos centrales que contribuyen al desarrollo de la DMT2, los cuales son: disminución de la secreción de insulina, disminución del efecto de la incretina, aumento de la lipólisis, incremento de la reabsorción de la glucosa, disminución de la captación de glucosa periférica, disfunción de los neurotransmisores, aumento de la producción de glucosa hepática y aumento de la secreción de glucagón. Es por esto que la elección del tratamiento se enfoca en estos defectos centrales para el control glucémico; sin embargo, el tratamiento empleado en estos pacientes no se limita solamente a fármacos antidiabéticos sino que además se les administran diversos grupos de agentes terapéuticos en conjunto, como los antihipertensivos, fármacos para el control de lípidos, antiplaquetarios, antibióticos, entre otros, para lograr mejor calidad de vida en los pacientes (Amin y Suksomboon, 2014; Thrasher, 2017).

En la actualidad existen diversos grupos de fármacos antidiabéticos empleados en el tratamiento de los pacientes con DMT2. Comúnmente el tratamiento inicia con una monoterapia y conforme los resultados que presente el paciente se considera el ajuste a una terapia dual, triple o incluso la combinación con una terapia inyectada (Thrasher, 2017).

1.1.2.1 Biguanidas

Las primeras biguanidas empleadas para el tratamiento de la DMT2 fueron la fenformina y la metformina, sin embargo, la fenformina se retiró del mercado en algunos

países debido a que incrementa el riesgo de acidosis láctica. En 1994 metformina fue aprobada en Estados Unidos y en la actualidad es la biguanida más empleada. Metformina actúa principalmente disminuyendo la producción de la glucosa hepática mediante la inhibición de la gluconeogénesis. Además, promueve la sensibilidad periférica a la insulina en el músculo esquelético y de este modo aumenta la actividad de la tirosin quinasa receptora de insulina y la translocación del transportador de glucosa GLUT-4 a la membrana celular. Existe evidencia de que la metformina incrementa el nivel del péptido similar al glucagón endógeno (GLP-1) mediante un mecanismo diferente al de la inhibición de la dipeptidil peptidasa (DPP-4) lo cual resulta en efectos potenciados cuando es administrada en conjunto con inhibidores de la DPP-4 (Amin y Suksomboon, 2014; Upadhyay *et al.*, 2017).

La metformina es el tratamiento de primera línea recomendado para la DM2, y puede emplearse como monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos y con insulina (Amin y Suksomboon, 2014; Thrasher, 2017; Upadhyay *et al.*, 2017).

1.1.2.2 Sulfonilureas

Aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) en 1958, existen sulfonilureas de primera generación como la clorpropamida, de segunda generación la glibenclamida y glipizida, y de tercera generación la glimepirida y gliclazida. Debido a su mecanismo de acción este grupo de fármacos se conocen como secretagogos de insulina (Upadhyay *et al.*, 2017).

Las sulfonilureas se unen al receptor sulfonilurea 1 (SUR1) en la membrana de las células pancreáticas β , cerrando de este modo el canal de potasio (K^+) asociado al adenosin trifosfato (ATP). La inhibición de estos canales propicia la despolarización de la membrana celular y con esto se inicia la apertura de los canales de calcio, iniciando así la fusión de los gránulos de insulina con la membrana celular, desencadenando de este modo la liberación de insulina en la sangre. Uno de los principales inconvenientes es que este efecto es independiente de la concentración de glucosa en plasma, lo cual incrementa el riesgo de hipoglucemia (Amin y Suksomboon, 2014; Upadhyay *et al.*, 2017).

Las sulfonilureas están aprobadas como tratamiento monoterapéutico; sin embargo, es más común su empleo como agentes de segunda línea en combinación con metformina (Wright y Tylee, 2016; Crawford, 2017; Upadhyay *et al.*, 2017).

1.1.2.3 Meglitinidas o glinidas

Las meglitinidas disponibles para tratamiento de DMT2 son repaglinida, mitiglinida y nateglinida. Su mecanismo de acción es similar al de las sulfonilureas ya que se unen al receptor SUR1, pero en diferente sitio. Con la inhibición del canal de K^+ dependiente de ATP se propicia la despolarización de la membrana celular y con esto la apertura de los canales de calcio para que finalmente se produzca la liberación de insulina (Upadhyay *et al.*, 2017).

1.1.2.4 Inhibidores de la α - glucosidasa

La acarbosa es el principal inhibidor de la α - glucosidasa, el mecanismo de acción mediante el cual este fármaco actúa, es inhibiendo el metabolismo de los carbohidratos retrasando así la captación de la glucosa logrando con esto la reducción de niveles de glucosa posprandial, debido a lo anterior este es uno de los antidiabéticos seguros ya que no provoca hipoglucemia (Upadhyay *et al.*, 2017).

Otro de los inhibidores de la α - glucosidasa es el miglitol, el cual a diferencia de la acarbosa tiene una absorción sistémica y es excretado por los riñones. Existen reportes que demuestran que el miglitol disminuye la hipoglucemia subclínica y disminuye las fluctuaciones de glucosa en pacientes con DMT2 (Upadhyay *et al.*, 2017).

1.1.2.5 Tiazolidinedionas

La primera tiazolidinediona desarrollada fue la troglitazona la cual fue aprobada en 1997; sin embargo, presentaba alta probabilidad de causar daño hepático como efecto secundario por lo cual fue retirado del mercado. En 1999 la pioglitazona y rosiglitazona se aprobaron para el tratamiento de DMT2. Las tiazolidinedionas actúan principalmente a nivel de músculo esquelético y tejido adiposo al activar el receptor de peroxisoma proliferador activado gamma (PPAR- γ), potenciando de este modo la captación de glucosa por el músculo esquelético, mejorando la función de las células β y disminuyendo la resistencia a la insulina en las células de tejido adiposo, músculo esquelético e hígado.

Este grupo de fármacos activan los canales de sodio en la nefrona distal, lo que propicia su efecto secundario más común, la retención de líquidos (Upadhyay *et al.* 2017).

Las tiazolidinedionas pueden emplearse como monoterapia o en compañía de otros agentes antidiabéticos (Amin y Suksomboon, 2014; Upadhyay *et al.*, 2017).

1.1.2.6 Análogos de la amilina

La importancia de los análogos de la amilina radica en que ésta comúnmente es liberada de las células β pancreáticas en conjunto con la insulina, la disfunción de estas células produce la deficiencia de la insulina y a su vez la amilina. Uno de los fármacos con este mecanismo de acción es la pramlintida, la cual se administra por vía subcutánea, los efectos secundarios más comunes son náuseas, vómito, anorexia y disminución del apetito; sin embargo, estos efectos disminuyen con el tiempo y desaparecen en las primeras semanas del tratamiento (Crawford, 2017; Upadhyay *et al.*, 2017).

1.1.2.7 Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)

Los inhibidores de la DPP-4 actúan inhibiendo la degradación enzimática de las incretinas, de este modo se logra incrementar el nivel del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y con esto promover la secreción de la insulina de manera dependiente de la glucosa, a diferencia de las sulfonilureas las cuales actúan independientemente de la glucosa.

En la actualidad existen cuatro fármacos aprobados de este grupo, sitagliptina, saxagliptina, alogliptina y linagliptina, cada uno de ellos puede emplearse como agente monoterapéutico o en combinación con otros fármacos (Upadhyay *et al.*, 2017).

1.1.2.8 Inhibidores del cotransportador tipo 2 de glucosa y sodio

Los inhibidores de los cotransportadores de tipo 2 de glucosa y sodio (SGLT-2) son un grupo de fármacos que bloquean a los SGLT-2 para disminuir la reabsorción de glucosa renal, logrando así el control de hiperglucemia mediante la eliminación de glucosa por vía de la excreción urinaria (Upadhyay *et al.*, 2017).

Los fármacos que en la actualidad emplean este mecanismo de acción son la canagliflozina que pueden ser de 100 o 300 mg, dapagliflozina de 5 o 10 mg y la empagliflozina de 10 o 25 mg, los cuales son administrados por vía oral una vez al día de preferencia antes de la primera comida del día. Este grupo de fármacos reducen la glucosa posprandial ya que retardan la absorción de la glucosa intestinal mediante el bloqueo de SGLT-1 esto debido a que no actúan específicamente sobre SGLT-2. El empleo de estos fármacos se encuentra aprobado tanto para tratamiento monoterapéutico como para su uso en conjunto con otros antidiabéticos (Thrasher, 2017; Upadhyay *et al.*, 2017).

1.2 Metformina

La metformina es una biguanida disustituida, la cual se desarrolló a partir de una guanidina presente en *Galega officinalis*, conocida coloquialmente como ruda cabruna o lila francesa. Según la Federación Internacional de Diabetes así como la Asociación Estadounidense de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, recomiendan como tratamiento de primera elección la metformina debido a que este fármaco presenta menor riesgo de producir hipoglucemia (Porta *et al.*, 2008; Graham *et al.*, 2011; Song, 2016). La metformina, denominada por la IUPAC como 3-(diaminometiliden)-1,1-dimetilguanidina, disminuye la glucosa actuando a tres niveles; sobre el músculo, adipocitos e hígado; es importante señalar que la metformina no presenta efecto directo sobre las células pancreáticas, además de no influir en la secreción de insulina directamente; logra disminuir la glucosa circulante en sangre mediante la reducción de la producción hepática de glucosa, inhibiendo la absorción de glucosa intestinal y mejorando la sensibilidad a la insulina mediante el aumento de la captación y empleo de la glucosa periférica, este incremento de utilización de glucosa periférica puede estar asociado a la mejora de la unión a los receptores de insulina (Viollet *et al.*, 2012; Rena *et al.*, 2013).

El mecanismo de acción de la metformina aún no está bien definido; sin embargo, es considerado como un fármaco sensibilizador de la acción de glucosa en el hígado, el resultado de esta sensibilización es la inhibición de la gluconeogénesis, un proceso metabólico en el que se sintetiza glucosa partiendo de sustratos no carbohidratos como ácidos grasos y aminoácidos; este proceso de inhibición es resultado de la interferencia de

metformina en el complejo 1 de la cadena transportadora de electrones, interferencia que provoca la alteración de la relación existente entre adenosin monofosfato/ adenosin trifosfato (AMP/ATP) y la relación de adenosin difosfato/ adenosin trifosfato (ADP/ATP), lo que induce una modificación en la energía celular, reduciendo así el índice de producción de glucosa hepática; este proceso está regulado por proteína cinasa activada por AMP (AMPK) , proteína involucrada en el balance de energía de todo el organismo en respuesta a la disponibilidad de algunos nutrimentos o situaciones de estrés metabólico que actúan sobre el sistema nervioso central o en tejidos específicos capaces de regular el consumo de alimentos y el gasto energético (Miranda *et al.*, 2007). Además la AMPK produce una mayor acción de la insulina y el despliegue de proteínas capaces de difundir a través de las membranas celulares la glucosa, proteínas denominadas transportadores de glucosa (GLUT's), promoviendo en este caso el despliegue de GLUT 4 a la membrana plasmática, lo que provoca la captación de glucosa hacia el interior del músculo (Viollet *et al.*, 2012).

A pesar que la metformina es eficaz para el tratamiento de la DMT2, este fármaco no queda exento de presentar efectos secundarios, donde el 30% de los pacientes reportan malestares gastrointestinales como: nauseas, diarrea, vómito, distensión abdominal, flatulencia, anorexia y casos raros acidosis láctica severa (Kim y Park, 2015 ;Adak *et al.*, 2018).

La ventana de absorción de los fármacos puede presentarse en sitios específicos debido a factores fisicoquímicos del mismo tales como: la solubilidad dependiente de pH, estabilidad dependiente de pH y degradación enzimática; factores fisiológicos en el caso de fármacos que son absorbidos por mecanismos de transporte activo, facilitado el proceso

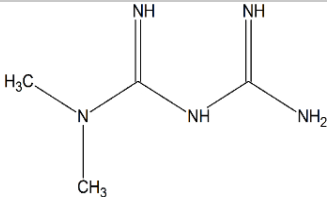
en una región particular del tracto gastrointestinal y a degradación microbiológica; además de factores bioquímicos que se presentan en fármacos con baja biodisponibilidad por procesos metabólicos enzimáticos y a mecanismos de expulsión por la glicoproteína P (Davis, 2005 ;Rohan *et al.*, 2011; Ramírez, 2015). En el caso de metformina la absorción se presenta en un segmento particular del tracto gastrointestinal localizado en la parte superior del intestino delgado, específicamente en el duodeno; la absorción se favorece en esta parte debido a que ahí se presentan los transportadores responsables de la absorción del fármaco, el transportador de monoamina de membrana plasmática (PMAT) el cual en conjunto con los transportadores catiónicos orgánicos (OCT's) específicamente OCT1 y OCT3 presentes en el intestino delgado son responsables de la absorción de metformina (Graham *et al.*, 2011). Debido a estas características específicas, el fármaco se debe administrar de 2 a 3 veces al día por vía oral, en concentraciones que van de 500 a 1000 mg (Kim y Park, 2015).

La unión a proteínas por parte de metformina es prácticamente nula y su administración con alimentos disminuye un poco su absorción. Es excretada en un 90% por vía renal y su metabolismo es nulo, debido a esta característica el fármaco no se acumula en el organismo (Santamaría, 2014). El tiempo medio de eliminación ($t_{1/2}$) de este fármaco durante dosis múltiples y para pacientes sin daño renal, es de aproximadamente cinco horas. La biodisponibilidad absoluta va del 50 al 60% (Graham *et al.*, 2011 ;Kim y Park 2015; Priyadarshini *et al.*, 2016)

Otra característica destacada de la metformina es su alta solubilidad en agua; este fármaco presenta dos valores de constante de disociación ácida (pKa): un valor de 2.8 y otro de 11.6 lo cual indica que a pH fisiológico el 99.9% de esta molécula se encuentra

disociada, por lo cual la difusión pasiva a través de las membranas celulares es limitado, y presenta una tendencia de adsorción en el endotelio intestinal, situación que afecta en la absorción del fármaco; asimismo la solubilidad de alrededor del 100% propicia una rápida eliminación sin presencia de metabolitos; respecto al coeficiente de reparto la metformina presenta un valor de log p de -2.4 (etanol/agua), indicando con este parámetro la baja lipofilicidad de la molécula. En la tabla 1 se muestran en resumen las propiedades fisicoquímicas y estructurales del clorhidrato de metformina (Graham *et al.*, 2011 ;Kim y Park 2015; Chemicalize, 2018)

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas y estructurales del clorhidrato de metformina

	
Fórmula condensada	C ₄ H ₁₁ N ₅
Peso molecular	129.167 g/mol
Valores de pKa	2.8 y 11.6
logP	-2.4 etanol/agua
Solubilidad	Totalmente soluble en agua, ligeramente soluble en etanol e insoluble en acetona y cloruro de metileno

1.3 Formas farmacéuticas de liberación modificada

A lo largo del tiempo la Tecnología Farmacéutica se ha enfocado en el desarrollo de Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada (FLM), esto con el fin de tener un mejor control de la medicación por parte del paciente, y confiar en el sistema de liberación

(Collet y Moreton, 2004). De tal modo que el objetivo del desarrollo de estas FLM es el combatir las deficiencias de las formas farmacéuticas convencionales, las cuales son formulaciones que en general liberan con rapidez todo el contenido de fármaco posterior a su administración (Collett y Moreton, 2004).

Las limitaciones de las formas farmacéuticas convencionales son:

- No logran mantener una concentración terapéutica constante en el sitio de acción a lo largo de todo el tratamiento.
- Variación de la concentración del fármaco en plasma lo que genera un estado de sobremedicación o submedicación del paciente, ya que las concentraciones aumentan o disminuyen respecto a la ventana terapéutica del fármaco.
- Toma de dosis frecuente de fármacos con semivida biológica corta, ya que se requiere de una dosificación constante para mantener las concentraciones plasmáticas dentro de la ventana terapéutica del fármaco (Collett y Moreton, 2004; Rajabi *et al.*, 2013).

Dentro del grupo de las FLM existen variantes, las cuales se clasifican de acuerdo a la forma en que el sistema libera el fármaco.

A continuación, se describen brevemente los diferentes sistemas de liberación modificada (Collett y Moreton, 2004):

- Retardada: en esta forma farmacéutica de liberación el fármaco no se libera inmediatamente posterior a su administración, sino que es liberado después de tiempo. En este tipo de sistemas se encuentran los comprimidos con algún tipo de recubrimiento entérico.

- Acción repetida: son sistemas en los cuales existe una liberación del fármaco poco después de su administración y posteriormente se liberará intermitentemente una segunda o tercera dosis.
- Prolongada: el fármaco puede absorberse durante un tiempo más prolongado en comparación con una forma de liberación convencional; sin embargo, esto también ocasiona un retraso en la acción del fármaco, debido a que la liberación es globalmente más lenta.
- Sostenida: en este caso, la liberación del fármaco es suficiente para que la acción terapéutica inicie poco tiempo después de su administración, y después la liberación será gradual por un tiempo extendido.
- Extendida: estas formulaciones liberan el fármaco lentamente y de este modo la concentración plasmática logra mantenerse dentro de los rangos terapéuticos durante un periodo más prolongado.
- Controlada: estos sistemas logran una liberación del fármaco a velocidad constante y con esto propician que las concentraciones plasmáticas no presenten grandes fluctuaciones (Collett y Moreton, 2004).

1.4 Sistemas de gastrorretención

La administración de fármacos por la vía oral es la más utilizada debido a la gran aceptación que presenta por parte de los pacientes, además de que es una vía no invasiva, así como la flexibilidad para su formulación. Pese a las ventajas que presenta esta vía de administración, existen factores que afectan la absorción del fármaco, tales como: sus

características fisicoquímicas, tiempo de retención gástrica, condiciones fisiológicas como el vaciado gástrico y el metabolismo de primer paso que sufren algunos fármacos. Estas son algunas de las razones por las que se recurre a suministrar dosis altas y frecuentes del fármaco, cuando se emplea la vía de administración oral (Manmohan *et al.*, 2011; Agrawal *et al.*, 2013).

