



Casa abierta al tiempo

# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO. División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-T

## SOLICITUD DE TÉRMINO DE SERVICIO SOCIAL

Mtra. María Elena Contreras Garfias  
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
	6	1	2020		6	11	2020

### Datos del Alumno

Nombre : Gabriela Calderón Rodríguez	
Matrícula : 2142029278	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio : De Laura Méndez de Cuenca No. ext. 26 No. Int. 14 Colonia U.H. CTM VIII Culhuacán. Coyoacán, CDMX.	
Teléfono : 5572286569	Celular : 5572286569
Correo Electrónico : gabyr1711@gmail.com	CURP : CARG941117MGRADB06

### Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : Desarrollo y evaluación de tabletas de liberación prolongada de metformina con antioxidantes.							
Lugar donde se realizó el Servicio Social : Laboratorio de excipientes N-112 y Laboratorio de control de calidad N-107							
Dependencia : Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco							
Entidad Federativa : Distrito Federal							
Municipio : Coyoacán	Localidad : Coyoacán						
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	6	1	2020		6	11	2020

### PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES


Sector: 3.- Público Tipo: 2.- Interno

Orientación: 8.- Salud, Alimentación Y Nutrición

### FIRMAS

  
Leticia Ortega Almanza No. 35538

Asesor Interno  
Nombre, firma y No. Económico



Gabriela Calderón Rodríguez

Alumno  
Nombre, firma

Liliana Schifter Aceves No. 33389

Asesor Externo  
Nombre, firma y No. Económico



Vo. Bo. de la Comisión  
Nombre y firma de la persona que autoriza  
Dra. María Angélica Gutiérrez Nava



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**

Ciudad de México, 06 de noviembre de 2020.

**Asunto:** Carta de terminación de Servicio Social.

Dr. Juan Esteban Barranco Florido

Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

**P r e s e n t e.**

Por este medio hago de su conocimiento que la alumna **GABRIELA CALDERÓN RODRÍGUEZ** con matrícula número **2142029278** de la Licenciatura de **QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGICO**, ha concluido de manera satisfactoria con su **Servicio Social**, el cual lo realizó en el Laboratorio de Excipientes y en el Laboratorio de control de calidad de la Planta Piloto Farmacéutica en la Universidad Autónoma Metropolitana, con el proyecto titulado **“Desarrollo y evaluación de tabletas de liberación prolongada de metformina con antioxidantes”**, bajo la asesoría de la **M. en C. Leticia Ortega Almanza** No. Económico 35538, como asesora interna.

La alumna realizó el servicio social en el periodo del día **06 de enero** al **06 de noviembre** del 2020, cubriendo las **480 horas** que marca el Reglamento Interno de Servicio Social para Alumnos de Licenciatura.

Por lo que solicito su apoyo para los trámites correspondientes.

Sin otro particular, quedo de usted.

**ATENTAMENTE**

M. en C. Leticia Ortega Almanza No. 35538

Alumna: Gabriela Calderón Rodríguez

2142029278



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**

Ciudad de México, 06 de noviembre de 2020.

**Asunto:** Carta de terminación de Servicio Social.

Dr. Juan Esteban Barranco Florido  
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos  
Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

**P r e s e n t e.**

Por este medio hago de su conocimiento que la alumna **GABRIELA CALDERÓN RODRÍGUEZ** con matrícula número **2142029278** de la Licenciatura de **QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGICO**, ha concluido de manera satisfactoria con su **Servicio Social**, el cual lo realizó en el Laboratorio de Excipientes y en el Laboratorio de control de calidad de la Planta Piloto Farmacéutica en la Universidad Autónoma Metropolitana, con el proyecto titulado ***“Desarrollo y evaluación de tabletas de liberación prolongada de metformina con antioxidantes”***, bajo la asesoría de la **Dra. Liliana Schifter Aceves** No. Económico 33389, como asesora externa.

La alumna realizó el servicio social en el periodo del día **06 de enero** al **06 de noviembre** del 2020, cubriendo las **480 horas** que marca el Reglamento Interno de Servicio Social para Alumnos de Licenciatura.

Por lo que solicito su apoyo para los trámites correspondientes.

Sin otro particular, quedo de usted.

**ATENTAMENTE**

---

Dra. Liliana Schifter Aceves No. 33389

---

Alumna Gabriela Calderón Rodríguez

2142029278





**Casa abierta al tiempo**  
**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
**UNIDAD XOCHIMILCO**

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS  
LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACEÚTICA BIOLÓGICA

**“DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE TABLETAS DE LIBERACIÓN  
PROLONGADA DE METFORMINA CON ANTIOXIDANTES”**

Proyecto genérico: EVALUACIÓN DE PRODUCTOS RELACIONADOS CON LA  
SALUD

Etapa: DESARROLLO DE MÉTODOS Y TÉCNICAS ANALÍTICAS PARA EL  
CONTROL FÍSICO, QUÍMICO, BIOLÓGICO Y/O MICROBIOLÓGICO DE  
PRODUCTOS RELACIONADOS CON LA SALUD

**Alumna: Gabriela Calderón Rodríguez      Matrícula: 2142029278**

**Asesora: M. en C. Leticia Ortega Almanza      35538**

**Asesora: Dra. Liliana Schifter Aceves      33389**

Fecha de inicio: 06 de enero de 2020.

Fecha de término: 06 de noviembre 2020.

Ciudad de México, noviembre de 2020.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	9
<b>2. MARCO TEÓRICO</b> .....	11
2.1 Diabetes mellitus tipo 2.....	11
2.2 Metformina.....	12
2.3 Té verde.....	14
2.4 Cúrcuma.....	15
2.5 Ensayos de identidad.....	16
2.5.1 Solubilidad.....	16
2.5.2 Temperatura de fusión.....	17
2.5.3 Pérdida por secado.....	18
2.5.4 Residuo de la ignición.....	18
2.5.5 Espectrofotometría infrarroja.....	19
2.6 Pruebas reológicas.....	19
2.6.1 Densidad aparente y densidad compactada.....	29
2.6.1.1 Medidas de compresibilidad de un polvo.....	20
2.6.2 Velocidad de flujo y ángulo de reposo.....	21
2.7 Diseño de experimentos.....	23
2.7.1 Diseño factorial $2^k$ .....	24
2.7.1.1 Diseño factorial $2^2$ .....	24
2.8 Control de calidad.....	25
2.8.1 Variación de peso.....	25
2.8.2 Friabilidad.....	26
2.8.3 Resistencia a la ruptura.....	26
2.8.4 Desintegración.....	27
2.9 Perfil de disolución.....	28
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	28
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b> .....	29
<b>5. OBJETIVOS</b> .....	29
5.1 Objetivo general.....	29

5.2 Objetivos específicos.....	29
<b>6. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>30</b>
6.1 Materiales.....	30
6.1.1 Equipos e instrumentos.....	30
6.1.2 Materias primas.....	31
6.1.3 Reactivos.....	32
6.2 Ensayos de identidad.....	32
6.2.1 Solubilidad.....	32
6.2.2 Temperatura de fusión.....	33
6.2.3 Pérdida por secado.....	33
6.2.4 Residuo de la ignición.....	34
6.2.5 Espectrofotometría infrarroja.....	34
6.3 Pruebas reológicas de materias primas.....	35
6.3.1 Densidad aparente y densidad compactada.....	35
6.3.1.1 Medidas de compresibilidad de un polvo.....	36
6.3.2 Velocidad de flujo y ángulo de reposo.....	36
6.4 Diseño de experimentos.....	36
6.4.1 Diseño factorial 2 <sup>2</sup> con HPMC.....	37
6.4.2 Diseño factorial 2 <sup>2</sup> con PVP.....	38
6.5 Granulación por vía húmeda.....	39
6.6 Pruebas reológicas de granulados.....	43
6.7 Tableteado.....	43
6.8 Control de calidad de tabletas.....	43
6.8.1 Variación de peso.....	43
6.8.2 Friabilidad.....	44
6.8.3 Resistencia a la ruptura.....	44
6.8.4 Desintegración.....	44
6.9 Perfil de disolución.....	45
<b>7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....</b>	<b>46</b>
7.1 Ensayos de identidad.....	46
7.2 Pruebas reológicas de materias primas.....	49

7.3 Pruebas reológicas de granulados.....	51
7.4 Contenido de humedad.....	53
7.5 Control de calidad de tabletas.....	54
7.6 Curva de calibración.....	57
7.7 Perfiles de disolución.....	59
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>66</b>
<b>9. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>67</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>68</b>
<b>11. ANEXOS.....</b>	<b>73</b>