Debido a lo mencionado anteriormente, es que desde hace más de 40 años se ha presentado interés por el desarrollo de sistemas de administración de fármacos de retención gástrica, los cuales son sistemas que deben permanecer en el estómago durante un intervalo de tiempo suficiente soportando las condiciones ácidas y la motilidad gástrica, liberando el fármaco de forma sostenida, y así mantener una concentración eficaz del principio activo en circulación sistémica durante más tiempo (Eisenächer *et al.*, 2014); de este modo, los sistemas de retención gástrica pueden mejorar significativamente la biodisponibilidad de diversos fármacos que se deben absorber en diferentes zonas del tracto gastrointestinal (Priyadarshini *et al.*, 2016). Estos sistemas de retención gástrica presentan dependencia de diversos factores como lo son: tamaño y densidad de la forma de dosificación, ayuno o las condiciones de alimentación del paciente, así como la naturaleza de los alimentos ingeridos (Mostafavi *et al.*, 2011).

Se han desarrollado diferentes sistemas para lograr la dosificación adecuada mediante la retención gástrica, estos sistemas son (He *et al.*, 2014):

- *Alta densidad:* Presentan una densidad de 3 g/mL, la cual es mucho mayor que la del contenido estomacal (1 g/mL), debido a esto se logra la retención en los pliegues del estómago sin modificar los movimientos peristálticos. La modificación de la densidad se logra mediante el recubrimiento del fármaco con

materiales inertes que añadan peso, como el óxido de zinc, dióxido de titanio, sulfato de bario, entre otros.

- *Hinchazón*: Sistemas matriciales preparados con polímeros biodegradables, se elaboran a un tamaño adecuado para su administración oral y posteriormente al contacto con el fluido gástrico y por las propiedades de hinchazón del polímero la formulación sufre cambios de dimensiones que propician la retención gástrica y la liberación sostenida del fármaco.
- *Mucoadhesivos y bioadhesivos*: Son preparados con polímeros bioadhesivos que logran adherirse a la superficie epitelial del estómago. La mucoadhesión gástrica carece de fuerza suficiente para resistir las fuerzas de propulsión de la pared del estómago, además la producción continua de mucosa gástrica limita la capacidad de este sistema de retención gástrica.
- *Flotación*: Presentan como característica principal una densidad inferior a la del fluido gástrico; mientras el sistema está flotando en el fluido y el fármaco se libera paulatinamente (Manmohan *et al.*, 2011; Kishorebabu y Ramana, 2014).

1.4.1 Fármacos candidatos para ser desarrollados como de sistemas de gastrorretención

Debido a que estos sistemas pueden proporcionar soluciones a las problemáticas que presentan algunos fármacos, es necesario considerar algunas características tales como:

- Estabilidad y solubilidad del fármaco al momento de estar en contacto con el fluido gástrico. Según la clasificación biofarmacéutica de los

medicamentos de acuerdo con sus características de solubilidad y permeabilidad intestinal establecida por la FDA, existen cuatro categorías, de las cuales solo los fármacos del grupo I presentan alta solubilidad y alta permeabilidad, lo que quiere decir que presentarán una buena absorción cuando sean administrados por vía oral.

- La absorción del fármaco en cierta región específica del intestino es un aspecto de relevancia ya que radica en comprender por qué los fármacos se absorben dentro de una región específica del intestino; que condiciones como cambios de pH, interacciones con componentes endógenos, degradación enzimática o mecanismos de transporte activo, propician una ventana de absorción en una región determinada.
- El régimen de dosificación también es un punto relevante debido a que algunos fármacos presentan una semivida larga y por lo tanto su régimen de dosificación es una vez por día, del mismo modo existen fármacos cuya semivida es corta y aun así se administran una vez por día. En ambos casos un sistema de gastrorretención es innecesario; sin embargo, se podría desarrollar si el efecto deseado fuese local en la pared gastrointestinal o mucosa intestinal (Hoffman y Qadri 2007).

En la tabla 2 se muestran algunos de los fármacos que por sus características son candidatos por desarrollar en sistemas de gastrorretención (Hoffman y Qadri 2007).

Tabla. 2 Fármacos propuestos como candidatos para ser desarrollados en sistemas de gastroretención

Aciclovir	Alendronato	Amoxicilina	Atenolol
Baclofen	Calcitonina	Captopril	Cinarizina
Ciprofloxacino	Cisaprida	Furosemida	Factor estimulante de granulocitos (G-CSF)
Ganciclovir	Gabapentina	Glipizida	Ketoprofeno
Levodopa	Melatonina	Metformina	Minociclina
Riboflavina	Sotalol	Tetraciclina	Verapamilo
Vigabatrin	Vitamina C	Vitamina E	

1.5 Sistemas de gastroflotación

Comúnmente este tipo de sistemas son preparados mediante matrices hidrófilas o materiales que presenten una densidad menor a 1 g/cm^3 , también pueden emplearse materiales que al momento de estar en contacto con el fluido gástrico su densidad esté por debajo de 1 g/cm^3 debido al proceso de hinchazón del material. La importancia de la densidad de las formas farmacéuticas desarrolladas y en el material empleado para su desarrollo radica en que el éxito de la flotabilidad depende de la densidad ya que estas formas de dosificación logran flotar siempre y cuando presenten una densidad menor que la del fluido gástrico (Manmohan *et al.*, 2011).

Algunos de los materiales empleados son polímeros de éter de celulosa y en algunas ocasiones se pueden incorporar ácidos grasos a la formulación para de este modo lograr retardar la velocidad de hidratación y con esto incrementar la flotabilidad del sistema y el tiempo de residencia gástrica (Hoffman y Qadri 2007).

Los sistemas de gastroflotación son los que han sido más empleados, debido a que son útiles para la administración de fármacos que presentan una ventana de absorción localizada en la parte superior del intestino delgado (es el caso de la metformina); el fármaco activo es liberado gradualmente de la matriz y de este modo llega al intestino proximal donde puede absorberse. Además, estos sistemas presentan eficacia en presencia de suficientes líquidos y alimentos. Como el dispositivo de liberación se sitúa por encima del contenido gástrico no se afecta la velocidad de vaciado gástrico y está protegido de los movimientos peristálticos. Las principales desventajas que presentan estos sistemas son la susceptibilidad al pH, la fuerza iónica, la viscosidad del medio ambiente local y la agitación mecánica (Hoffman y Qadri, 2007; Mostafavi *et al.*, 2011; Eisenächer *et al.*, 2014).

1.6 Elaboración de comprimidos

La vía de administración oral es la forma más empleada para administración de medicamentos, y de las formas farmacéuticas orales, los comprimidos o tabletas, son los que se emplean con mayor frecuencia. Un comprimido es una forma sólida de dosificación unitaria que se obtiene mediante un proceso de compresión de una mezcla de polvos o gránulos, compuestos por uno o diversos principios activos y comúnmente por un conjunto de excipientes. Existen diversos tipos de comprimidos para su administración por distintas vías como la vía vaginal o subcutánea (García y Santos, 2001; Collett y Moreton, 2004).

1.6.1 Compresión directa

Se define por compresión directa al proceso en el cual el o los principios activos mezclados con los excipientes se logran comprimir sin un tratamiento previo. Solo algunos fármacos pueden comprimirse directamente, es por esto que existen propiedades que se deben considerar tales como: el punto de fusión y ebullición los cuales proporcionan una idea del tipo de cohesión intermolecular; del mismo modo el tamaño y tipo de cristales del principio activo ya que influye en la capacidad de compresión (García y Santos, 2001).

Este método de elaboración de comprimidos es de gran utilidad en la industria debido a que es una manera de simplificar el proceso de elaboración de comprimidos y en ocasiones logra una considerable reducción de costos; sin embargo, a pesar de las ventajas, este método presenta algunas desventajas como (García y Santos, 2001):

- La existencia de diferentes densidades y tamaños de partícula puede propiciar estratificación en el granulado, generando de este modo incumplimiento con la prueba de uniformidad de dosis. Es por esta razón que se recomienda que todos los componentes de la formulación tengan características similares de tamaño de partícula y densidad.
- Los fármacos que se dosifican en grandes cantidades y además poseen pocas propiedades de compresión y por lo tanto requieren grandes cantidades de excipientes, lo cual incrementa el costo y el tamaño del comprimido y además lo hace difícil de deglutir.

- Debido a que el proceso de mezclado de los polvos se realiza en seco, es común que se generen gran cantidad de cargas electrostáticas y con esto se origine una distribución no uniforme del principio activo en el comprimido (García y Santos, 2001).

En este tipo de compresión las etapas previas consisten únicamente en operaciones de pulverizado del principio activo y excipientes, seguido del mezclado del principio activo y los excipientes, y finalmente la compresión de los polvos para obtención de los comprimidos (García y Santos, 2001).

1.6.2 Granulación

La granulación es el proceso en el cual las partículas de polvo se preparan para adherirse y de este modo formar estructuras de mayor tamaño con múltiples partículas, conocidos como gránulos. La granulación inicia después de una mezcla previa en seco de los componentes necesarios en polvo, logrando de esta manera una distribución uniforme de los componentes en la mezcla, posteriormente los gránulos se mezclan con otros excipientes previo a la compactación final (Summers y Aulton, 2004).

El proceso de granulado del polvo es importante ya que con esto se propician mejores condiciones para la compresión tales como:

- Incremento en la densidad aparente de la formulación, lo cual garantiza que dentro de la matriz se introduzca el volumen necesario.
- Mejora en el desplazamiento de la mezcla de polvos, para garantizar tabletas con variación de peso aceptables.

- Mejora en la homogeneidad de la mezcla de polvos y de este modo se logra la reducción en la segregación de partículas.
- Mejora en la compactibilidad del polvo al añadir un aglutinante distribuido eficientemente sobre las partículas (Aulton, 2004).

1.6.2.1 Granulación por vía húmeda

En la granulación por vía húmeda inicialmente se llevan a cabo los procesos de pulverización, posteriormente el mezclado con algunos excipientes como diluyentes, disgregantes, aglutinantes y correctores. Además de estos procesos la obtención del granulado implica el desarrollo de los siguientes procesos (García y Santos, 2001).

- Humectación del polvo mezclado
- Granulación de polvo humectado
- Desección del gránulo
- Doble tamización

La finalidad de la humectación del polvo mezclado es conferir a las partículas características de adhesividad mediante la adición de un disolvente, de manera que sea posible la obtención de una masa que sea apropiada para la granulación. En este paso un exceso de humedad es perjudicial ya que propiciaría la adhesión de la masa a la malla del tamiz además de que incrementaría el tiempo de secado, por otro lado, una masa con humedad insuficiente produciría un gránulo friable y con una elevada proporción de polvo. Para garantizar una humectación homogénea, es necesario que la adición del humectante sea por atomización (García y Santos, 2001).

El proceso de granulación por vía húmeda consiste en someter a la masa humectada a una presión mecánica la cual forzará su paso a través de un tamiz, de determinado número de malla, para de este modo obtener unos pequeños cilindros que serán el granulado. El tamaño de gránulo que se desea obtener debe estar condicionado por el tamaño final del comprimido (García y Santos, 2001).

Posterior a la obtención del granulado, este debe de someterse a la desecación, este proceso con el objeto de eliminar el exceso de humedad. Se considera que el grado de humedad óptimo es del 2-3% aunque esto depende de las particularidades de cada formulación. Por lo general se recomienda que cuando el proceso de secado se lleva a cabo por calor, se realice gradualmente para evitar problemas de inestabilidad térmica y la formación de una costra que impida la evaporación del disolvente del interior (García y Santos, 2001).

Posterior a la desecación del gránulo, se procede a una doble tamización para la obtención de la fracción granulométrica necesaria en conformidad al tamaño y al peso final del comprimido. Posteriormente, el gránulo obtenido se mezcla, con el resto de los excipientes como lubricantes, disgregantes y correctores, para su compresión final (García y Santos, 2001).

1.6.2.2 Granulación por vía seca

Este método de granulación, también conocido como método de granulación por doble compresión se emplea cuando los componentes de la formulación son sensibles a la humedad, a altas temperaturas o son solubles en los líquidos empleados para la

humectación. Este procedimiento no es muy utilizado y comprende dos etapas: la compresión y el triturado/tamizado (García y Santos, 2001).

1.7 Pruebas de flujo y compresión de mezclas de polvos

En la industria farmacéutica la importancia de la evaluación de las propiedades de flujo y compactación de los polvos radica en que estos parámetros son características críticas para la producción de las formas farmacéuticas sólidas. En el área de producción de comprimidos algunas de las principales razones por las cuales los polvos deben fluir libremente son para mantener (Staniforth, 2004):

- La uniformidad de peso de los comprimidos mediante una alimentación uniforme desde la tolva hacia los mecanismos de alimentación de la máquina de fabricación de comprimidos.
- Un llenado reproducible de la matriz de los comprimidos con el fin de mejorar la uniformidad del peso y producir comprimidos adecuados y propiedades fisicomecánicas constantes.
- Un flujo constante de polvo y evitar atrapamiento excesivo de aire previniendo con esto la laminación de lo comprimidos.

1.7.1 Ángulo de reposo

El ángulo de reposo se define como el ángulo máximo formado entre la superficie de un montículo de polvo y el plano horizontal. El ángulo de reposo obtenido está relacionado con la forma, distribución del tamaño de partícula y la rugosidad de la superficie de las partículas del polvo; debido a esto, al dejar fluir libremente un polvo sobre una superficie plana, los materiales que no son cohesivos y fluyen bien se extienden formando un pequeño montón, mientras que los materiales que son más cohesivos forman montones más altos y menos extendidos. El objetivo de esta prueba es determinar la capacidad de los polvos para fluir verticalmente bajo condiciones definidas (Howard, 2007; FEUM, 2014).

1.7.2 Densidad aparente y densidad compactada

El conocimiento de la densidad aparente y compactada de las mezclas de polvos son dos de los parámetros de importancia durante la fabricación ya que (Augsburger y Zellhofer, 2007):

- Muestra una perspectiva del tamaño final de la tableta, además del tipo de equipo necesario para el procesamiento.
- Prevé posibles dificultades en las mezclas de polvos y la homogeneidad de los productos intermedios y finales ya que las diferencias en las densidades pueden resultar en segregación.

- Anticipa problemáticas en las características de flujo de los polvos ya que las propiedades de flujo se ven afectadas por la densidad.

La densidad aparente de un polvo se define como la relación de la masa de una muestra de polvo sin asentar y su volumen, tomando en cuenta la contribución del espacio vacío entre las partículas, mientras que la densidad compactada se obtiene de la misma relación entre la masa de la muestra de polvo, ahora asentada mediante un movimiento mecánico, y el volumen obtenido posterior a su asentamiento (FEUM, 2014).

1.7.3 Índice de Hausner e Índice de Carr

Debido a que las interacciones entre las partículas afectan las propiedades de flujo de los polvos e influyen directamente en las propiedades de densidad, la comparación entre la densidad aparente y compactada proporcionan parámetros de importancia para la evaluación de flujo y compresibilidad de los polvos. Comúnmente estas comparaciones se usan como el índice de la capacidad de flujo de polvo (Índice de Hausner) o el índice de compresibilidad (Índice de Carr). Estos índices revelan la capacidad de compresión de un polvo. En sí, estas pruebas miden la capacidad de los polvos de asentarse y evalúan de esta manera las interacciones entre partículas, de modo que, en polvos que fluyen libremente dichas interacciones son menos destacadas y las diferencias entre densidad aparente y compactada será menor; por otro lado, en el caso de materiales con menos fluidez existen interacciones mayores entre las partículas y debido a esto se obtiene mayor diferencia entre los valores de densidad aparente y compactada (FEUM, 2014).

1.8 Evaluación de tabletas

Las pruebas de control de calidad para de formas farmacéuticas orales solidas se dividen en dos grupos, las pruebas universales que aplican a todos los medicamentos solidos e incluyen: descripción, identificación, contenido e impurezas, y las pruebas específicas: desintegración, friabilidad, dureza, perfil de disolución y uniformidad de contenido (USP 37 NF 32, 2014). Dentro de la evaluación de los comprimidos también se realizan pruebas no farmacopeicas como las pruebas de espesor y variación de peso, esto para asegurar que los comprimidos no presenten variación entre cada lote producido (Rudnic y Shwartz, 2005)

1.8.1 Evaluación farmacotécnica

1.8.1.1 Espesor

El espesor de las tabletas puede presentar alteraciones sin llegar a variaciones en el peso, esto debido a la diferencia en la densidad de la granulación y a la presión que se aplica en la compresión, así mismo, puede variar debido a cambios en la velocidad de compresión de las tabletas. La importancia del espesor de la tableta radica en que al obtener medidas homogéneas en el lote producido se asegura el empleo de los componentes de empaque seleccionados.

1.8.1.2 Variación de peso

El peso final de la tableta está definido por el punzón empleado en la fabricación de los comprimidos. Esta prueba es apropiada para determinar la uniformidad de dosis del contenido de fármaco en las tabletas, las cuales comprenden del 50-100% del peso del comprimido. Las variaciones que existen en el peso de los comprimidos son debidas a complicaciones de dosificación en la tableteadora, además de humedad excesiva, alta velocidad de compresión y variaciones en el tamaño y forma de las partículas (Rudnic y Shwartz, 2005; Niazi, 2009; USP 37 NF 32, 2014).

El espesor de la tableta puede variar en un $\pm 5\%$ dependiendo del tamaño de la tableta (Rudnic y Shwartz, 2005).

1.8.2 Evaluación farmacopeica

1.8.2.1 Dureza

La dureza es la propiedad de las tabletas que se emplea para determinar la fuerza necesaria para que los comprimidos se rompan. Esta determinación es importante ya que las tabletas deben estar en condiciones de soportar las exigencias de la manipulación y transporte durante la fabricación, en el sistema de distribución del medicamento en el mercado y finalmente en manos de los usuarios. Por estas razones, la resistencia mecánica de las tabletas es un factor que se mide en forma rutinaria (USP 37 NF 32, 2014). Los valores de dureza para los comprimidos deben ser mayores a 4.0 kp para que soporten la manipulación durante el proceso de producción (Rudnic y Shwartz, 2005).