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Propiedades farmacocinéticas de la metformina.....	13
<b>Tabla 2.</b> Índice de compresibilidad e índice de Hausner.....	21
<b>Tabla 3.</b> Capacidad de flujo y su correspondiente ángulo de reposo.....	22
<b>Tabla 4.</b> Cuatro maneras de escribir los tratamientos del diseño $2^2$ .....	24
<b>Tabla 5.</b> Lista de equipos utilizados para el desarrollo experimental.....	30
<b>Tabla 6.</b> Materias primas empleadas para el desarrollo de las formulaciones.	31
<b>Tabla 7.</b> Lista de reactivos empleados para las diferentes pruebas experimentales.....	32
<b>Tabla 8.</b> Diseño factorial $2^2$ .....	37
<b>Tabla 9.</b> Niveles de HPMC y humedad como factores variables.....	37
<b>Tabla 10.</b> Contenido para una tableta de 1000 mg para cada lote con HPMC.	38
<b>Tabla 11.</b> Niveles de PVP y humedad como factores variables.....	38
<b>Tabla 12.</b> Contenido para una tableta de 1000 mg para cada lote con PVP...	39
<b>Tabla 13.</b> Contenido para 100 g de granulado de cada lote con aglutinante HPMC.....	40
<b>Tabla 14.</b> Contenido para 100 g de granulado de cada lote con aglutinante PVP.....	40
<b>Tabla 15.</b> Cantidades de agua destilada utilizadas para cada lote y aglutinante .....	41
<b>Tabla 16.</b> Tolerancias de cantidad disuelta de Clorhidrato de metformina.....	46
<b>Tabla 17.</b> Resultados de las pruebas de identidad de cada materia prima.....	47
<b>Tabla 18.</b> Resultados de las pruebas reológicas de cada materia prima.....	50
<b>Tabla 19.</b> Resultados de las pruebas reológicas de los granulados con HPMC.	52
<b>Tabla 20.</b> Resultados de las pruebas reológicas de los granulados con PVP..	53
<b>Tabla 21.</b> Contenido de humedad de los granulados con HPMC y PVP.....	54
<b>Tabla 22.</b> Resultados de las pruebas de control de calidad de tabletas con HPMC.....	55
<b>Tabla 23.</b> Resultados de las pruebas de control de calidad de tabletas con PVP.....	56
<b>Tabla 24.</b> Datos de la curva de calibración de Clorhidrato de metfotmina.....	58



<b>Tabla 25.</b> Datos obtenidos del perfil de disolución del lote (1) con HPMC.....	59
<b>Tabla 26.</b> Datos obtenidos del perfil de disolución del lote a con HPMC.....	61
<b>Tabla 27.</b> Datos obtenidos del perfil de disolución de la repetición del lote b con HPMC.....	62
<b>Tabla 28.</b> Datos obtenidos del perfil de disolución del lote ab con PVP.....	63
<b>Tabla 29.</b> Datos generales de los perfiles de disolución de tabletas de Metformina.....	65

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estructura química de curcumina.....	15
<b>Figura 2.</b> Representación gráfica del punto de fusión de una sustancia.....	17
<b>Figura 3.</b> Vías de desintegración y disolución de las formas de dosificación sólidas.....	27
<b>Figura 4.</b> Mezcla de materias primas .....	41
<b>Figura 5.</b> Mezcla tamizada por malla 1.41 mm.....	42
<b>Figura 6.</b> Mezcla tamizada por malla 0.297 mm.....	42
<b>Figura 7.</b> Espectro de infrarrojo de Clorhidrato de metformina DC 95.....	49
<b>Figura 8.</b> Curva de calibración de Clorhidrato de metformina.....	58
<b>Figura 9.</b> Perfil de disolución del lote (1) con HPMC.....	60
<b>Figura 10.</b> Perfil de disolución del lote a con HPMC.....	61
<b>Figura 11.</b> Perfil de disolución de la repetición del lote b con HPMC.....	63
<b>Figura 12.</b> Perfil de disolución del "lote ab" con PVP.....	64
<b>Figura13.</b> Perfiles de disolución generales de los lotes de tabletas de metfotmina.....	66

## ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

<b>°C</b>	Grados Celsius
<b>ABS</b>	Absorbancia
<b>Conc.</b>	Concentración
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>FEUM</b>	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
<b>g</b>	Gramos
<b>HPMC</b>	Hidroxipropilmetilcelulosa
<b>h</b>	Horas
<b>IR</b>	Espectrofotometría infrarroja
<b>Kp</b>	Kilopondio
<b>mg</b>	Miligramos
<b>min</b>	Minutos
<b>mL</b>	Mililitros
<b>PVP</b>	Polivinilpirrolidona
<b>Q</b>	Porcentaje disuelto (%)
<b>r.p.m</b>	Revoluciones por minuto
<b>s</b>	Segundos
<b>USP</b>	United States Pharmacopeia
<b>UV-Vis</b>	Ultravioleta-Visible

## 1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) de acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes (ADA de sus siglas en inglés), es definida como un «grupo de enfermedades metabólicas» caracterizadas por un aumento de los niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia), resultado de defectos en la secreción de la insulina, acción de la misma, o ambos mecanismos.<sup>1</sup>

La Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés) clasifica a la DM en diabetes tipo 1 (DM 1), diabetes tipo 2 (DM 2), diabetes gestacional y otros tipos específicos de diabetes.<sup>2</sup>

La DM tipo 2 es la forma más frecuente y con mayor impacto sociosanitario, ya que representa alrededor del 90% de todos los casos de diabetes; su defecto va desde una resistencia predominante a la insulina, acompañada con una deficiencia relativa de la hormona, hasta un progresivo defecto en su secreción. Suele presentarse en adultos mayores y se relaciona estadísticamente con la obesidad, ya que está presente hasta en el 80% de los pacientes.<sup>3</sup>

En los pilares del tratamiento de la DM tipo 2 se necesita dieta y ejercicio, solos o asociados a antidiabéticos orales y/o insulina. Dentro de los fármacos antidiabéticos más conocidos y de primera línea en el tratamiento de los pacientes con DM 2 con sobrepeso, se encuentra la metformina.<sup>4</sup>

La metformina es un agente antihiperoglucemiante oral del tipo biguanida, el cual no estimula la secreción de insulina por las células  $\beta$ -pancreáticas y reduce las concentraciones elevadas de glucosa en sangre (sin causar hipoglucemia) como consecuencia de una reducida salida de glucosa hepática a través de la inhibición del gluconeogénesis y glucogenólisis.<sup>5</sup>

Así mismo, el estrés oxidativo también se ha implicado en la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2, esto se relaciona a un desequilibrio en las células debido a un aumento en los radicales libres y/o disminución en los antioxidantes.<sup>6</sup>

Los daños derivados de la oxidación pueden afectar a los lípidos de las membranas celulares (peroxidación lipídica), provocando un inadecuado funcionamiento celular y, se presume que sea una de las causas del envejecimiento prematuro que experimentan algunos individuos diabéticos.<sup>7</sup>

Por lo que, en pacientes diabéticos existe un desequilibrio entre los mecanismos antioxidantes y oxidantes, pues se ha demostrado una disminución de los niveles plasmáticos de enzimas antioxidantes, de glutatión y de vitaminas antioxidantes.<sup>8</sup>

Sin embargo, los antioxidantes son muy necesarios ya que juegan un papel importante en la defensa frente al envejecimiento y frente a las enfermedades crónicas como la DM. Estas sustancias inactivan los radicales libres implicados en el estrés oxidativo e impiden su propagación. Por lo que la suplementación con antioxidantes naturales podría tener un efecto beneficioso para mejorar la morbimortalidad de los pacientes diabéticos de tal forma que podrían prevenir y retrasar el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes.<sup>9</sup>

Actualmente, se destacan dos plantas medicinales con potencial interés como antidiabéticos y con gran acción antioxidante, una de ellas es el té verde; cuyos efectos controlan los niveles de glucosa en la sangre, y la Cúrcuma; una fuente de antioxidantes naturales cuyos efectos son preventivos del daño por radicales libres, así como también reduce la resistencia a la insulina.<sup>10</sup>

Por lo antes expuesto, en este proyecto se propuso desarrollar tabletas de liberación prolongada de metformina con antioxidantes naturales como lo son el té verde y la cúrcuma.

Para la elaboración de las tabletas se realizaron ensayos de preformulación habiéndose seleccionado dos diferentes aglutinantes: Polivinilpirrolidona (PVP) e Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), para una matriz de diseño factorial 2<sup>2</sup> por un método de granulación húmeda, con el cual se encontraría la formulación que cumpliera con los atributos de diseño y control de calidad.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Diabetes mellitus tipo 2

Actualmente la diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) es uno de los problemas de mayor trascendencia, tanto por su extraordinaria frecuencia como por su enorme repercusión social y económica. La DM 2 supone alrededor de los 90 % de los casos de DM, y se caracteriza por una resistencia a la insulina combinada con un déficit progresivo de producción de esta.<sup>11</sup>

Es una enfermedad compleja, donde en los estadios iniciales predomina la resistencia a la insulina, mientras que, en fases más avanzadas, aunque persiste la resistencia insulínica, es más evidente el déficit de insulino-secreción. Así mismo, el estrés oxidativo se ha implicado en la patogénesis de la DM 2, y se caracteriza por un aumento en la producción de los radicales libres, lo cual empeora la acción de la insulina a nivel periférico y contribuye a la disfunción de la célula  $\beta$ -pancreática.<sup>9</sup>

En pacientes diabéticos también existe un desequilibrio entre los mecanismos antioxidantes y oxidantes, pues se ha demostrado una disminución de los niveles plasmáticos de enzimas antioxidantes, de glutatión y de vitaminas antioxidantes, contribuyendo al desarrollo de las complicaciones crónicas, puesto que los antioxidantes son las sustancias que inactivan los radicales libres implicados en el estrés oxidativo e impiden su propagación. Por otro lado, existe evidencia de un aumento de la peroxidación lipídica mediada por radicales libres en estos enfermos.<sup>8</sup>

La DM 2 es una enfermedad poco asintomática, por lo que su diagnóstico se efectúa en alrededor del 50% de los casos por exámenes de laboratorio solicitados por otra causa y no por sospecha clínica. La escasa sintomatología clásica determina que, con alta frecuencia, se diagnostique tardíamente y en presencia de complicaciones crónicas.<sup>12</sup>



En los pilares fundamentales del tratamiento de la diabetes mellitus 2 se encuentran: la dieta, generalmente hipocalórica por la frecuencia de obesidad asociada, así como también, un programa de ejercicio regular.