1.8.2.2 Friabilidad

La friabilidad también llamada índice de abrasión, es un parámetro empleado para medir la capacidad de resistencia de los comprimidos al desgaste o abrasión ocasionados durante el proceso de manufactura. Esta prueba se realiza solamente una vez y en caso de que las tabletas se lleguen a segmentar, agrietar o romper después del ensayo, se considera que la muestra no es apta y no pasa la prueba (Alderborn, 2004; FEUM, 2014).

Este parámetro es un indicador de la fuerza de unión intra e inter-partículas dentro del comprimido; la presencia de defectos de laminado y fragmentación ocasionados en los comprimidos producen variaciones en la uniformidad de dosis además del rechazo del producto por parte del paciente. Para esta prueba, la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) y la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) establecen que una pérdida máxima del 1% es aceptable (Rudnic y Shwartz, 2005; García y Santos, 2001; FEUM, 2014).

1.8.2.3 Uniformidad de dosis

Este ensayo se realiza para evaluar que cada uno de los comprimidos preparados contenga la misma cantidad de principio activo (Martínez et al., 2010).

La uniformidad de dosis puede evaluarse mediante dos pruebas, uniformidad de contenido o variación de masa.

- Uniformidad de contenido: basada en la valoración del contenido individual del fármaco en determinada cantidad de comprimidos y de este

modo demostrar que los contenidos individuales están bastante cerca de la cantidad declarada.

- Variación de masa: esta prueba se emplea como alternativa para calcular la uniformidad de dosis si se evalúan tabletas sin cubierta cuya dosis del principio activo es ≥ 25 mg y la proporción del fármaco es $\geq 25\%$ del peso total del comprimido (Rudnic y Shwartz, 2005; FEUM, 2014).

1.8.2.4 Perfil de disolución

Las características de disolución del fármaco son importantes ya que la disponibilidad fisiológica y la absorción de este dependen de la presencia del fármaco disuelto. Esta prueba *in vitro* determina el tiempo necesario para que un porcentaje del fármaco contenido en el comprimido pase a la solución en determinadas condiciones específicas. En los perfiles de disolución para formulaciones de liberación prolongada, la velocidad de disolución *in vivo* es lo que propicia una absorción prolongada del fármaco, de modo que las condiciones *in vitro* pueden predecir el comportamiento de la disolución *in vivo*, debido a esto es que se requiere toma de muestra a múltiples tiempos para definir el perfil de disolución. Según lo estipulado por la USP se seleccionan por lo menos tres diferentes tiempos de muestreo para lograr una caracterización del perfil de liberación del principio activo en una forma farmacéutica de liberación prolongada (Rudnic y Shwartz, 2005; Martinez *et al.*, 2010; USP 37 NF 32, 2014; Romero, 2016).

1.8.3 Evaluación de flotación de las tabletas

1.8.3.1 Tiempo de retardo de la flotación (TRF)

Es el tiempo necesario para que el comprimido al flotar suba a la superficie desde el fondo. El tiempo de esta prueba es reportado en segundos (Someshwar *et al.*, 2011).

1.8.3.2 Tiempo total de flotación (TTF)

Es el tiempo total durante el cual la tableta permanece flotando y el tiempo de esta determinación es medido en horas (Agrawal *et al.*, 2013).

1.8.4 Índice de hinchamiento

Este parámetro se determina mediante la absorción de agua de los comprimidos al ser introducidos en fluido gástrico simulado. Con el índice de hinchamiento se evalúa la capacidad de las tabletas para mantener su forma y no desintegrarse (Reddy *et al.*, 2014).

1.9 Validación del método analítico

La validación del método analítico es el proceso por el cual se demuestra que el método utilizado dará resultados confiables en las condiciones que será empleado.

Para que el método analítico utilizado en la cuantificación de metformina durante la prueba de valoración del principio activo se considere un método validado, es necesario que cumpla con los siguientes parámetros (ICH, 2005).

1.9.1 Parámetros de validación del sistema

Permiten establecer la confiabilidad del sistema antes del tratamiento de las muestras durante el empleo rutinario de método (FEUM, 2014).

1.9.1.1 Linealidad

Es la capacidad de obtener resultados que sean proporcionales a la concentración del analito en las muestras en un intervalo de concentración establecido, ya sea directamente o mediante una transformación matemática definida (USP 37 NF 32, 2014).

Para determinar que el sistema es lineal se debe demostrar que el coeficiente de correlación de la curva de calibración es ≥ 0.99 y el error relativo relacionado con la regresión no debe ser mayor a 2% (FEUM, 2014).

1.9.1.2 Precisión

Es el grado de concordancia entre los resultados de la solución de referencia de una concentración o magnitud conocida.

El método se considera preciso cuando el Coeficiente de Variación (CV) del factor de respuesta $\leq 2\%$ (FEUM, 2014).

1.9.2 Parámetros de validación del método

La validación del método es el proceso para confirmar que el procedimiento analítico utilizado para una prueba en concreto es adecuado para su uso previsto (FEUM, 2014).

1.9.2.1 Linealidad

Se define como la capacidad del método analítico para proporcionar resultados que son directamente proporcionales a la concentración del analito dentro de un intervalo definido.

El criterio de aceptación para la linealidad del método se debe evaluar midiendo al menos cinco puntos de concentración, sin contar el cero y cada punto por triplicado. El coeficiente de regresión debe de ser ≥ 0.99 y el error relativo debido a la regresión no debe de ser mayor al 3% (FEUM, 2014).

1.9.2.2 Exactitud

Es la concordancia absoluta entre el resultado que se obtiene con el método a una determinada concentración y la cantidad verdadera del analito en una muestra, a una cantidad determinada.

El método se considera exacto cuando el promedio del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no varía más del 3% respecto a la cantidad nominal en cada punto (FEUM, 2014).

1.9.2.3 Precisión

Se define como el grado de concordancia relativa entre los resultados obtenidos al aplicar el método analítico, bajo las mismas condiciones analíticas (repetibilidad) o bajo diferentes condiciones (reproducibilidad), utilizando una muestra homogénea. La precisión del método analítico comúnmente se expresa como la desviación estándar o como el coeficiente de variación.

- La repetibilidad es la variación de los resultados de las muestras, al aplicar el método en una corrida analítica. Esta es una propiedad crítica del método analítico ya que mide la variación del método en la rutina de trabajo.

El criterio de aceptación para este parámetro indica que el CV del porcentaje cuantificado debe ser $\leq 3\%$.

- La reproducibilidad intralaboratorio expresa la variación dentro de un mismo laboratorio, cuando el método analítico se aplica en diferentes días o con diferentes analistas.

Para considerarlo aceptable el CV global del porcentaje cuantificado debe ser $\leq 3\%$ (FEUM, 2014).

1.9.2.4 Selectividad

La selectividad del método es la capacidad 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 del ambiente y/o de interacciones con los mismos componentes.

Para que el método se considere selectivo es necesario que cualquier interferencia que se pueda presentar no produzca un error mayor al aceptado en precisión y exactitud (FEUM, 2014).

1.9.2.5 Influencia del filtro

Debido a que la filtración es una operación que se lleva a cabo en la prueba de valoración del principio activo, esta operación puede causar interferencias en la cuantificación.

Como criterio de aceptación se establece que la diferencia absoluta entre el promedio de los resultados de por lo menos seis datos de solución filtrada y sin filtrar debe $\leq 2\%$ (FEUM, 2014).

1.10 Antecedentes

En 2012 Rajamma, A. y cols. formularon tabletas de retención gástrica de ziprasidona. Para lograr el efecto de flotación, emplearon dos gomas naturales diferentes, algarrobo y okra, las cuales cumplían la función de agentes gelificantes y como modificadores de liberación; además se utilizó hidroxipropilmetilcelulosa HPMC K4M, que fue seleccionada como agente matricial hidrófilo. Las tabletas formuladas, presentaron dureza óptima, contenido adecuado del fármaco, índice de flotabilidad y de hinchamiento, así como características de liberación adecuadas. Los resultados obtenidos revelaron que la concentración de HPMC K4M es crucial para la liberación del fármaco durante 8 a 24 horas. Respecto a la concentración de gomas en la formulación, se observó que a mayor concentración de goma la viscosidad de la matriz de gel aumenta y esto propicia una disminución en la hidratación de la matriz interna la cual necesita cierto grado de hidratación para lograr liberar el fármaco. De estas formulaciones, la que contenía: 20 mg de ziprasidona, 66.7 mg de HPMC K4M, 16.7 mg de goma okra y 16.7 mg de goma de algarrobo, fue la formulación que presentó liberación del fármaco hasta el final de las 24 horas. En cuanto a los estudios de flotabilidad, el comprimido que estaba compuesto por 20 mg de ziprasidona, 74.6 mg de HPMC K4M, 15.3 mg de goma okra y 12.4 mg de goma de algarrobo, no mostró adherencia a la mucosa gástrica y flotó en fluidos gástricos

durante 24 horas. De este estudio se concluyó que el empleo de polímeros a base de plantas puede ser un buen sustituto de polímeros sintéticos para el desarrollo de sistemas de liberación controlada (Rajamma *et al.*, 2012).

Singh, B. y cols. en el 2012 desarrollaron sistemas de gastrorretención de lamivudina, aprovechando el potencial de flotación-bioadhesividad de carbómeros y polímeros derivados de la celulosa los cuales fueron: carbopol 971 (CP 971P), hidroxipropilmetilcelulosa K100LV (HPMC), HPMC K4M, HPMC K15M y óxido de polietileno (PEO). A las formulaciones se les realizaron pruebas *in vitro* de liberación del fármaco en donde se calculó el tiempo necesario para disolver el 60 % del fármaco contenido en el comprimido ($t_{60\%}$). De las formulaciones preparadas las mezclas que presentaron excelente capacidad de liberación controlada fueron: CP 971P + HPMC K15M con un $t_{60\%} = 9.92$ horas, PEO 303 + HPMC K100LV $t_{60\%} = 8.43$ horas, HPMC K4M + HPMC K15M $t_{60\%} = 7.07$ horas, no obstante, las mezclas de PEO 303 + HPMC K100LV y HPMC K4M + HPMC K15M presentaron escasa fuerza bioadhesiva. De estos sistemas, todos presentaron una excelente flotabilidad hasta de 24 horas. Los estudios *in vitro* e *in vivo*, revelaron la liberación controlada del fármaco con éxito (Singh *et al.*, 2012).

En el 2013 Agrawal, A. y cols. formularon tabletas de gastroflotación de clorhidrato de metformina (500 mg), empleando bicarbonato de sodio como agente generador de gas, HPMC K4M como matriz hidrofílica, además de otros excipientes; las tabletas fueron preparadas mediante el método de granulación húmeda. Mediante este método se logró el desarrollo de comprimidos flotantes, y las tabletas cumplieron con los parámetros fisicoquímicos y/o farmacotécnicos necesarios; también se observó que a

mayor concentración de ácido esteárico en la formulación hay un mayor control de la liberación del fármaco (Agrawal *et al.*, 2013).

Yin, L. y cols. en el 2013 desarrollaron comprimidos gastroflotantes de cefalexina mediante el empleo de HPMC K100M, HPMC K4M y HPMC K15M como matriz, y bicarbonato de sodio como formador de gas. Los comprimidos fueron preparados mediante el método de granulación húmeda. Las tabletas obtenidas mostraron un perfil de liberación sostenida exitosa y un corto tiempo de retardo en evaluaciones *in vitro*; en comparación con las cápsulas convencionales, estos preparados exhibieron una liberación sostenida con biodisponibilidad relativa de 99.4%. El producto final mostró flotación en la superficie del fluido gástrico artificial durante 12 horas y una liberación del fármaco por más de 12 horas (Yin *et al.* 2013).

Durante el 2014 Reddy y cols., realizaron el desarrollo de comprimidos de matriz de liberación sostenida de diclofenaco sódico, empleando goma karaya en proporciones de 16-32% del peso total y goma ghatti en una proporción de 4-12%, como polímeros formadores de matriz, además de polivinilpirrolidona (PVP) K 30, talco, estearato de magnesio y celulosa microcristalina. Los comprimidos se elaboraron mediante granulación por vía húmeda y las tabletas obtenidas cumplieron con la evaluación de los parámetros farmacotécnicos. El perfil de liberación del fármaco para todas las formulaciones preparadas varió entre 61.88 y 100.96%, demostrando de esta manera que la liberación del principio activo es incompleta, esto dependiendo de la concentración del polímero en cada formulación, de modo que el incremento en la concentración de goma karaya y la mezcla definitiva de polímeros disminuye significativamente la velocidad de liberación del fármaco. Mediante el estudio de las cinéticas de liberación del fármaco se

observó que se ajusta a un modelo de Korsmeyer-Peppas. Respecto al ensayo de estabilidad demostraron que no existe cambio significativo en el contenido del fármaco, apariencia física o en el perfil de disolución de los comprimidos. Con este ensayo se logró observar que el empleo simultáneo de dos gomas controla la liberación del fármaco sin ocasionar efectos de retardo (Reddy *et al.*, 2014).

Diós, P. y cols., en el 2015 elaboraron tabletas flotantes de metronidazol; los comprimidos contenían alginato de sodio como matriz hidrofílica, hidroxipropilcelulosa como agente super disgregante, bicarbonato de sodio como agente efervescente, y además talco, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal como excipientes para realizar los comprimidos. Las tabletas obtenidas presentaron óptimas propiedades fisicoquímicas y el análisis estadístico reveló que la formulación que contenía 5% de alginato de sodio, 8.45% de bicarbonato de sodio y 38.63% de hidroxipropilcelulosa presentó características de disolución *in vitro* y de flotación prometedoras. Finalmente, los estudios realizados *in vivo* utilizando ratas mediante rayos X revelaron una gastrorretención de hasta 8 horas con los comprimidos optimizados (Diós *et al.*, 2015).

En el 2016 Abbas y Hanif, prepararon comprimidos de pantoprazol, empleando pectina como agente formador de gel, HPMC K100M para lograr el efecto sostenido, bicarbonato de sodio y ácido cítrico como generadores de gas. Los comprimidos obtenidos presentaron una exitosa liberación del fármaco por un máximo de 8 horas y una flotación de hasta 24 horas. Además, de las formulaciones preparadas, una de las optimizadas, y que contenía 40% de pectina, 10% de HPMC K1000M y 20% de bicarbonato de sodio, mostró buenas características de grosor, resistencia, elasticidad y perfil de liberación *in vitro* (Abbas y Hanif, 2016).

Para el 2017 Raza y cols., prepararon tabletas gastroflotantes de clorhidrato de minociclina empleando como excipientes carbopol 934, HPMCK100LV y HPMCK15M como agentes formadores de gel, bicarbonato de sodio como agente generador de gas, celulosa microcristalina, talco, estearato de magnesio y PVP como agente aglutinante. Los comprimidos fueron obtenidos por compresión directa y se realizó la evaluación de las características de flotación y de control de calidad, así como la evaluación del perfil de disolución. Se reportaron 10 formulaciones con características aceptables de control de calidad, con flotación mayor a 12 horas y una liberación del fármaco de 54 a 99%. Del análisis de cada formulación se observó como el HPMC K15M incrementa el tiempo de retardo de flotación, mientras que disminuye la liberación del fármaco, las formulaciones preparadas con HPMC K100LV se compararon con las formulaciones que contenían HPMC K15M en sus características de flotación (> 12 h de flotación); sin embargo, presentaron mayor liberación del fármaco debido a la baja viscosidad del material; respecto al carbopol 394 se reportó que por sí solo presenta tiempo de flotación corto y no logra controlar la liberación del fármaco. Finalmente se reporta que la combinación de HPMC K15M y HPMC K100LV mejora las características de flotación y controla la liberación del fármaco (Raza *et al.*, 2017).

1.11 Hipótesis

El desarrollo de formulaciones gastroflotantes de clorhidrato de metformina permitirá la obtención de comprimidos capaces de flotar en fluido gástrico simulado y de liberar el activo por al menos 10 horas.

1.12 Objetivo general

Formular y caracterizar un sistema de liberación gastroflotante de tabletas de clorhidrato de metformina.

1.13 Objetivos específicos

- Formular tabletas de gastroflotación de clorhidrato de metformina, empleando HPMC K15M, alginato de sodio, goma karaya, goma arábica, ácido cítrico y bicarbonato de sodio.
- Evaluar las propiedades de flujo y compatibilidad de la mezcla de polvos.
- Evaluar las características farmacotécnicas de las tabletas obtenidas: variación de peso, dureza, espesor, friabilidad, índice de hinchamiento, tiempo total de flotación, tiempo de retardo para lograr la flotación, ensayo del contenido.
- Realizar la validación del método analítico para la cuantificación del clorhidrato de metformina en los comprimidos.
- Realizar la cinética de liberación del fármaco de la formulación seleccionada.

CAPÍTULO 2

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Materiales

2.1.1 Equipos e instrumentos

Los siguientes equipos están ubicados en el Laboratorio de Biofarmacia y en la Farmacia Universitaria de la Facultad de Ciencias Químicas de la UANL.

- Balanza analítica ANDHR 200
- Disolutor VANKEL VK 7000
- Durómetro VANKEL 402200
- Espectrofotómetro UV-Vis VARIAN INC CARRY 50
- Friabilizador VANKEL 45-1200
- pH-metro CORNING 340
- Tableteadora rotativa ADEPT bb10

2.1.2 Materiales

- Mortero con pistilo
- Espátulas
- Bolsas de plástico
- Charolas de aluminio
- Guantes de látex
- Puntillas de micropipeta 100 μL
- Propipeta
- Piseta
- Jeringas de 3 mL
- Mangueras de látex
- Filtros Millipore Millex-HV hidrofílico PVDF 0.45 μm
- Micropipeta de 100 μL

3.1.2.1 Material de vidrio

- Vasos de precipitado de 10, 25, 50, 100, 1000 y 5000 mL
- Matraces de aforación de 5, 10, 20, 25, 100, 1000, y 3000 mL
- Pipetas volumétricas de 1, 2, 5 y 10 mL
- Probetas de 250 y 1000 mL
- Vidrios de reloj

- Embudos de filtración

2.1.3 Reactivos

- Alcohol isopropílico 99.84%
- Ácido clorhídrico 12N y 5N
- Hidróxido de sodio 5N
- Estándar de trabajo: clorhidrato de metformina 99.7% lote: C8032, Grupo Roche Syntex, S. A. de C. V.