Cuando no se logra un control metabólico aceptable, ya sea porque el paciente no se adapta al cambio de estilo de vida, o bien porque, a pesar de cumplir la dieta y realizar ejercicio de forma regular, no se alcanzan los objetivos terapéuticos, debe iniciarse el tratamiento farmacológico.<sup>13</sup>

Dada su eficacia y seguridad, la metformina es actualmente uno de los fármacos más empleados en el tratamiento de la DM 2, excepto que haya contraindicaciones o intolerancia para su uso. Si al diagnóstico de la diabetes se suman síntomas de hiperglucemia o descompensación metabólica, lo que hace pensar en un déficit insulínico, se debe iniciar el tratamiento con insulina y metformina asociados.<sup>14</sup>

## **2.2 Metformina**

La metformina es una biguanida con efectos antihiperglucemiantes, utilizada como primera opción de tratamiento oral para pacientes con diabetes mellitus tipo 2, por el efecto sobre la resistencia a insulina hepática y periférica, su comportamiento sobre el peso corporal y la escasa posibilidad de hipoglucemia.<sup>5</sup>

Este antihiperglucemiante actúa por medio de 3 mecanismos:

- ✚ Reducción de la producción hepática de glucosa mediante la inhibición del gluconeogénesis y la glucogenólisis.
- ✚ En el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación de glucosa periférica y su utilización.
- ✚ Retraso de la absorción intestinal de la glucosa.

No obstante, los efectos terapéuticos de la metformina no sólo se limitan a su capacidad para disminuir la glucosa sanguínea, sino que además tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico pues reduce los triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol, contribuyendo al efecto protector contra enfermedades cardiovasculares.<sup>15</sup>

De forma paralela, la metformina mejora la actividad de la enzima AMPK, que simula los efectos de la restricción calórica, esta es una de las actuaciones que se han podido demostrar y que explicarían cómo alarga el periodo de vida saludable.<sup>15</sup>

El pico plasmático de la metformina se produce a las 2-3 h de la ingesta, su vida media plasmática oscila entre 2 y 6 h y a las 12 h se habrá eliminado por orina el 90%. Se absorbe lentamente después de administración oral y alcanza biodisponibilidad de 50 a 60% en condiciones de ayuno, pues los alimentos retrasan y disminuyen su absorción.

Alcanza mayor concentración en el intestino delgado y glándulas salivares, a las que le siguen las concentraciones en hígado y riñón; en todos estos tejidos las concentraciones son mayores a las concentraciones plasmáticas. No se une a las proteínas plasmáticas y no se metaboliza en el organismo, al menos no en cantidades detectables, por lo que se elimina casi sin cambios en orina y heces.<sup>16</sup>

Las propiedades farmacocinéticas de la metformina se ejemplifican en la tabla 1.

**Tabla 1. Propiedades farmacocinéticas de la metformina.**

PARÁMETRO	RESULTADO
Absorción	1 a 3 horas, pudiendo llegar a 6 horas
Biodisponibilidad	50-60 %
Cmax con 500 mg cada 12 horas o 1 g dosis única	3.25 µg/mL
Tmax	2.1 y 3 horas
t <sub>1/2</sub> plasmática	1.5 - 6.2 horas
t <sub>1/2</sub> sanguínea	17 - 17.6 horas
Unión a proteínas	Casi nula
Volumen de distribución	9.9 litros
Metabolismo	Nulo
Excreción	Renal 90%
Eliminación media	4 a 8 horas

Su uso estaría condicionado por la función renal, ya que su utilización en insuficiencia renal aumentaría el riesgo de acidosis láctica.<sup>16</sup>

La dosis recomendada para adultos utilizando tabletas de 500 mg es inicialmente de 500 mg dos veces por día, administrada en la mañana y en la noche, e incrementar las dosis cada 2 semanas, hasta un máximo de 2,000 a 2550 mg.<sup>17</sup>

### **2.3 Té verde**

El té verde proviene de la planta *Camellia sinensis*, perteneciente a la familia de las Theaceae, originaria de la India, China y Japón.

Una hoja de té verde se constituye de un 77% de agua y un 23% de materiales sólidos. De estos últimos, aproximadamente un tercio está constituido por componentes solubles en el agua; como los aminoácidos, los polifenoles (incluyen las catequinas), los polisacáridos y la vitamina C. Las otras dos terceras partes constan de componentes insolubles, como las fibras, la celulosa, la vitamina E y los carotenos.<sup>18</sup>

Posee efectos en la reducción del peso corporal que está relacionado con su contenido de catequinas: epigallocatequina-3-galato (EGCG), epigallocatequina (EGC), epicatequina galato (ECG), y epicatequina (EC), siendo el EGCG el más abundante, además de ser el compuesto más activo farmacológicamente.<sup>19</sup>

El efecto antioxidante del té verde lo hace capaz de actuar sobre varios puntos de la Diabetes, no sólo disminuyendo la resistencia a la insulina, regulando los niveles de glucosa y los niveles de colesterol en sangre, sino también actuando sobre las lesiones de esta enfermedad y sobre algunas enzimas que terminan causando daño. La EGCG y el resto de los flavonoides presentes en esta sustancia, inhiben la formación de los radicales libres, los cuales son el origen del estrés oxidativo.<sup>20</sup>

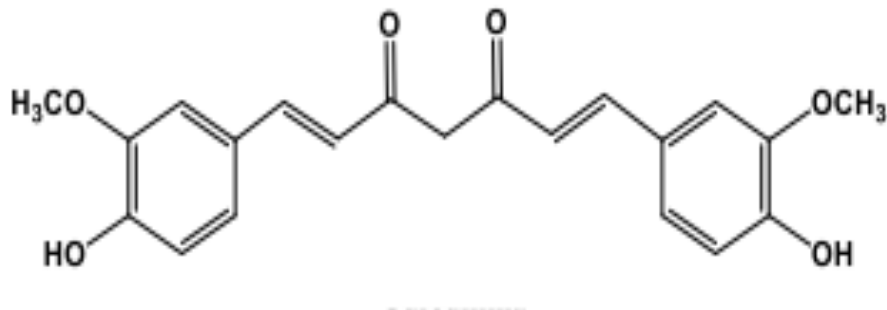
La dosis diaria recomendada de extracto seco en polvo del té verde es de 400 a 800 mg por día.<sup>21</sup>

## 2.4 Cúrcuma

La cúrcuma, *Curcuma longa* L., es una planta herbácea Monocotiledónea del orden Zingiberales de la familia Zingiberaceae. Se incluye dentro del grupo de las Comelínidas, caracterizado por paredes celulares fluorescentes bajo luz ultravioleta por la presencia de ácido ferúlico, cumárico y silícico en las hojas.<sup>22</sup>

La cúrcuma es una fuente de antioxidantes naturales, cuyo origen reside en el sureste asiático, más concretamente La India y zona meridional de Vietnam. La cúrcuma raramente florece, pero cuando lo hace, sus flores son de color amarillo opaco con tendencia al blanco, no existe formación de semillas y, por tanto, la planta se reproduce vegetativamente por esquejes a partir del rizoma. Es este rizoma el que hace que la cúrcuma sea una planta realmente interesante desde el punto de vista gastronómico, medicinal, alimentario y cosmético.<sup>23</sup>

Del rizoma de cúrcuma se han obtenidos diferentes compuestos, destacando la curcumina (figura 1), compuesto fenólico del metabolismo secundario.



**Figura 1. Estructura química de curcumina.**

La curcumina es el principal componente, constituye 3,14% (en promedio) de la cúrcuma en polvo, uno de los ingredientes activos responsables de su actividad biológica. Basándose en estudios experimentales previos, Aldebasi et al. establecieron el potencial terapéutico de curcumina para retrasar el daño causado por la retinopatía diabética, citando como responsable de este efecto a las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.<sup>24</sup>

Se sabe que esta sustancia es estable en el estómago y en el intestino delgado; su elevada lipofilia le permite una rápida absorción gastrointestinal por difusión pasiva. Tras su administración, es metabolizada y excretada principalmente por bilis y heces, así como también por orina.

La dosis diaria recomendada es de 300 a 600 mg por día de extracto de raíz de cúrcuma estandarizado al 95% de curcuminoides, o incorporar la cúrcuma a nuestra alimentación diaria.<sup>23</sup>

## **2.5 Ensayos de identidad**

Los ensayos de identidad no están destinados a proporcionar una confirmación completa de la estructura química o composición del producto; su objetivo es confirmar que el producto se ajusta a la descripción dada en el rótulo del envase. Cuando un producto no satisface los requisitos de un ensayo de identificación descrito, indica que el mismo no cumple con las especificaciones. Otros ensayos o especificaciones en la monografía a menudo contribuyen a establecer o confirmar la identidad del producto ensayado.