2.1.4 Materia prima

Principio activo:

- Clorhidrato de metformina Ph. Eur, lote: MT07610513, donativo de GLOBE CHEMICALS, S. A. de C. V.

Excipientes:

- HPMC K15M grado USP, lote: 130804306, fabricante: KERRY, donativo de CHEMCEL S. A. de C. V.
- Goma karaya grado farmacéutico, lote: GT171211-01, proveedor: Desarrollo de Especialidades Químicas, S. A. de C. V.
- Goma arábica grado farmacéutico, lote: GM02911701, donativo de PICSA de México Internacional, S. A. de C. V.

- Alginato de sodio grado USP, lote: AS 140806-04, proveedor: Desarrollo de Especialidades Químicas, S. A. de C. V.
- Polivinilpirrolidona K29/32, lote: 20130115, 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.
- Ácido cítrico grado USP, lote: AC 140725-01, 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 160725-02, proveedor: Desarrollo de Especialidades Químicas, S. A. de C. V.
- Celulosa microcristalina NF, lote: CM 160725-02, proveedor: Desarrollo de Especialidades Químicas, S. A. de C. V.

2.2 Métodos

2.2.1 Análisis de compatibilidad entre principio activo y excipientes

Se llevaron a cabo pruebas de compatibilidad entre el principio activo, las gomas y los demás excipientes empleados en las formulaciones de los comprimidos para determinar posibles interacciones entre ellos. Las pruebas se realizaron preparando mezclas binarias del fármaco con cada uno de los excipientes en una proporción de 1:1,

empleando espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier por reflexión total atenuada para su evaluación (FTIR-ATR) (Wadher *et al.*, 2011).

2.2.2 Pruebas de flujo y compresión de mezcla de polvos

2.2.2.1 Ángulo de reposo

Se colocó un embudo de vidrio sobre un soporte a una altura de 12.5 cm desde el borde inferior del embudo respecto a la superficie de prueba, se fijó de tal manera que quedara perpendicular a dicha superficie. Se colocaron 50 ± 0.25 g de la mezcla de polvos en el embudo con el orificio inferior tapado, posteriormente se destapó el orificio y se dejó fluir el polvo hasta la superficie plana. Esta determinación se realizó por triplicado y finalmente se procedió al cálculo del ángulo de reposo mediante la fórmula 1 (FEUM, 2014).

$$AR = \tan^{-1}\left(\frac{2h}{D}\right)$$

Fórmula 1

Donde:

AR = ángulo de reposo

H = altura

D = diámetro del lecho del polvo

2.2.2.2 Densidad aparente

Se realizó mediante el método de la probeta graduada. Se pesaron 100 g de la mezcla de polvos y se colocaron en una probeta de vidrio de 250 mL. Los polvos se

nivelaron cuidadosamente sin compactarlos y se procedió a tomar lectura del volumen aparente. Se calculó la densidad aparente en gramos por mililitro (g/mL) empleando la fórmula 2 (FEUM, 2014).

$$\text{Densidad aparente} = M/V_0$$

Fórmula 2

Donde:

M = masa

V₀ = volumen aparente sin asentar

2.2.2.3 Densidad compactada

Se procedió a emplear la misma muestra utilizada en la determinación de la densidad aparente sin retirarla de la probeta. La boca de la probeta se cubrió para posteriormente elevarla a una altura de 10 ± 5 cm y proceder a impactarla sobre una superficie plana a ritmo constante 250 veces. Finalmente, se tomó lectura del volumen compactado y se calculó la densidad compactada en gramos por mililitros (g/mL) utilizando la fórmula 3 (FEUM, 2014).

$$\text{Densidad compactada} = m/V_f$$

Fórmula 3

Donde:

M = masa

V_f = volumen final asentado

2.2.2.4 Índice de Hausner (IH)

Con base a las determinaciones densidad aparente y densidad compactada se realizaron los cálculos para determinar el Índice de Hausner mediante la fórmula 4 (FEUM, 2014):

$$IH = \frac{V_0}{V_f}$$

Fórmula 4

Donde:

V_0 = volumen aparente sin asentar

V_f = volumen final asentado

2.2.2.5 Índice de Carr (IC)

Se determinó a partir de los datos obtenidos en densidad aparente y compactada, mediante la fórmula 5 (FEUM, 2014):

$$IC = 100(V_0 - V_f)V_0$$

Fórmula 5

Donde:

V_0 = volumen aparente sin asentar

V_f = volumen final asentado

2.2.3 Formulaci3n de tabletas

Para el desarrollo de los comprimidos gastroflotantes se realizaron diversas mezclas en las cuales se variaron los porcentajes de las gomas respecto al peso total, los porcentajes de los agentes formadores de gas, as3 como la concentraci3n de PVP en la soluci3n aglutinante. Del mismo modo se realizaron variaciones en los tamices empleados y el tiempo de mezclado de los polvos, todo esto hasta encontrar las condiciones que permitieran la obtenci3n de los comprimidos que cumplieran con los requisitos de calidad.

Se utilizaron goma karaya, goma ar3biga, alginato de sodio y goma guar, adem3s de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K15M), con la finalidad de proporcionar una matriz hidr3fila para la formulaci3n.

Las tabletas conten3an 500 mg del principio activo, clorhidrato de metformina, adem3s de diversos excipientes como celulosa microcristalina como agente diluyente, estearato de magnesio como antiadherente, talco como agente lubricante para proporcionar fluidez a los polvos, bicarbonato de sodio y 3cido c3trico como agentes generadores de gas, y PVP como agente aglutinante (Garc3a y Santos, 2001; Alderborn, 2004).

Los comprimidos se realizaron mediante el m3todo de granulaci3n por v3a h3meda. En la tabla 3 se muestran la composici3n de las formulaciones preparadas.

Tabla 3. Formulaciones para tabletas gastroflotantes de clorhidrato de metformina

Formulaciones para tabletas gastroflotantes de clorhidrato de metformina								
Materia prima (%)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
CM	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5
GK	16.25	12.0	-	-	-	-	-	-
GA	-	-	16.25	12.0	-	1.0	-	-
GG	-	-	-	-	-	-	6.125	4.375
AS	-	-	-	-	1.0	0.35	-	-
HPMC K15M	6.25	12.0	6.25	12.0	6.25	6.25	24.625	26.375
EM	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5
BS	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	5.0	5.0
AC	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.25	1.25
CMC	3.0	1.5.0	3.0	1.5	10.25	9.7	-	-
TL	3.0	3.0	3.0	3.0	11.0	11.2	-	-

CM= Clorhidrato de metformina, GK= Goma karaya, GA= Goma arábica, GG= Goma guar, AS= Alginato de sodio, HPMC K15M= Hidroxipropilmetilcelulosa, EM= Estearato de magnesio, BS= Bicarbonato de sodio, AC= Ácido cítrico, CMC= Celulosa microcristalina, TL= Talco, F= Formulación

2.2.3.1 Granulación por vía húmeda

1. Se pesaron exactamente el principio activo y los excipientes en una balanza analítica y se taparon con parafilm.
2. En un mortero se molió finamente el principio activo para facilitar el tamizado.
3. En una malla No. 40 se tamizaron el principio activo y el polímero de mayor proporción, y se procedió a mezclar durante 10 minutos en una bolsa de plástico.
4. Se tamizó en una malla No. 40 el polímero de menor proporción y se incorporó a la bolsa anterior, se mezclaron por 10 minutos.

5. Los polvos previamente mezclados se humectaron con una solución de PVP al 10% en alcohol isopropílico por atomización a velocidad lenta hasta que se formó una masa húmeda.
6. La masa previamente formada se tamizó en una malla No. 16 para formar los gránulos, estos gránulos se recolectaron en charolas de aluminio y se esparcieron en la superficie.
7. Los gránulos húmedos se secaron en una estufa aireada a 60-65 °C durante dos horas.
8. Los gránulos secos se molieron en un mortero y se pasaron a través de una malla No. 40 para homogenizar el tamaño de partícula.
9. Los gránulos obtenidos se mezclaron en una bolsa de plástico durante diez minutos con el resto de los excipientes, los cuales previamente habían sido tamizados en una malla No. 40 y premezclados por cinco minutos.
10. La mezcla final de polvos se colocó en la tolva alimentadora de la tableteadora y se elaboraron los comprimidos.
11. Las tabletas obtenidas se almacenaron en recipientes herméticos debidamente rotulados para su posterior evaluación.

2.2.4 Evaluación de los comprimidos

2.2.4.1 Evaluación farmacotécnica

2.2.4.1.1 Variación de peso

Se determinó pesando individualmente 10 tabletas de cada lote en una balanza analítica. Se calculó \bar{x} , CV y DS (Agrawal *et al.*, 2013).

2.2.4.1.2 Espesor

Se seleccionaron al azar 10 tabletas de cada lote y se tomaron las medidas con un vernier. Se calculó \bar{x} , CV y DS (Diós *et al.*, 2015).

2.2.4.2 Evaluación farmacopeica

2.2.4.2.1 Dureza

Se determinó en 10 comprimidos de cada lote empleando para la prueba el durómetro Vankel. Se calculó \bar{x} , CV y DS (FEUM, 2014).

2.2.4.2.2 Friabilidad

Se tomaron al azar 10 tabletas de cada lote y se les retiró el exceso de polvo cuidadosamente, se pesaron con exactitud y se colocaron en el tambor del friabilizador. La muestra se hizo girar 100 veces, al terminar se retiraron las tabletas del tambor, se les quitó el polvo suelto y finalmente se pesaron en una balanza analítica. Se calculó el porcentaje de pérdida en peso de la muestra (USP 37 NF 32, 2014).

2.2.4.2.3 Uniformidad de dosis

Se pesaron 20 tabletas de cada lote, se calculó su peso promedio y se molieron en un mortero hasta polvo fino, se pesó una cantidad del polvo equivalente a 100 mg de clorhidrato de metformina el cual se colocó en un matraz volumétrico de 100 mL. Se añadieron 70 mL de agua destilada y se agitó en una placa de agitación magnética durante 15 min, se llevó al aforo con agua destilada y se filtró. Los primeros 20 mL del filtrado se desecharon, 10 mL del filtrado se diluyeron con agua desionizada a 100 mL y posteriormente 10 mL de éstos se diluyeron con agua destilada a 100 mL. Se midió la absorbancia por espectrofotometría UV-vis a una longitud de onda de 233 nm, se utilizaron celdas de cuarzo de un cm de espesor y agua destilada como blanco (FEUM, 2014).

2.2.4.2.4 Perfil de disolución

2.2.4.2.4.1 Preparación de medio de disolución

Se empleó una solución de HCl 0.1N, fluido gástrico simulado (FGS), como medio de disolución. Para la preparación del FGS se utilizaron 20 mL de ácido clorhídrico 5N y se colocaron en un matraz volumétrico de 1000 mL, posteriormente se añadió agua destilada hasta el aforo, se colocó en agitación magnética, se ajustó a un pH de 1.2 ± 0.05 con una solución de NaOH 5N.

Este medio de disolución se filtró y se desgasificó colocándolo en el equipo de ultrasonido durante 30 minutos, esto con el objetivo de eliminar las interferencias producidas por gases disueltos.

2.2.4.2.4.2 Evaluación del perfil de disolución

El análisis se realizó utilizando el disolutor Vankel VK 7000 II según lo descrito en la FEUM y empleando como medio de disolución FGS con un pH de 1.2 ± 0.05 (FEUM, 2014).

Se tomaron seis tabletas de cada lote y se colocaron individualmente en cada uno de los vasos del disolutor los cuales contenía 900 mL del medio de disolución, las condiciones de trabajo en las que se realizó el ensayo fueron a temperatura de 37 ± 0.5 °C y se accionaron las paletas del equipo a 100 rpm.

El muestreo se realizó a las 1, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 12 y 24 horas, se tomaron alícuotas de 3 mL en la zona central entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la paleta, las muestras fueron filtradas y posteriormente diluidas en FGS para su análisis en el espectrofotómetro de UV-vis a 233 nm empleando el FGS como blanco de ajuste.

El procedimiento se realizó sin reposición de medio de disolución ya que el total del volumen tomado para las muestras no excedió el 10% de la cantidad total del medio contenido en cada vaso (900 mL).

2.2.4.3 Evaluación de flotación

2.2.4.3.1 Tiempo de retardo de flotación

Se colocaron individualmente tres tabletas en vasos de precipitado conteniendo 100 mL de fluido gástrico simulado a una temperatura de 37 ± 0.5 °C. Se tomó el tiempo que tardó el comprimido en flotar desde el fondo del vaso de precipitado hasta la superficie. Se calculó \bar{X} , CV y DS (Agrawal *et al.* 2013).

2.2.4.3.2 Tiempo de flotación

Tres tabletas de cada lote se colocaron individualmente en vasos de precipitado de 100 mL que contenían 100 mL de fluido gástrico simulado a una temperatura de 37 ± 0.5 °C y se midió el tiempo total en que la tableta se mantuvo en flotación (Agrawal *et al.* 2013).

2.2.4.4 Índice de hinchamiento

En una balanza analítica se pesó una tableta y se colocó en un vaso de precipitado que contenía 100 mL de fluido gástrico simulado a una temperatura de 37 ± 0.5 °C. Cada hora, durante cinco horas, se tomó la tableta, se le retiró el exceso de agua de la superficie de la tableta fue pesada nuevamente. Se realizaron los cálculos para obtener el índice de hinchamiento además de CV y DS. Esta determinación se realizó por triplicado (Reddy *et al.*, 2014).

2.2.5 Validación del método analítico para la cuantificación de metformina

Para la validación del método analítico se realizó bajo los lineamientos establecidos por la NOM-177-SSA1-2013, norma en la cual se describen los procedimientos y pruebas que se requieren para establecer que un medicamento es intercambiable (NOM-177-SSA1-2013).

2.2.5.1 Validación del sistema

2.2.5.1.1 Linealidad

Se determinó mediante la preparación de una curva de calibración por duplicado, realizada a partir del estándar de referencia de clorhidrato de metformina y con cinco puntos de concentración, los cuales fueron 6, 8, 10, 12 y 14 $\mu\text{g/mL}$ del principio activo.

Para la preparación de la solución de referencia se procedió a pesar exactamente 50 mg del estándar de referencia de clorhidrato de metformina y se colocaron en un matraz volumétrico de 100 mL, el cual se aforó con agua destilada. Esta solución tenía una concentración de 500 $\mu\text{g/mL}$.

A partir de la solución de referencia se prepararon las soluciones de trabajo, para esto se tomaron alícuotas de 3, 4, 5, 6, y 7 mL las cuales se colocaron individualmente en matraces volumétricos de 250 mL y se aforaron con agua destilada. Estas soluciones tenían una concentración final de 6, 8, 10, 12 y 14 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente. Finalmente se procedió a realizar la medición en un espectrofotómetro de UV-vis a una longitud de onda de 232 nm.

2.2.5.1.2 Precisión

Se calculó el CV del factor de respuesta en cada punto de concentración a partir de los datos obtenidos en linealidad.

2.2.5.2 Validación del método

2.2.5.2.1 Linealidad

Para la determinación de la linealidad del método se procedió a la preparación de curvas de calibración por triplicado, a cinco niveles de concentración, partiendo del estándar de referencia de clorhidrato de metformina, empleando la técnica de porcentaje de recuperación.

La solución de referencia se preparó pesando exactamente 2.5 mg del estándar de referencia de clorhidrato de metformina y se procedió a colocarlo en un matraz volumétrico de 250 mL, el cual se aforó con agua destilada, para obtener una concentración final de 10 mg/mL.

Las soluciones de trabajo se prepararon por triplicado, se realizaron diluciones seriadas a concentraciones conocidas del principio activo. Se colocaron por separado alícuotas de la solución de referencia en matraces de aforación de 100 mL y se agregó la mezcla de excipientes empleados en todas las formulaciones preparadas, según como se indica en la tabla 4.

Tabla 4. Preparación de las soluciones de trabajo

Volumen (mL) de solución de referencia	Cantidad (mg) de mezcla de excipientes agregada	Concentración final de metformina después de las diluciones ($\mu\text{g/mL}$)
6	40	6
8	50	8
10	60	10
12	70	12
14	80	14

A los matraces con la alícuota de la solución de referencia y mezcla de excipientes se les añadieron 70 mL de agua destilada, se colocaron en agitación mecánica durante 15 minutos y se llevó a aforo con agua destilada, para posteriormente filtrar. Los primeros 20 mL del filtrado se desecharon. Se tomaron 10 mL del filtrado y se procedió a diluir con agua destilada en matraces de 100 mL, y posteriormente 10 mL de estos se colocaron en matraces de 100 mL para diluir con agua destilada. Finalmente se procedió a lectura en el

espectrofotómetro de UV-vis a una longitud de onda de 232 nm, empleando celdas de cuarzo de un cm y agua destilada como blanco de ajuste.

2.2.5.2.2 Exactitud

Se calculó el porcentaje de recuperación, promedio y \pm respecto a la cantidad definida para cada nivel de concentración utilizando los datos que se obtuvieron a partir del análisis de linealidad del método.

2.2.5.2.3 Precisión

- Repetibilidad

Se calculó el coeficiente de variación global a partir de los porcentajes de recuperación calculados en la evaluación de la exactitud del método.

- Reproducibilidad

Para analizar la precisión del método analítico se procedió a evaluar la variabilidad inter-día en un análisis por triplicado. Se procedió a tomar 10 ml de la solución de referencia y 60 mg de mezcla de excipientes, se colocaron en un matraz de aforación de 100 mL, se agregaron 70 mL de agua destilada y se colocó en agitación mecánica durante 15 minutos, para posteriormente llevar a aforo con agua destilada y finalmente filtrar. Los primeros 20 mL del filtrado se desecharon. Diez mL del filtrado se colocaron en un matraz volumétrico de 100 mL y llevó a aforo con agua destilada, posteriormente 10 mL de estos se

llevaron a un matraz volumétrico de 100 mL y se diluyeron con agua destilada, la concentración final de la dilución preparada fue de 10 $\mu\text{g/mL}$. Finalmente, se midió la absorbancia en un espectrofotómetro de UV-vis a una longitud de onda de 232 nm, empleando celdas de cuarzo de un cm y agua como blanco de ajuste. El procedimiento se realizó igual para los dos días consecutivos de análisis. Se procedió al cálculo de los promedios, desviaciones estándar y coeficientes de variación para cada día de prueba, además del coeficiente de variación global del análisis.