Los ensayos de identificación son de carácter obligatorio y, por ende, necesarios para demostrar que el producto cumple con la descripción de la etiqueta y que se está utilizando la sustancia correcta.<sup>25</sup>

### **2.5.1 Solubilidad**

Las pruebas de solubilidad son muy útiles a la hora de establecer la identidad de una sustancia. La solubilidad es un fenómeno que depende de las fuerzas intermoleculares entre un soluto y el solvente.

Cuando un soluto se disuelve en un disolvente, sus moléculas o iones se separan y quedan distribuidas más o menos al azar, rodeadas por las moléculas del disolvente (solvatación).

En este proceso las fuerzas de atracción intermoleculares entre las moléculas del soluto son sobrepasadas, formándose nuevas interacciones moleculares más

intensas entre las moléculas del soluto y las del disolvente, el balance de estos dos tipos de fuerzas de atracción determina si un soluto dado se disuelve en un determinado disolvente. En consecuencia, si una sustancia se disuelve en otra, las fuerzas entre partículas que mantienen la identidad física del soluto y el solvente deben romperse para que las partículas individuales de las sustancias puedan mezclarse.<sup>25</sup>

### 2.5.2 Temperatura de fusión

El punto de fusión de una sustancia es la temperatura a la cual se lleva a cabo la transición del estado sólido al líquido, y es notificado dando dos temperaturas: la primera es cuando aparece la primera gotita de líquido y la segunda es cuando la masa cristalina termina de fundir y aparece un líquido claro. En esta transición se encuentran en equilibrio las fases sólida y líquida.

La representación gráfica del punto de fusión de una sustancia, en función de la temperatura y el tiempo de calentamiento, se muestra en la figura 2:

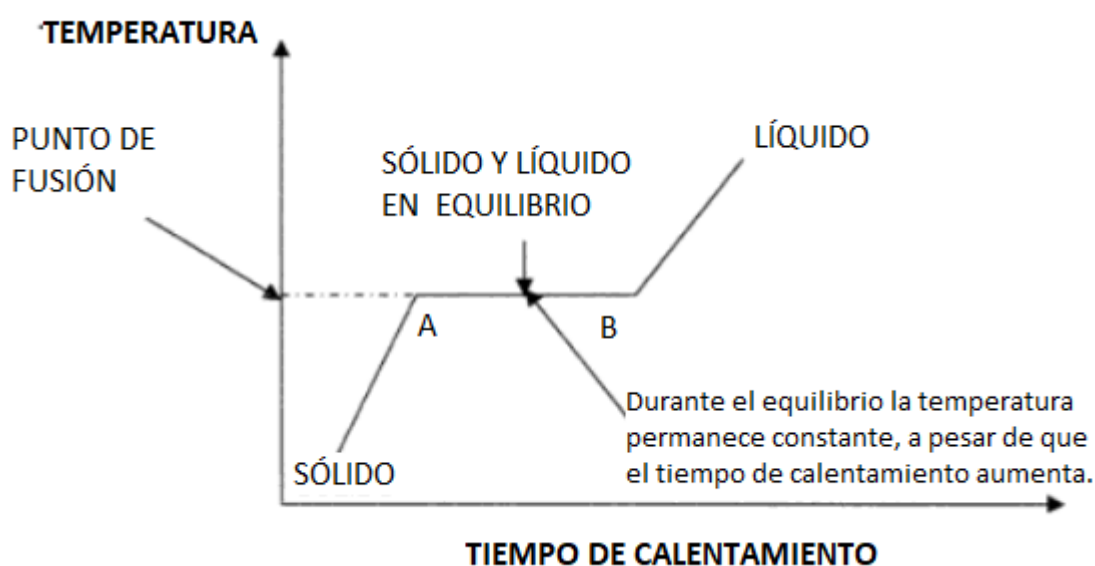


Figura 2. Representación gráfica del punto de fusión de una sustancia.

Las sustancias sólidas alcanzan sus respectivos puntos de fusión a diferentes temperaturas, dependiendo del tipo de enlace químico, la polaridad de la molécula



y la intensidad de las fuerzas de atracción intermoleculares. La determinación del punto de fusión se utiliza para identificar y caracterizar a las sustancias.<sup>26</sup>

### **2.5.3 Pérdida por secado**

Esta prueba de identidad se utiliza para determinar en una muestra, la cantidad de materia volátil de cualquier naturaleza que se elimina bajo condiciones específicas.<sup>27</sup>

Para calcular la pérdida de secado con la diferencia de pesos, se utiliza la siguiente fórmula:

$$P_i - P_f = P_s$$

Donde:

$P_i$  = Peso inicial de la muestra en gramos

$P_f$  = Peso final de la muestra en gramos

$P_s$  = Peso perdido durante el secado

Para calcular la pérdida por secado en porcentaje, se utiliza la fórmula:

$$\% P_s = (P_s / P_i) 100$$

Donde:

$\% P_s$  = Porcentaje de pérdida por secado

### **2.5.4 Residuo de la ignición**

El residuo de la ignición es la cuantificación de residuos o impurezas metálicas que se encuentran presentes en la sustancia de prueba.