2.2.5.2.4 Selectividad

Se analizaron por separado la solución de referencia y la solución problema, se realizó un barrido de 200 a 800 nm en el espectrofotómetro. Las soluciones fueron preparadas como se indica en los apartados: linealidad del sistema y linealidad del método, respectivamente, las dos con una concentración final de 10 $\mu\text{g/mL}$.

2.2.5.2.5 Influencia del filtro

El análisis se determinó evaluando los resultados por sextuplicado de una solución de referencia con concentración de 10 $\mu\text{g/mL}$ filtrada y sin filtrar.

La solución de referencia se realizó como se indica en el apartado de linealidad del sistema.

CAPÍTULO 3

RESULTADOS

3.1 Análisis de materia prima

Con el objetivo de buscar posibles interacciones entre el principio activo y el excipiente dentro de las formulaciones se realizó un análisis de espectroscopía de infrarrojo por reflexión total atenuada (FTIR-ATR) del principio activo y mezclas binarias entre el clorhidrato de metformina y cada uno de los excipientes.

En cada uno de los espectros de infrarrojo (IR) obtenidos se pueden observar las bandas características correspondientes a cada uno de los grupos funcionales de la estructura química de cada uno de los compuestos analizados.

En la figura 1 se puede observar el espectro de IR del clorhidrato de metformina el cual muestra las bandas características del compuesto, alrededor de 3365 cm^{-1} y 3289 cm^{-1} las señales que corresponden al estiramiento del enlace N-H de la amina primaria, en 3145 cm^{-1} la banda que corresponde al estiramiento N-H de la amina secundaria y alrededor de 1618 cm^{-1} , 1559 cm^{-1} y 1066 cm^{-1} las señales características a la flexión de

N-H de la amina secundaria, flexión del enlace N-H de la amina primaria y finalmente el estiramiento del enlace C-N de la amina primaria.

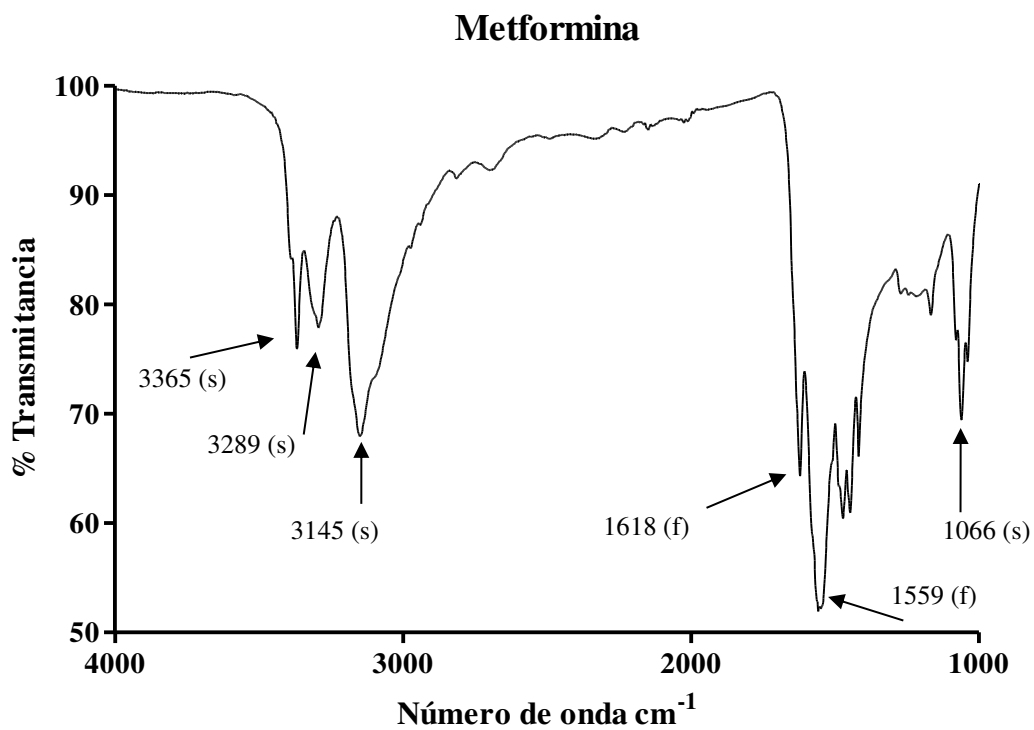


Figura 1. Espectro de IR de clorhidrato de metformina

A continuación, en las figuras 2 y 3 se muestran los espectros de IR para el análisis de las mezclas binarias de metformina y los excipientes en proporción 1:1; en los recuadros se señalan las zonas de las bandas características de metformina.

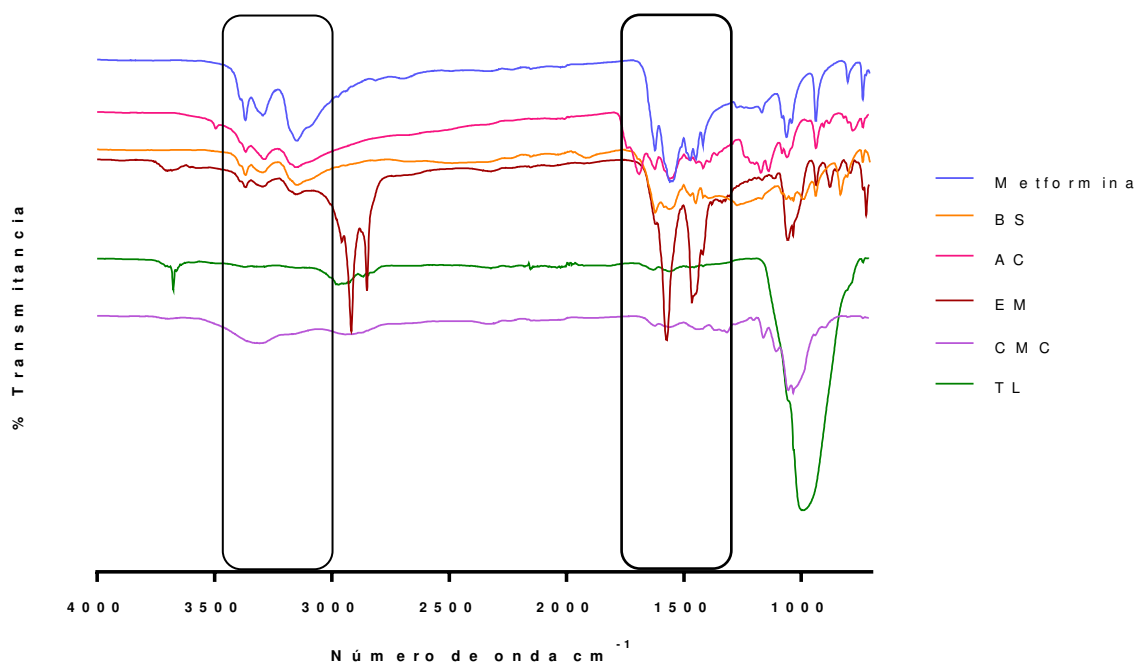


Figura 2. Espectros de IR de las mezclas binarias de los excipientes y metformina.

BS = bicarbonato de sodio; AC = ácido cítrico; EM = estearato de magnesio; CMC = celulosa microcristalina; TL = talco.

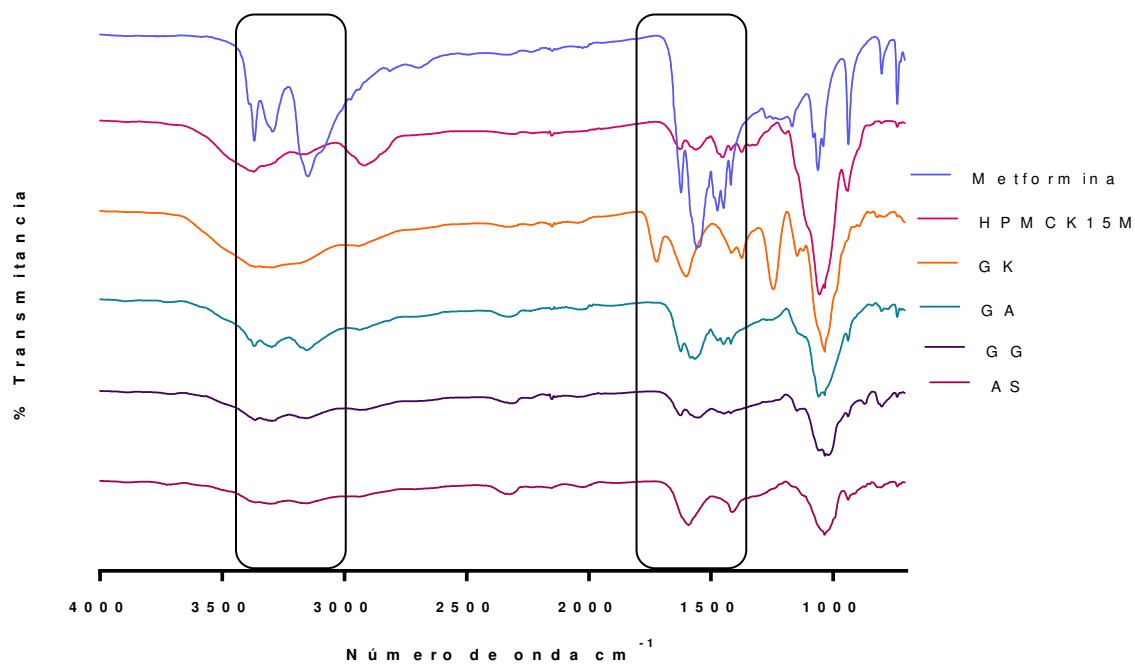


Figura 3. Espectros de IR de las mezclas binarias de las gomas y metformina

HPMC K15M = hidroxipropilmetilcelulosa; GK = goma karaya; GA = goma arábica; GG = goma guar; AS = alginato de sodio.

3.2 Pruebas de flujo y compresión de mezclas de polvos

3.2.1 Ángulo de reposo

Se realizó con el propósito de evaluar las propiedades de flujo de las mezclas de los polvos que posteriormente se someterían al proceso de fabricación. En la tabla 5 se muestran los criterios de aceptación

Tabla 5. Propiedades de flujo y ángulo de reposo

Propiedad de flujo	Ángulo °
Excelente	25- 30
Bueno	31- 35
Adecuado- no se necesita ayuda	36- 40
Aceptable- puede demorarse	41- 45
Pobre- es necesario agitar o someterse a vibración	46- 55
Muy pobre	56- 65
Extremadamente pobre	> 66

La tabla 6 muestra los resultados obtenidos de la evaluación del ángulo de reposo de las ocho formulaciones realizadas las cuales presentaron propiedades de flujo excelentes.

Tabla 6. Resultados de ángulo de reposo de formulaciones

Formulación	Ángulo °	Propiedad de flujo
F1	28	Excelente
F2	27	Excelente
F3	28	Excelente
F4	26	Excelente
F5	29	Excelente
F6	30	Excelente
F7	28	Excelente
F8	28	Excelente

3.2.2 Densidad aparente y compactada

La tabla 7 muestra los resultados de los parámetros de las densidades con los cuales se determinó posteriormente el IH e IC.

Tabla 7. Resultados de densidad aparente y compactada

Formulación	Densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)
F1	0.68	0.92
F2	0.67	0.85
F3	0.70	0.86
F4	0.64	0.81
F5	0.66	0.90
F6	0.65	0.90
F7	0.57	0.83
F8	0.64	0.88

3.2.3 Índice de Hausner e Índice de Carr

Para evaluar las características de compresibilidad de los polvos se realizó la determinación del IH e IC.

En la tabla 8 se pueden apreciar los valores de referencia para el IC e IH así como las propiedades de flujo; del mismo modo se puede observar la correlación directa que existe entre el índice de compresibilidad (IC) y el IH (FEUM,2014).

Tabla 8. Índice de Carr e Índice de Hausner

Índice de Carr	Propiedades de flujo	Índice de Hausner
5 a 11	Excelentes	1.00 a 1.11
12 a 17	Buenas	1.12 a 1.18
18 a 22	Aceptables	1.19 a 1.34
26 a 31	Pobres	1.35 a 1.45
35 a 38	Muy pobres	1.46 a 1.59
>38	Extremadamente malas	>1.60

A continuación, en la tabla 9 se presentan los valores obtenidos para el IC e IH de las mezclas de polvos de cada una de las formulaciones desarrolladas.

Tabla 9. Resultados de IC e IH

Formulación	IC	IH	Propiedad de flujo
F1	26	1.35	Pobres
F2	21	1.26	Aceptables
F3	18	1.22	Aceptables
F4	20	1.26	Aceptables
F5	26	1.36	Pobres
F6	27	1.38	Pobres
F7	31	1.46	Pobres
F8	27	1.37	Pobres

3.3 Formulación

En la tabla 10 se muestran las formulaciones que cumplieron con los requisitos de apariencia, dureza, friabilidad y peso. Se muestran las combinaciones de excipientes y principio activo que se utilizaron para el desarrollo de los comprimidos, las cantidades se

expresan en miligramos (mg) y en porcentaje con base al peso final del comprimido, que fue de 800 mg.

Tabla 10. Formulaciones para tabletas gastroflotantes de clorhidrato de metformina

Materia prima	F1 mg (%)	F2 mg (%)	F3 mg (%)	F4 mg (%)	F5 mg (%)	F6 mg (%)	F7 mg (%)	F8 mg (%)
CM	500 (62.5%)	500 (62.5%)	500 (62.5%)	500 (62.5%)	500 (62.5%)	500 (62.5%)	500 (62.5%)	500 (62.5%)
GK	130 (16.2%)	96 (12%)	-	-	-	-	-	-
GA	-	-	130 (16.2%)	96 (12%)	-	8 (1%)	-	-
GG	-	-	-	-	-	-	49 (6.1%)	35 (4.3%)
AS	-	-	-	-	8 (1%)	2.8 (0.35%)	-	-
HPMC K15M	50 (6.2%)	96 (12%)	50 (6.2%)	96 (12%)	50 (6.2%)	50 (6.2%)	197 (24.6%)	211 (26.3%)
EM	8 (1%)	8 (1%)	8 (1%)	8 (1%)	8 (1%)	8 (1%)	4 (0.5%)	4 (0.5%)
BS	48 (6%)	48 (6%)	48 (6%)	48 (6%)	48 (6%)	48 (6%)	40 (5%)	40 (5%)
AC	16 (2%)	16 (2%)	16 (2%)	16 (2%)	16 (2%)	16 (2%)	10 (1.25%)	10 (1.25%)
CMC	24 (3%)	12 (1.5%)	24 (3%)	12 (1.5%)	82 (10.2%)	77.6 (9.7%)	-	-
TL	24 (3%)	24 (3%)	24 (3%)	24 (3%)	88 (11%)	89.6 (11.2%)	-	-

CM = Clorhidrato de metformina, GK = Goma karaya, GA = Goma arábica, GG = Goma guar, AS = Alginato de sodio, HPMC K15M = Hidroxipropilmetilcelulosa, EM = Estearato de magnesio, BS = Bicarbonato de sodio, AC = Ácido cítrico, CMC = Celulosa microcristalina, TL = Talco, F = Formulación

En la tabla 11 se presentan los resultados de la evaluación de apariencia de los comprimidos obtenidos, donde se reporta que las tabletas obtenidas a partir de estas formulaciones cumplieron con el criterio de aceptación al presentar aspecto uniforme, liso y brillante.

Tabla 11. Resultados de evaluación de apariencia de comprimidos preparados

Formulación	Criterio de aceptación
F1	Cumple
F2	Cumple
F3	Cumple
F4	Cumple
F5	Cumple
F6	Cumple
F7	Cumple
F8	Cumple

3.4 Evaluación de comprimidos

En la tabla 12 se muestran los resultados de la evaluación de variación de peso de los comprimidos. Se puede observar como todas las formulaciones que cumplen con el criterio de aceptación establecido por la USP, ya que la variación de peso debe ser $\leq 5\%$ CV.

Tabla 12. Resultados de variación de peso

Formulación	Peso promedio (mg) \pm DS	CV de peso (%)
F1	806.80 \pm 0.004	0.52
F2	796.30 \pm 0.004	0.61
F3	811.40 \pm 0.003	0.43
F4	803.60 \pm 0.006	0.84
F5	812.20 \pm 0.003	0.36
F6	806.10 \pm 0.007	0.85
F7	803.70 \pm 0.005	0.66
F8	800.00 \pm 0.005	0.73

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

A continuación, la tabla 13 muestra los resultados obtenidos de la prueba de espesor y dureza de los comprimidos obtenidos. Se puede observar como las tabletas fabricadas cumplen con los criterios ya que las variaciones de estos parámetros deben ser $\leq 5\%$ para que se consideren aceptables.

Tabla 13. Resultados de espesor y dureza

Formulación	Espesor (mm) n=10		Dureza (kp) n=10	
	Promedio \pm DS	% CV	Promedio \pm DS	% CV
F1	6.14 \pm 0.047	0.77	21.53 \pm 0.96	4.49
F2	6.13 \pm 0.042	0.68	18.92 \pm 0.77	4.07
F3	6.14 \pm 0.028	0.46	11.75 \pm 0.39	3.33
F4	6.09 \pm 0.021	0.34	17.8 \pm 0.74	4.18
F5	6.03 \pm 0.034	0.57	23.03 \pm 0.98	4.28
F6	6.07 \pm 0.035	0.58	14.98 \pm 0.62	4.14
F7	6.13 \pm 0.053	0.87	11.05 \pm 0.46	4.18
F8	6.14 \pm 0.048	0.46	10.66 \pm 0.49	4.64

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

La tabla 14 presenta los resultados de la evaluación de friabilidad, prueba en la que el criterio de aceptación establecido por la FEUM para que los comprimidos sean aprobados es que no se presente una pérdida mayor al 1% del peso promedio de 10 tabletas al finalizar la prueba.

De los resultados de esta prueba se puede observar que todas las formulaciones cumplieron con el criterio de aceptación establecido por la FEUM, ya que presentan pérdida de peso menor al 1%.

Tabla 14. Resultados de evaluación de friabilidad

Formulación	Pérdida de peso (%) n=10	Criterio de aceptación (<1%)
F1	0.13	Cumple
F2	0.14	Cumple
F3	0.51	Cumple
F4	0.22	Cumple
F5	0.20	Cumple
F6	0.34	Cumple
F7	0.51	Cumple
F8	0.49	Cumple

F = formulación; n = número de comprimidos.

La tabla 15 recoge los datos obtenidos de la evaluación de uniformidad de contenido de las formulaciones preparadas, cada una de las formulaciones cumplieron con el criterio de aceptación para este ensayo. El criterio de aceptación que establece la FEUM es de 95% al 105% de metformina en el ensayo de contenido.

Tabla 15. Resultados de evaluación de uniformidad de contenido

Formulación	Metformina %	Criterio de aceptación (entre 95% y 105% de metformina)
F1	100	Cumple
F2	98	Cumple
F3	98	Cumple
F4	96	Cumple
F5	97	Cumple
F6	96	Cumple
F7	98	Cumple
F8	96	Cumple

En la tabla 16 se muestran los resultados de la evaluación de los parámetros de flotación de los comprimidos, el tiempo de retardo de flotación en segundos y el tiempo total de flotación en horas.

Tabla 16. Resultados de la evaluación de flotación de los comprimidos

Formulación	Tiempo de retardo de flotación (s ± DS) n=3	Tiempo total de flotación (horas ± DS) n=3
F1	27.66±3.53	> 24 h
F2	25.29±5.41	> 24 h
F3	Se desintegra	Se desintegra
F4	Se desintegra	Se desintegra
F5	Se desintegra	Se desintegra
F6	Se desintegra	Se desintegra
F7	185.11 ± 4.06	> 24 h
F8	189.13 ± 4.69	> 24 h

F = Formulación; DS = desviación estándar; s = segundos; n = número de comprimidos.

Los resultados de esta evaluación revelaron que las formulaciones F3, F4, F5 y F6 no presentan características de flotación ya que al ponerse en contacto con el fluido gástrico simulado se desintegran rápidamente. Así mismo se puede observar como las formulaciones F7 y F8 reportan mayor tiempo de retardo de flotación en comparación con las formulaciones F1 y F2 que fueron las que menor tiempo de retardo de flotación presentaron. Sin embargo, las cuatro formulaciones que lograron flotar presentaron tiempo total de flotación de hasta más de 24 horas.

En la tabla 17 y en la figura 4 se reportan los resultados obtenidos de la evaluación del índice de hinchamiento expresados en %.

Tabla 17. Resultados de la evaluación de hinchamiento de los comprimidos

Formulación	Tiempo (h)				
	1	2	3	4	5
F1	45.28 %	72.98%	91.65%	109.60%	133.50%
F2	59.04%	79.19%	92.38%	118.56%	132.50%
F3	0	0	0	0	0
F4	0	0	0	0	0
F5	0	0	0	0	0
F6	0	0	0	0	0
F7	Sin evaluar				
F8	Sin evaluar				

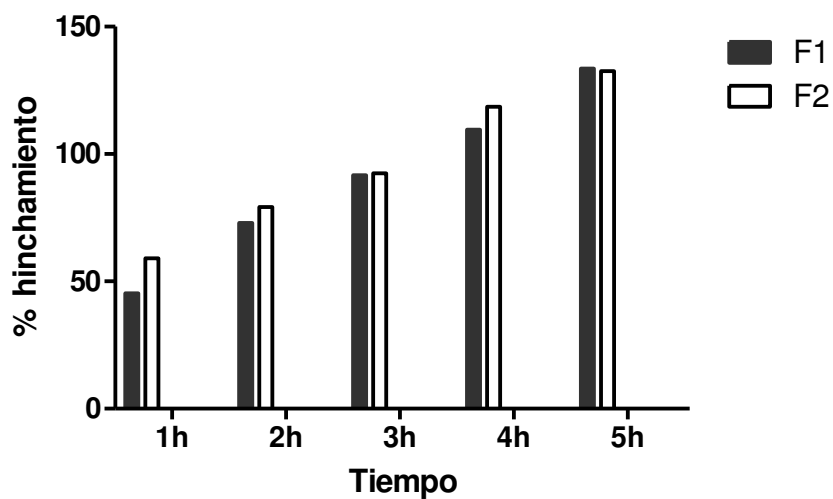


Figura 4. Gráfica de índice de hinchamiento

Al realizar esta prueba solamente F1 y F2 lograron evaluarse con éxito, debido a que las formulaciones F3 a la F6 se desintegraron, mientras para las F7 y F8 no fue posible

realizar la medición debido a que la formación de gel en la superficie de los comprimidos fue tan débil que al momento de tomar el comprimido para su evaluación este se desprendía.

La tabla 18 y la figura 5, presentan los resultados de la evaluación de los perfiles de disolución de cada formulación, se pueden observar dos patrones diferentes de liberación del fármaco: por un lado, las formulaciones F3 a la F6, se desintegran al contacto con el fluido gástrico simulado, así como las formulaciones F7 y F8 que forman una pequeña capa de gel, pero esta se desintegra debido al movimiento del equipo; estas formulaciones liberan el fármaco rápidamente. Por el otro las formulaciones F1 y F2 muestran una liberación gradual de fármaco a lo largo del ensayo.

Tabla 18. Evaluación de perfil de disolución

Porcentaje de fármaco liberado								
Hora	% de metformina disuelto							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
1	24.50	25.09	91.80	90.82	94.00	93.43	91.97	92.52
2	37.90	39.38	94.00	92.78	94.20	94.46	93.40	94.59
3	46.50	49.59	94.40	92.95	95.20	95.46	94.83	94.32
5	62.00	62.75	96.40	93.52	96.20	97.11	96.71	96.64
6	69.50	73.03	98.80	93.73	96.40	96.03	98.70	98.71
8	76.80	82.80	98.80	93.73	98.50	97.45	98.70	98.71
10	81.70	89.68	98.80	93.73	98.50	97.45	98.70	98.71
12	86.40	91.00	98.80	93.73	98.50	97.45	98.70	98.71
24	88.10	93.12	98.80	93.73	98.50	97.45	98.70	98.71

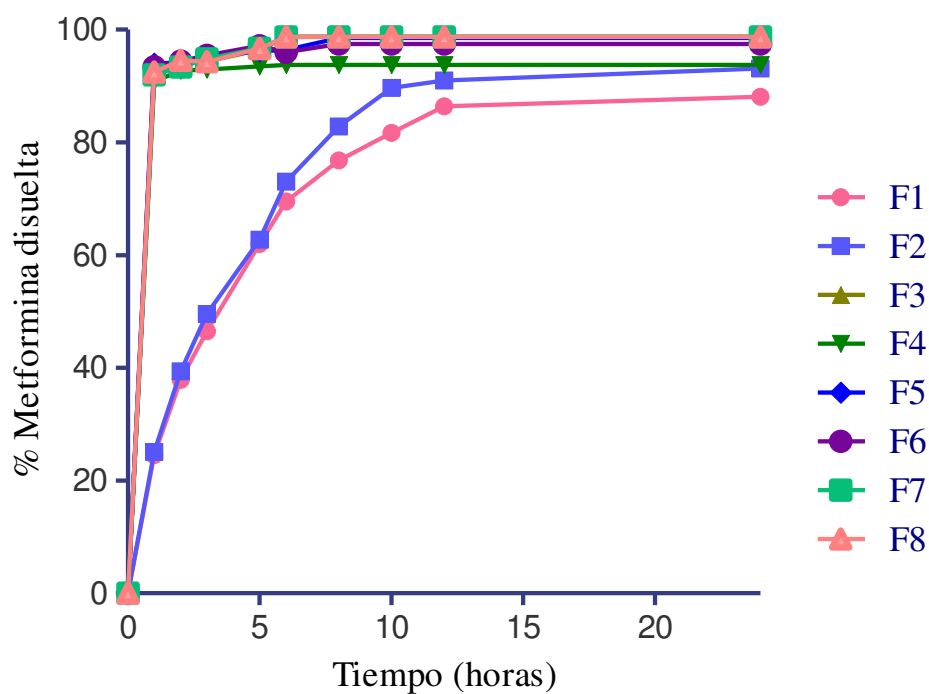


Figura 5. Gráfica de perfil de disolución

Para formas de liberación prolongada la USP establece la cantidad aproximada de fármaco que se debe de liberar en tiempos específicos. La tabla 19 muestra los criterios de aceptación establecidos por la USP.

Tabla 19. Pruebas de la USP y sus criterios de aceptación

Pruebas de la USP	Cantidad de metformina disuelta en los tiempos específicos %
Prueba 1	20 - 40 en la primera hora
Prueba 2	35-55 en dos horas
Prueba 3	60-80 a las 5 horas
Prueba 4	No menos de 85% en 10 h

En los perfiles de disolución de las formulaciones F1 y F2 se puede observar como F2 cumple con todos estos criterios; sin embargo, F1 no cumple con la prueba 4 ya que presenta una liberación del fármaco del 81%, esto se muestra a continuación en la tabla 20.

Tabla 20. Resultados de evaluación de perfil de disolución y su cumplimiento con el criterio de evaluación

Pruebas de la USP	Cantidad de metformina disuelta en los tiempos específicos %	F1	Resultado	F2	Resultado
Prueba 1	Entre 20 y 40 % en la primera hora	24.5	Cumple	25.1	Cumple
Prueba 2	Entre 35-55% en dos horas	37.9	Cumple	39.4	Cumple
Prueba 3	Entre el 60-80 % a las cinco horas	62.0	Cumple	62.7	Cumple
Prueba 4	No menos de 85% en 10 h	81.7	N/C	89.7	Cumple

F = formulación; N/C = no cumple

3.5 Validación del método analítico para la cuantificación de metformina

La validación del sistema y del método analítico para la cuantificación del clorhidrato de metformina se realizó conforme lo establecido por la FEUM y la NOM-177-SSA1-2013.

El rango de concentraciones que se emplearon para el desarrollo de la validación del método analítico fue desde 6 hasta 14 $\mu\text{g/mL}$ de clorhidrato de metformina.

3.5.1 Validación del sistema

3.5.1.1 Linealidad

En la tabla 21 se muestran las absorbancias obtenidas de la curva de calibración realizada por duplicado en un espectrofotómetro de UV-vis a 233 nm, así como las absorbancias obtenidas de las concentraciones recuperadas y la respuesta en el análisis. Además, se presenta el valor de absorbancia calculado a partir de la ecuación obtenida de la recta de la curva de calibración.

Tabla 21. Análisis de linealidad del sistema

Concentración µg/ml (x)	Absorbancia (y)	Producto de la concentración por la absorbancia (xy)	Absorbancia calculada (yc)	Residuo (y-yc)
6	0.4902	2.9412	0.4894	0.0008
6	0.4949	2.9694	0.4894	0.0055
8	0.6229	4.9832	0.6252	-0.0023
8	0.6237	4.9896	0.6252	-0.0015
10	0.7567	7.5670	0.7610	-0.0043
10	0.7549	7.5490	0.7610	-0.0061
12	0.9063	10.8756	0.8968	0.0095
12	0.9041	10.8492	0.8968	0.0073
14	1.0287	14.4018	1.0326	-0.0039
14	1.0310	14.4340	1.0326	-0.0016

A partir de los datos obtenidos en la tabla anterior, se realizaron los cálculos pertinentes para la obtención de los datos estadísticos que se muestran en la tabla 22. En la figura 6 se presenta la gráfica correspondiente a la curva de la regresión ajustada para la linealidad del sistema, además de la ecuación de la recta y el coeficiente de regresión.

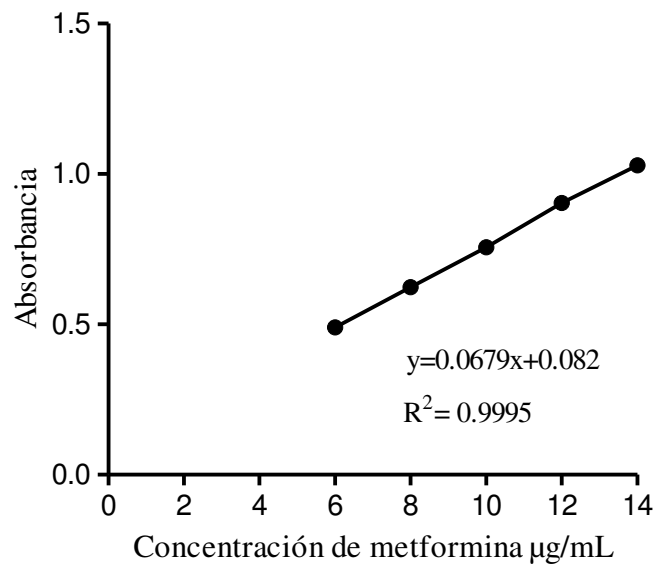


Figura 6 Curva de regresión ajustada para la linealidad del sistema.

Tabla 22. Resumen de análisis de linealidad del sistema

Dato estadístico	Resultado	Criterio de aceptación	Resultado
Coefficiente de regresión (r^2)	0.999	≥ 0.99	Cumple
Error relativo debido a la regresión	0.005	$\leq 2\%$	Cumple
Coefficiente de variación (%)	0.73	$\leq 2\%$	Cumple

3.5.1.2 Precisión

La tabla 23 presenta las absorbancias obtenidas de la curva de calibración mediante espectrofotometría de UV-vis a 233nm. Se calculó el factor de respuesta para cada nivel

de concentración, para esta determinación se emplearon los datos obtenidos para la linealidad del sistema.

Tabla 23. Análisis de precisión del sistema

Concentración µg/ml (x)	Absorbancia (y)	Factor de respuesta (f)
6	0.4902	0.0817
6	0.4949	0.0825
8	0.6229	0.0778
8	0.6237	0.0779
10	0.7567	0.0757
10	0.7549	0.0755
12	0.9063	0.0755
12	0.9041	0.0753
14	1.0287	0.0735
14	1.0310	0.0736

Posteriormente se realizaron los cálculos pertinentes para la obtención de los datos estadísticos.

En la tabla 24 se muestra el resumen del análisis de precisión del sistema. Se puede observar como la precisión del sistema cumple con el criterio de aceptación.

Tabla 24. Resumen de análisis de precisión del sistema

Dato estadístico	Resultado	Criterio de aceptación	Resultado
CV del factor de respuesta (%)	1.34 %	$\leq 2\%$	Cumple

3.5.2 Validación del método

3.5.2.1 Linealidad

En la tabla 25 se muestran las concentraciones utilizadas para la curva de calibración realizada por triplicado, así como las absorbancias obtenidas en el análisis por espectrofotometría de UV-vis a 233 nm. Asimismo, se muestran los valores de absorbancia calculada partiendo de la ecuación obtenida de la recta de la curva de calibración.

Tabla 25. Análisis de linealidad del método

Concentración µg/ml (x)	Absorbancia (y)	Producto de la concentración por la absorbancia (xy)	Absorbancia calculada (yc)	Residuo (y-yc)
6	0.4792	2.8752	0.465	0.0142
6	0.4655	2.793	0.465	0.0005
6	0.4628	2.7768	0.465	-0.0022
8	0.6123	4.8984	0.6062	0.0061
8	0.6103	4.8824	0.6062	0.0041
8	0.6115	4.8920	0.6062	0.0053
10	0.7495	7.4950	0.7474	0.0021
10	0.7502	7.5020	0.7474	0.0028
10	0.7497	7.4970	0.7474	0.0023
12	0.8956	10.7472	0.8886	0.007
12	0.8931	10.7172	0.8886	0.0045
12	0.8948	10.7376	0.8886	0.0062
14	1.0366	14.5124	1.0298	0.0068
14	1.0299	14.4186	1.0298	0.0001
14	1.0182	14.2548	1.0298	-0.0116

Partiendo de los datos presentados anteriormente, se procedió al cálculo de los datos estadísticos, los cuales se muestran en la tabla 26. Además, en la figura 7 se muestra el gráfico 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 correspondiente.

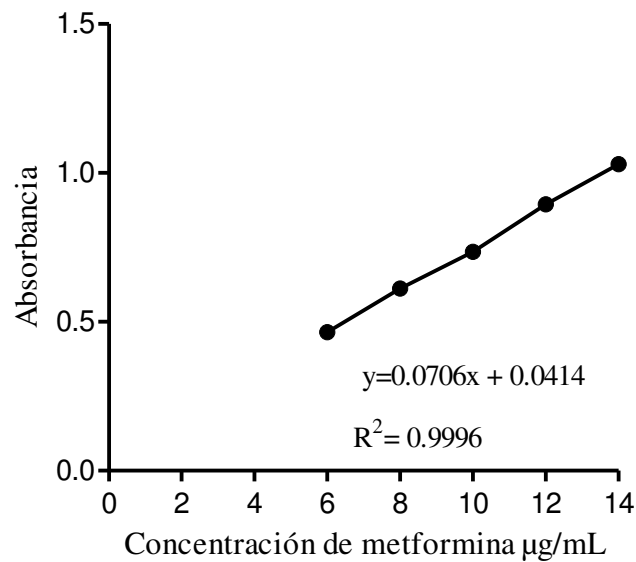


Figura 7. Curva de regresión ajustada para la linealidad del método.

Tabla 26. Resumen del análisis de linealidad del método

Dato estadístico	Resultado	Criterio de aceptación	Resultado
Coefficiente de la regresión	0.999	≥ 0.99	Cumple
Error relativo debido a la regresión	0.67%	$\leq 3\%$	Cumple

3.5.2.2 Exactitud

A partir de la linealidad del método se obtuvieron las concentraciones y porcentajes de recuperación, promedio y variación respecto a la cantidad nominal de cada nivel de concentración, los estos datos se pueden observar en la tabla 27.

Tabla 27. Análisis de exactitud del método

Concentración $\mu\text{g/ml}$ (x)	Promedio de las absorbancias de las tres curvas	Concentración recuperada $\mu\text{g/ml}$	% Recuperación (r)	% Variación
6	0.4692	6.0121	100.20	0.20
8	0.6114	8.0482	100.60	0.60
10	0.7498	10.0304	100.30	0.30
12	0.8945	12.1022	100.85	0.85
14	1.0282	14.0171	100.12	0.12

3.5.2.3 Precisión

3.5.2.3.1 Repetibilidad

El coeficiente de variación global se determinó partiendo del promedio y desviación estándar de los porcentajes de recuperación calculados para la determinación de la exactitud del método.

En la tabla 28 se presentan los datos estadísticos obtenidos para la exactitud y repetibilidad del método, del mismo modo se muestran los criterios de aceptación correspondientes.

Tabla 28. Resumen del análisis de exactitud y repetibilidad del método

Dato estadístico	Resultado	Criterio de aceptación	Resultado
Promedio del % de variación en cada punto	0.12%-0.85%	$\leq 3\%$	Cumple
CV global del % de recuperación	0.30%	$\leq 3\%$	Cumple

3.5.2.3.2 Reproducibilidad

En la tabla 29 se muestran las absorbancias obtenidas, las concentraciones recuperadas, así como los porcentajes de recuperación para cada uno de los días del análisis.

Tabla 29. Análisis de reproducibilidad

Concentración µg/ml	Absorbancia a 233 nm	Concentración recuperada µg/ml	% Recuperación
Día uno			
10	0.7455	9.968	99.69
10	0.7537	10.086	100.86
10	0.7549	10.103	101.03
Día dos			
10	0.7422	9.9210	99.21
10	0.7509	10.046	100.46
10	0.7493	10.023	100.23

Con los resultados anteriormente presentados se procedió al cálculo de los datos estadísticos. En la tabla 30 se pueden observar los resultados para el análisis de reproducibilidad y el criterio de aceptación.

Tabla 30. Resumen de análisis de reproducibilidad

Dato estadístico	Resultado	Criterio de aceptación	Resultado
CV global del % de recuperación	0.69%	≤ 3%	Cumple

3.5.2.4 Selectividad

En la figura 8 se muestra el espectro de absorción UV-vis realizado mediante un barrido de 200 a 800 nm de la solución de referencia y la solución problema la cual contiene toda la matriz de las formulaciones preparadas.

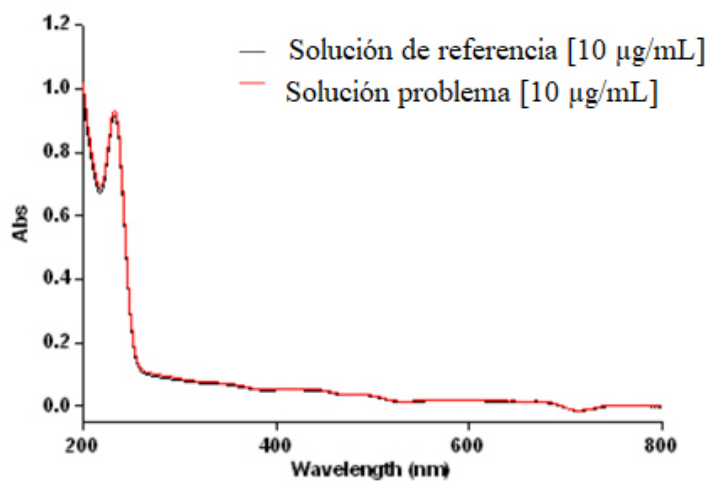


Figura 8. Barrido de absorción de la solución de referencia y la solución problema

3.5.2.5 Influencia del filtro

En la tabla 31 se presentan los resultados obtenidos para el análisis de la influencia del filtro, se realizó en seis soluciones de concentración conocida de 10 µg/mL, analizando la solución sin filtrar y filtrada.

Tabla 31. Análisis de la influencia del filtro

Concentración µg/ml	Absorbancia a 233 nm						Promedio del % recuperado	Promedio de las diferencias
	Solución sin filtrar	% recuperado	Diferencia con el 100%	Solución filtrada	% recuperado	Diferencia con el 100%		
10	0.754	100.99	-0.990	0.746	99.86	0.140	Sin filtrar	Sin filtrar
	0.753	100.87	-0.876	0.742	99.31	0.684	100.22	-0.22
	0.748	100.15	-0.146	0.734	98.07	1.930		
	0.744	99.57	0.426	0.735	98.19	1.801	Filtrada	Filtrada
	0.740	98.99	1.013	0.736	98.43	1.572	98.61	1.38
	0.753	100.78	-0.776	0.732	97.83	2.173		

3.5.2.6 Resumen de la validación del método analítico

A continuación, la tabla 32 presenta el resumen de todos los datos obtenidos en cada una de las evaluaciones para la validación del sistema y del método analítico y además se presentan los criterios de aceptación para cada parámetro.

Tabla 32. Resumen de la validación del método analítico

Validación del sistema				
Parámetro	Dato estadístico	Resultado	Criterio de aceptación	Resultado
Linealidad	Coeficiente de regresión (r^2)	0.999	≥ 0.99	Cumple
	Error relativo debido a la regresión ($S_{y/x}$)	0.005	$\leq 2 \%$	Cumple
	Coeficiente de variación (%)	0.73	$\leq 2 \%$	Cumple
Precisión	CV del factor respuesta (%)	1.34	$\leq 2 \%$	Cumple
Validación del método				
Parámetro	Dato estadístico	Resultado	Criterio de aceptación	Resultado
Linealidad	Coeficiente de regresión	0.999	≥ 0.99	Cumple
	Error relativo debido a la regresión ($S_{y/x}$)	0.67	$\leq 3 \%$	Cumple
Exactitud	Promedio del % de variación en cada punto	0.12 – 0.85 %	$\leq 3 \%$	Cumple
Precisión (Repetibilidad)	CV global del % de recuperación	0.30	$\leq 3 \%$	Cumple
Precisión (Reproducibilidad)	CV global del % de recuperación	0.69	$\leq 3 \%$	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	1.38	$\leq 2 \%$	Cumple

CAPÍTULO 4

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 Análisis de materia prima

Los estudios de compatibilidad entre los excipientes y el principio activo se requieren ya que durante la etapa de preformulación pueden presentarse interacciones y estas pueden llegar a ser beneficiosas o perjudiciales para el principio activo ya que pueden tener repercusión sobre la estabilidad, efectividad o seguridad del medicamento (Abrantes, *et al.*, 2016).

El estudio de compatibilidad fármaco-excipiente se realizó mediante FTIR-ATR obteniendo así los espectros de infrarrojo del clorhidrato de metformina y de las mezclas binarias del principio activo con cada uno de los excipientes. El espectro de IR de metformina presentó las bandas características del compuesto, las bandas correspondientes al estiramiento del enlace N-H de la amina primaria y amina secundaria localizadas en 3375 cm^{-1} , 3300 cm^{-1} y 3120 cm^{-1} correspondientemente, además se localizaron las bandas a 1615 cm^{-1} , 1546 cm^{-1} y 1100 cm^{-1} señales características a la

flexión del enlace N-H de la amina secundaria, flexión del enlace N-H de la amina primaria y estiramiento del enlace C-N de la amina primaria. Se pudo observar cómo estas bandas se preservan en las mezclas binarias con cada uno de los excipientes; sin embargo, se observa que en las mezclas con CMC, TL, HPMC K15M, GK, GA, GG, AS la intensidad de las señales de las bandas características disminuye. En los compuestos CMC, HPMC K15M, GK, GA, GG, AS el efecto de disminución en la intensidad de las bandas en la región de 3000 cm^{-1} a 3700 cm^{-1} puede estar relacionado con la presencia de la banda del estiramiento O-H de los grupos hidroxilos característicos de estos compuestos, ya que la señal característica de estiramiento de este enlace se localiza alrededor de 3650 cm^{-1} a 3000 cm^{-1} .

A pesar de observar este comportamiento en los espectros de IR, diversos autores reportan la nula interacción entre estos excipientes y diversos principios activos entre ellos metformina (Tadros, 2010; Wadher *et al.*, 2011; Garrepally *et al.*, 2013; Reddy *et al.*, 2014; Ofori-Kwakye *et al.*, 2016).

4.2 Formulación

Se elaboraron comprimidos de gastroflotación matriciales de 500 mg de clorhidrato de metformina con un peso final de 800 mg. Estas condiciones de trabajo se establecieron debido a las características de la tableteadora de no exceder un gramo de peso por comprimido.

Las concentraciones de los excipientes en cada formulación se establecieron según lo revisado en la literatura y al Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe,

2009), donde se establecen las concentraciones de excipientes necesarias según el papel que desempeñen en el comprimido. Las gomas empleadas para el desarrollo de los comprimidos fueron seleccionadas de acuerdo con lo revisado en la literatura en donde se reporta el empleo de este tipo de gomas naturales para el desarrollo de comprimidos gastroflotantes.

La compresión directa es la forma de obtención de comprimidos más empleada debido a que se reducen los tiempos de producción y se minimizan costos; sin embargo, existen factores cruciales para que la obtención de comprimidos por este método sea exitosa. Al trabajar con formulaciones que están constituidas por un alto porcentaje del principio activo es difícil obtener comprimidos por esta vía si el fármaco tiene *per se* escasas propiedades de compactabilidad (Alderborn, 2004). En el caso de metformina, diversos autores reportan la preparación de comprimidos mediante el método de granulación por vía húmeda, ya que este procedimiento permite reducir las carencias de fluidez y compactabilidad de las formulaciones preparadas, logrando de este modo la obtención de comprimidos que cumplan con la evaluación posterior (Alderborn, 2004; Agrawal *et al.* 2013; Oh *et al.* 2013; Santamaría, 2014; Priyadarshini *et al.* 2016; Romero, 2016; Sarkar *et al.* 2017)

4.3 Evaluación de los comprimidos

Es importante dentro de la producción a nivel industrial debido a que son pruebas determinantes para aceptar o rechazar un lote fabricado; las pruebas que se realizaron fueron: variación de peso, dureza y espesor, friabilidad y ensayo de contenido. Además

de estas pruebas se realizó la evaluación de características de flotación de los comprimidos gastroflotantes, esto mediante las pruebas de tiempo de retardo de flotación, tiempo total de flotación e índice de hinchamiento.

Cada uno de los lotes obtenidos presentaron variación de peso de entre 0.36 - 0.85%, del mismo modo la variación para espesor de los lotes fue de 0.34 a 0.87%, evaluaciones que se consideran aceptadas de acuerdo al criterio de aceptación establecido que es de $\pm 5\%$ (USP 37 NF 32, 2014).

La evaluación de la dureza de cada uno de los lotes demostró que cada formulación cumple con el criterio de aceptación, ya que según la literatura se reporta que un valor mayor a 4 kg/cm² proporciona una fuerza de fractura suficiente que el comprimido se mantenga intacto desde su fabricación hasta su consumo. La dureza de los lotes se presentó en un rango de 10 hasta 23 kp, lo cual es aceptable para esta evaluación (Alderborn, 2004; Rudnic y Shwartz, 2005).

Los resultados obtenidos para la evaluación de friabilidad revelaron que cada uno de los lotes obtenidos cumplieron con los criterios de evaluación especificados por la FEUM, ya que cada una de las formulaciones presentaron una pérdida de peso menor al 1% (FEUM, 2014).

El estudio de uniformidad de contenido de los comprimidos mostró que cada una de las formulaciones cumple con el criterio de aceptación debido a que los porcentajes de fármaco en los lotes están dentro del rango estipulado por la FEUM (95-105%). La importancia de este parámetro radica en que al realizar esta evaluación se garantiza que la concentración del fármaco sea la adecuada para los comprimidos (FEUM, 2014).

Dentro de la evaluación de los comprimidos se llevó a cabo la caracterización de las propiedades de flotación de las tabletas obtenidas realizando las pruebas de tiempo de retardo de flotación (TRF), tiempo total de flotación (TTF) e índice de hinchamiento.

Para la evaluación de TRF las formulaciones F1, F2, F7 y F8 son las que lograron presentar esta característica. Las formulaciones F1 y F2 lograron presentar un TRF menor en comparación con el TRF de las F7 y F8. Estas variaciones en los TRF podrían estar relacionadas con el porcentaje de bicarbonato de sodio y ácido cítrico en las formulaciones ya que para las formulaciones F1 y F2 se utilizó 6% de bicarbonato de sodio, mientras que para las formulaciones F7 y F8 solamente un 5%, esta modificación se realizó para incrementar el porcentaje de gomas en la formulación y lograr de este modo la flotación de los comprimidos. La literatura reporta la importancia de agregar la cantidad suficiente de bicarbonato de sodio a las formulaciones, ya que este excipiente es fundamental para la disminución de TRF, además debido a las condiciones tan variadas de pH estomacal en cada paciente es necesaria la adición de ácido cítrico para asegurar la suficiente acidez para que el bicarbonato de sodio logre reaccionar y se genere el suficiente CO₂ el cual debe quedar atrapado entre el gel formado al hidratarse las gomas naturales (Shakya *et al.*, 2013). Yin y colaboradores reportan TRF menores a un minuto empleando 6.66% de bicarbonato de sodio en sus comprimidos; Shakya y colaboradores reportaron TRF de alrededor de 1 segundo logrando esto con porcentajes de 7.4, 9.5 y 11.11% de bicarbonato de sodio; en otro estudio Garrepally y Gonugunta obtuvieron TRF superiores a un minuto empleando 18.6% de bicarbonato de sodio en los comprimidos (Garrepally and Gonugunta 2013; Shakya *et al.*, 2013; Yin *et al.*, 2013). La importancia de evaluar el TRF radica en que entre más rápido logre flotar el comprimido se previene que comience su

tránsito hacia el intestino delgado y así se logre el efecto de liberación prolongada debido a la gastrorretención (Qin *et al.* 2018).

Las cuatro formulaciones flotantes obtenidas presentaron un TTF de más de 24 horas; sin embargo, las formulaciones F7 y F8 no lograron la flotación en las condiciones necesarias para la evaluación del perfil de disolución, esto debido a que la capa de gel que se formaba en estas formulaciones era débil y se desprendía de los comprimidos al momento de accionar las paletas del disolutor, lo que evitó lograr la flotación. Se atribuyen las mejores propiedades de flotación de las formulaciones F1 y F2 a la naturaleza de la goma karaya en comparación a la goma guar presente en las formulaciones F7 y F8, ya que diversos autores reportan que la goma guar presenta la mayor estabilidad a condiciones de pH de 4 a 10.5 presentando su capa de gel más estable en un rango de pH de 6 a 9 y la más baja aproximadamente a 3.5 (Thombare *et al.*, 2016). Debido a lo anterior es que durante el desarrollo de este proyecto la goma guar no logró proporcionar los resultados deseados, ya que las condiciones de prueba (FGS 0.1N a pH 1.2) no permitieron la formación de una capa de gel gruesa y estable para que el gas generado se retuviera y además se mantuviera la forma del comprimido y lograra flotar aun en condiciones de movimiento.

La evaluación del índice de hinchamiento es de importancia debido a que es la capacidad de hidratación de la formulación y este factor afecta la flotación del comprimido y la liberación del fármaco (Tadros, 2010). El índice de hinchamiento influye en la liberación del fármaco, ya que este fenómeno ocurre al momento que se produce la penetración gradual de agua al comprimido para producir un gel hidratado a través del cual el fármaco disuelto, debe pasar por fenómenos difusionales a través de la vía de

difusión siempre de modo creciente, de este modo si no existe suficiente penetración del agua al comprimido, no se logrará la difusión del principio activo al medio (Munday y Cox, 2000). Las formulaciones F1 y F2 fueron las que presentaron este fenómeno con un porcentaje de hinchamiento máximo de 133.50 y 132.50%, respectivamente, en comparación con las formulaciones reportadas por Reddy y colaboradores, las formulaciones F1 y F2 flotaron en menor porcentaje ya que las formulaciones de este grupo de trabajo presentaron índices de hinchamiento alrededor de 413 a 453% en un ensayo de 12 horas; sin embargo, los porcentajes de goma karaya en sus formulaciones fueron del 16 al 32% y en el caso de las formulaciones F1 y F2 desarrolladas en este proyecto contenían un 16.5 y 12%, respectivamente. Por otro lado, a pesar de que las formulaciones F7 y F8 lograron presentar características de flotación, este parámetro de hinchamiento no se logró determinar debido a que al tomar el comprimido para realizar el análisis, este perdía gran cantidad de gel de la superficie y también pérdida de forma (Reddy et al. 2014).

Los resultados del perfil de disolución mostraron una liberación inmediata para las formulaciones F3 a la F8. Solamente las formulaciones F1 y F2 mostraron un comportamiento de liberación prolongada del fármaco registrando una liberación del principio activo máxima de 88 y 93% de liberación del fármaco, respectivamente durante 24 horas, comparando estos resultados con los de Reddy y colaboradores los cuales reportan una liberación del fármaco entre un 61.88 y 100.96% en un ensayo de 12 horas; ellos sugieren que la liberación incompleta del fármaco se relacionaba con el aumento de concentración del polímero (goma karaya y/o goma gatthi) en la formulación (Reddy *et al.*, 2014). De este modo se podría justificar la pequeña diferencia en la liberación del

fármaco de la formulación F1 con 16.5% y la formulación F2 con solamente un 12% de goma karaya en su composición.

Una de las características importantes a considerar durante la formulación de los comprimidos fue la alta solubilidad del clorhidrato de metformina en agua, ya que debido a esta característica, la liberación del fármaco podría suceder en un tiempo más corto, es por esto que algunos autores reportan la importancia de elegir polímeros que logren retardar la liberación (Ofori *et al.*, 2016); por otra parte estudios reportan que un solo polímero no es suficiente para lograr el control de la liberación del fármaco, tal es el caso que reporta Wadher y colaboradores reportan que las formulaciones preparadas solamente con HPMC K100M no lograron controlar la liberación del fármaco pero en unión con goma guar si se logra ese efecto retardante (Wadher *et al.*, 2011).

4.4 Validación del método

Los resultados obtenidos para la validación del método analítico para cuantificación de clorhidrato de metformina demostraron linealidad y precisión para el sistema, así como para el método, además de repetibilidad, reproducibilidad, exactitud, selectividad y la no influencia del filtro. Cumpliendo así con lo especificado por la NOM-177-SSA1-2013.

CAPÍTULO 5

CONCLUSIONES

En este trabajo de investigación se realizó la evaluación de compatibilidad entre principio activo y excipientes mediante FTIR con reflectancia total atenuada para evaluar posibles interacciones entre el principio activo y los excipientes empleados en el desarrollo de los comprimidos gastroflotantes. Se observó buena compatibilidad entre metformina y los excipientes lo que evita afectación a la eficacia terapéutica.

Mediante el empleo de diversas matrices hidrofílicas (HPMC K15M, GK, GA, GG y AS) y otros excipientes se logró la obtención ocho formulaciones, las cuales fueron elaboradas por vía de granulación húmeda. Los comprimidos obtenidos cumplieron con los criterios de apariencia, espesor, dureza, friabilidad, variación de peso y uniformidad de contenido. Adicionalmente se evaluaron las propiedades flotación (TRF, TTF e índice de hinchamiento); de estas evaluaciones las formulaciones F1, F2, F7 y F8 presentaron características de flotación con TTF mayor a 24 horas y con TRF menores a un minuto para las formulaciones F1 y F2, estas mismas formulaciones presentaron un índice de hinchamiento adecuado de 130%. Se realizó el perfil de disolución de las ocho formulaciones según lo descrito por la USP, de este ensayo se obtuvo que las

formulaciones F1 y F2 liberan el 88 y 93%, respectivamente, cuyo comportamiento de liberación del fármaco se asocia a la concentración de goma karaya y HPMC K15M en cada una de ellas.

Se realizó la validación del método analítico para la cuantificación de clorhidrato de metformina obteniendo resultados que cumplen con lo estipulado por la NOM-177-SSA1-2013.

En resumen, se obtuvieron comprimidos gastroflotantes de clorhidrato de metformina mediante granulación por vía húmeda; dos formulaciones resultaron exitosas F1 que en total contenía el 18.7% de gomas, de las cuales el 16.2% fue goma karaya y el resto es HPMC K15M; la formulación F2 la cual contenía 24% total de gomas y de éstas 12% era goma karaya y el resto HPMC K15M. Estos comprimidos cumplieron con las pruebas de control de calidad además presentaron apropiados atributos de hinchamiento, TRF menor a un minuto y TTF de más de 24 horas, con una liberación prolongada del fármaco de hasta 24 horas; de este proyecto se puede inferir que la goma karaya podría emplearse para la preparación de sistemas gastroflotantes de clorhidrato de metformina.

CAPÍTULO 6

BIBLIOGRAFÍA

Abbas, G. and M. Hanif. pH-Sensitive pectin polymeric rafts for controlled-release delivery of pantoprazole sodium sesquihydrate. *Journal of Applied Polymer Science*. 44442: 1–9. (2016).

Abrantes, Cátia G., Dinah Duarte, and Catarina P. Reis. An Overview of Pharmaceutical Excipients: Safe or Not Safe? *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 105:7, 2019–26. (2016).

ADA. American Diabetes Association. México. <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diagnosis/?loc=db-slabnav> (último acceso 25.03.2018).

Adak, Tuğba, Afshin Samadi, Ayşe Zeynep Ünal, y Suna Sabuncuoğlu. A reappraisal on metformin. *Regulatory toxicology and pharmacology*. 92:3, 24–32.(2018).

Agrawal, A., Rajawat, S. G., Sharma, R., Mithilesh., and Jain, A. D. Gastroretentive system of metformin: An approach to enhance its oral bioavailability. *International Journal of Research in Pharmacy and Science*. 3:2, 59–75. (2013).

Ahmed, A.M. History of diabetes mellitus. *Saudi Medical Journal*. 23:4, 73–378. (2002).

Amin, Muhammad, and Naeti Suksomboon. Pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: An update on drug–drug interactions. *Drug Safety*. 37: 11, 903–19. (2014).

Ausburger, L.L. and Zellhofer, J.M. Tablet formulation. En: Swarbrick, J., editor. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Volume I*. 3rd edition. Ed. Informa Healthcare. (2007)

Alderborn, G. Comprimidos y compactación. En: Aulton, M.E., editor. *La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. 2^{da} edición. Ed. Churchill Livingstone. (2004).

Brinkman, Anne Kay. Management of type 1 diabetes. *Nursing Clinics of North America*. 52:4, 499–511. (2017).

Burgos, P. R., Joaquim, C., Puiggrós, L. C. and Chicharro, S. LL. Diabetes mellitus tipo 2 crónica. *Nutrición Hospitalaria Suplementos*. 3:1, 35–45. (2010).

Chemicalize- instant cheminformatics solutions. México.

<https://chemicalize.com/#/calculation> (último acceso 24.03.2018).

Collett, J. y Moreton C. Forma farmacéutica oral de liberación modificada. En: Aulton, M.E., editor. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2^{da} edición. Ed. Churchill Livingstone. (2004).

Crawford, Kate. Review of 2017 diabetes standards of care. *Nursing Clinics of North America*. 52:4, 621–63. (2017).

Davis, S., Formulation strategies for absorption windows. *Drug discovery today*. 10(4). (2005).

Díaz Naya, L., y E. Delgado Álvarez. Diabetes Mellitus. Criterios Diagnósticos Y Clasificación. Epidemiología. Etiopatogenia. Evaluación Inicial Del Paciente Con Diabetes. *Medicine (Spain)* 12 (17). Elsevier España, S.L.U.:935–46.(2016).

Diós, Péter, Tivadar Perneckner, Sándor Nagy, Szilárd Pál, and Attila Dévay. Influence of different types of low substituted hydroxypropyl cellulose on tableting, disintegration, and floating behaviour of floating drug delivery systems. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 23:6, 658–66. (2015).

Eisenächer, F., Garbacz, G., Mäder, K. Physiological relevant in vitro evaluation of polymer coats for gastroretentive floating tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 88:3, 778–786. (2014).

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10a edición. Secretaria de Salud. México, D.F. (2014).

FMD. Federación Mexicana de Diabetes. México. <http://fmdiabetes.org/estadisticas-diabetes-inegi-2013/> (último acceso 30.01.2018).

García-Sánchez, M.J y Santos-Buelga, D. Formas sólidas orales. En: Vila-Jato J.L., editor. Tecnología farmacéutica Volumen II: Formas farmacéuticas. 1^{ra} edición. Ed. Síntesis. (2001).

Garrepally, Prasad, Chandra Sekhara, and Rao Gonugunta. Studies on development and characterization of gastroretentive drug delivery system for antibiotics : cefdinir. *Journal of Pharmacy Research*. 6:8, 836–44. (2013).

Graham, G. G., Punt, J., Arora, M., Day, R. O., Doogue, M. P., Doung, K. J., Furlong, J.T., Greenfiel, R.J., Greenup, C.L., Kirkpatrick, M.C., Ray, E.J., Timmins, P., and

Williams, M.K. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clinical Pharmacokinetics*. 5:2, 81-98. (2011).

He, W., Li, Y., Zhang, R., Wu, Z. and Yin, L. Gastro-floating bilayer tablets for the sustained release of metformin and immediate release of pioglitazone: Preparation and in vitro/in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. 476:1, 223–231. (2014).

Hernández, M. A., Gutiérrez, J. P., y Raynoso, N. N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud Pública de México*. 55:2, 129–136. (2013).

Hoffman, A. y Qadri, B.A. Gastro-retentive systems. En: Swarbrick, J., editor. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Volume I*. 3rd edition. Ed. Informa Healthcare. (2007)

Howard, S.A. Solids: flow properties. En: Swarbrick, J., editor. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Volume I*. 3rd edition. Ed. Informa Healthcare. (2007)

ICH. 2005. ICH harmonised tripartite guideline validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1) Guideline on Validation of Analytical Procedures: Methodology Developed to Complement the Parent Guideline. 2005.

https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf. 2005

IDF. International Diabetes Federation. México. <http://www.diabetesatlas.org/> (último acceso 25.03.2018)

IDF. International Diabetes Federation. México. <http://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2018/03/IDF-2017.pdf> (último acceso 12.04.2018).

Staniforth, J. Forma farmacéutica oral de liberación modificada. En: Aulton, M.E., editor. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2^{da} edición. Ed. Churchill Livingstone. (2004)

Kaul, K., Tarr, J.M., Ahmad, S.I., Kohner, M.E., and Chibber, R. Introduction to diabetes mellitus. En: Diabetes: an old disease, a new insight. 1^a edición. Ed. Springer-Verlag New York. (2013).

Kim, D.W.and Park, J.B. Development and pharmaceutical approach for sustained-released metformin succinate tablets. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 30: 90–99. (2015).

Kishorebabu, A., Ramana, M. A review on floating drug delivery system. *Pharmanest*. 5:3, 2157–2162. (2014).

Manmohan., Shukla, T.P., Mathur, A., Upadhyay, N. and Sharma, S. A review on gastroretentive drug delivery system: an emerging approach to improve the gastric residence time of solid dosage forms. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 8:2, 176–183. (2011).

Maraschin, J.F. Classification of diabetes. En: *Diabetes: an old disease, a new insight*. 1ª edición. Ed. Springer-Verlag New York. (2013).

Martínez, Terán ME., Camacho, Mora IA., Gracia, Vásquez YA., y Gracia, Vásquez SL. Evaluación in-vitro de doce marcas de comprimidos de ciprofloxacino que se comercializan en el mercado mexicano. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 41:4, 43-49. (2010).

Miranda, N., Tovar, A. R., Palacios, B., Torres, N. La AMPK como un sensor de energía celular y su función en el organismo. *Revista de Investigacion Clinica.*, 59:6, 458–469. (2007).

Mostafavi, A., Emami, J., Varshosaz, J., Davies, N. M. and Rezazadeh, M. Development of a prolonged-release gastroretentive tablet formulation of ciprofloxacin hydrochloride: pharmacokinetic characterization in healthy human volunteers. *International Journal of Pharmaceutics*. 409: 128–136. (2011).

Munday, Dale L., and Philip J. Cox. 2000. Compressed xanthan and karaya gum matrices: hydration, erosion and drug release mechanisms. *International Journal of Pharmaceutics*. 203 (1–2):179–92. (2000).

Niazi, S.K. Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations: compressed solid products. Ed. Informa Healthcare USA, Inc. (2009).

Norma oficial mexicana. NOM-073-SSA1-2015.

http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5440183&fecha=07/06/2016

(último acceso: 18.10.2018)

Norma oficial mexicana. NOM-177-SSA1-2013

http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013

(último acceso: 18.10.2017)

Oh, T.O., Kim, J. Y., Ha, J. M., Chin, S.C., Rhee, Y. S., Park, C. W. and Park, E. S. Preparation of highly porous gastroretentive metformin tablets using a sublimation method. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 83: 460–467. (2013).

Ofori-Kwakye, K., Mfoafo, A.K., Kipo, L.S., Kuntworbe, N. and Boakye-Gyasi, M.E. Development and evaluation of natural gum-based extended release matrix tablets of two model drugs of different water solubilities by direct compression. *Saudi Pharmaceutical Journal*.24: 82-91. (2016).

OMS. Organización Mundial de la Salud. México. <http://www.who.int/diabetes/global-report>. (último acceso: 09.09.2017).

Piper, Leanne K., Zoe Stewart, and Helen R. Murphy. Gestational Diabetes. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. 27:6, 171–76. (2017).

Porta, V., Schramm, S. G., Kano, E. K., Koono, E. E., Armando, Y. P., Fukuda, K. and Serra, C. H. HPLC-UV determination of metformin in human plasma for application in pharmacokinetics and bioequivalence studies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 46: 143–147. (2008).

Priyadarshini, R., Nandi, G., Changder, A., Chowdhury, S., Chakraborty, S. and Ghosh, L. K. Gastroretentive extended release of metformin from methacrylamide-g-gellan and tamarind seed gum composite matrix. *Carbohydrate Polymers*. 137:100–110. (2016).

Qin, Chao, Mengmeng Wu, Siyuan Xu, Xiaowei Wang, Wenxing Shi, Yangyu Dong, Lei Yang, Wei He, Xiaopeng Han, y Lifang Yin. Design and optimization of gastro-floating sustained-release tablet of pregabalin: in vitro and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. 545: 34-77. (2018).

Rajabi-Siahboomi, A.R., Rane, M.S. y Felton, L.A. Oral Modified- Release Drug Delivery Systems. En: Felton, L., editor. Remington Essentials of Pharmaceutics. 1st edition. Ed. Pharmaceutical Press. (2013).

Rajamma, A. J., Yogesha, H. N. and Sateesha, S. B. Natural gums as sustained release carriers: development of gastroretentive drug delivery system of ziprasidone HCl. *Journal of Pharmaceutical Science*. 20:58, 1-9. (2012).

Ramírez, M.Y., Diseño y evaluación in vitro de un sistema de liberación de gastrorretención de clorhidrato de metformina para diabetes tipo 2. (Maestría) Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León. (2015).

Raza, Ali, Nadeem Irfan Bukhari, Sabiha Karim, Muhammad Ahsan Hafiz, and Uzma Hayat. Floating tablets of minocycline hydrochloride: formulation, in-vitro evaluation and optimization. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 3:2, 131–39.(2017).

Reddy, S. C., H. G. Shivakumar, M. Megha Shyam, C. Narendra, and A. Moin. Karaya and ghatti gum as a novel polymer blend in preparation of extended release tablets:

optimization by factorial design. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 24:5, 525–32. (2014).

Rena, Graham, Ewan R. Pearson, and Kei Sakamoto. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? *Diabetologia*. 56:9, 1898–1906. (2013).

Rohan, S., Saloni, P., Rishad, J., Parul, P. and Pancholi. S., Formulation approaches to enhance the bioavailability of narrow absorption window drugs. *Pharmaceutical Technology*. 2011:3 (2011).

Romero, G.D. Desarrollo y evaluación in vitro de un sistema intragástrico flotante de hidrocloreto de metformina. (Maestría). Universidad Autónoma de Nuevo León. (2016).

Rudnic, E.M. and Shwartz, J.D. Oral solid dosage forms. In: Troy, D., editor. Remington: the science and practice of pharmacy. 21st edition. Lippincott Williams and Wilkins. USA. (2005).

Santamaría, F.N. Desarrollo de una formulación para tabletas de clorhidrato de metformina de liberación modificada utilizando diferentes tipos de hidroxipropilmetilcelulosa. (Licenciatura). Universidad Autónoma de México. (2014).

Sarkar, D., Nandi, G., Changder, A., Hudati, P., Sarkar, S. and Ghosh, K.L. Sustained release gastroretentive tablet of metformin hydrochloride based on poly (acrylic acid)-grafted-gellan. *International Journal of Biological Macromolecules*. 96: 137-148. (2017).

Shakya, Rajani, Panna Thapa, y Ranendra N. Saha. *In vitro* and *in vivo* evaluation of gastroretentive floating drug delivery system of ofloxacin. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 8:3, 191–98.(2013).

Singh, B., Gar, B., Chaturvedi, S.C., Arora, S., Mandsaurwale, R., Kapil, R. and Singh, B. Formulation development of gastroretentive tablets of lamivudine using the floating-bioadhesive potential of optimized polymer blends. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 64:654-669. (2012).

Someshwar, Komuravelly, Kalyani Chithaluru, Tadikonda Ramarao, and Kalyan Kumar. Formulation and evaluation of effervescent floating tablets of tizanidine hydrochloride. *Acta Pharmaceutica* 61:1, 217–26. (2011).

Song, R., Mechanism of metformin: a tale of two sites. *Diabetes Care*. 39:187-189. (2016).

Staniforth, J. Análisis del tamaño de las partículas. En: Aulton, M.E., editor. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2^{da} edición. Ed. Churchill Livingstone. (2004).

Summers, M. y Aulton, M. Granulación. En: Aulton, M.E., editor. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2^{da} edición. Ed. Churchill Livingstone. (2004).

Tadros, Mina Ibrahim. Controlled-release effervescent floating matrix tablets of ciprofloxacin hydrochloride: development, optimization and in vitro-in vivo evaluation in healthy human volunteers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 74:2, 332–39.(2010).

Thombare, Nandkishore, Usha Jha, Sumit Mishra, and M. Z. Siddiqui. Guar gum as a promising starting material for diverse applications: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 88.361–72. (2016).

Thrasher, James. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies. *American Journal of Cardiology*. 120:1, 4–16. (2017).

Upadhyay, Jagriti, Stergios A. Polyzos, Nikolaos Perakakis, Bindiya Thakkar, Stavroula A. Paschou, Niki Katsiki, Patricia Underwood, et al. Pharmacotherapy of Type 2 Diabetes: An Update. *Metabolism*. 78:13–42. (2017).

Wadher, Kamlesh J, Rajendra B Kakde, y Milind J Umekar. Estudio sobre el clorhidrato de metformina de liberación sostenida de la tableta de matriz : influencia de polímeros hidrofílicos e in vitro de evaluación. *International Journal Of Pharmaceutical Investigation*. 1:3. (2011).

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

Viollet, B., Guigass, B., Sanz, N., Leclerc, J., Foretz, M., Andreelli, F. et al., Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical Science*. 122:253–70. (2012).

Wright, Jennifer J., and Tracy S. Tylee. Pharmacologic therapy of type 2 diabetes. *Medical Clinics of North America* 100:4, 647–63.(2016).

Yin, L., Qin, C., Chen, K., Zhu, C., Cao, H., Zhou, J., He, and W., Zhang, Q. Gastro-floating tablets of cephalexin: Preparation and *in vitro/in vivo* evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. 45:2, 241–248. (2013).