El fundamento de este ensayo de identidad se basa en la relación que existe entre el peso inicial de una muestra representativa de un producto dado y el residuo de las sales inorgánicas finales, obtenidas después de someter a la muestra mencionada a un proceso de calcinación bajo condiciones establecidas.<sup>28</sup>

### 2.5.5 Espectrofotometría infrarroja

La espectrofotometría infrarroja (IR) se basa en la medición de la absorción de la radiación infrarroja debida a la interacción con los enlaces que forman los grupos funcionales presentes en las moléculas orgánicas.<sup>29</sup>

La región IR del espectro electromagnético se encuentra entre 12800-10  $\text{cm}^{-1}$ . Tanto desde el punto de vista de las aplicaciones como de los aparatos se puede dividir en tres zonas: IR cercano (NIR): 12800-4000  $\text{cm}^{-1}$ , IR medio: 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  e IR lejano: 400-10  $\text{cm}^{-1}$ , siendo en el IR medio donde se dan la mayoría de las aplicaciones analíticas tradicionales.<sup>30</sup>

### 2.6 Pruebas reológicas

Los estudios de fluidez o pruebas reológicas estudian los factores que determinan las propiedades de flujo de los sólidos y sirven de guía para establecer los excipientes que se pueden utilizar y también tomar medidas para que el flujo de los polvos sea el óptimo.<sup>31</sup>

La fluidez de un polvo es un parámetro de elevada importancia en el manejo de polvos farmacéuticos. Hay varios factores que influyen en el grado de fluidez de un polvo y entre ellas se encuentran:

- ✚ La cohesión entre moléculas
- ✚ La composición química del material
- ✚ El tamaño de partícula
- ✚ La humedad, en el caso de polvos húmedos

#### 2.6.1 Densidad aparente y densidad compactada

La densidad aparente de un polvo es la relación de la masa de una muestra de polvo sin asentar y su volumen ocupado, incluida la contribución del volumen del espacio vacío entre las partículas. En consecuencia, la densidad aparente depende tanto de la densidad de las partículas de polvo como de la distribución espacial de las

partículas en el lecho del polvo, sin embargo, la más ligera perturbación de este último puede producir un cambio en la densidad aparente.<sup>32</sup>

Su cálculo se realiza en gramos por mililitro, utilizando la fórmula:

$$\rho_A = m / V_0$$

Donde:

$\rho_A$  = Densidad aparente

$m$  = Masa de la muestra de prueba

$V_0$  = Volumen aparente sin asentar

La densidad compactada es la reducción de volumen que se obtiene por el asentamiento mecánico de la muestra de polvo, cuando se levanta la probeta o recipiente que lo contiene y se impacta desde una altura específica.<sup>32</sup>

Se calcula en gramos por mililitro con la fórmula:

$$\rho_C = m / V_f$$

En donde:

$\rho_C$  = Densidad compactada

$m$  = Masa de la muestra de prueba

$V_f$  = Volumen final por asentamiento.

### **2.6.1.1 Medidas de la compresibilidad de un polvo**

Las interacciones entre las partículas que afectan las propiedades que determinan la densidad aparente de un polvo también afectan su flujo, por lo que la comparación entre la densidad aparente y la densidad compactada puede proporcionar una medida de la importancia relativa de estas interacciones en un polvo determinado. Frecuentemente, se utiliza el índice de compresibilidad o índice de Carr, y el índice

de Hausner. Estos son medidas que expresan la propensión de un polvo a la compresión.<sup>32</sup>

El Índice de compresibilidad (índice de Carr) se calcula por la fórmula:

$$100 (V_0 - V_f) / V_0$$

Donde:

$V_0$  = Volumen aparente sin asentar

$V_f$  = Volumen final asentado

Para calcular el índice de Hausner se utiliza la siguiente fórmula:

$$V_0 / V_f$$

Los resultados se interpolan con la siguiente tabla:

**Tabla 2. Índice de compresibilidad e índice de Hausner.**

Índice de compresibilidad	Propiedades de flujo	Índice de Hausner
5 a 11	Excelente	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

(FEUM, 2018)

### 2.6.2 Velocidad de flujo y ángulo de reposo

La velocidad de flujo de un polvo es una manifestación de sus propiedades reológicas que se define como el desplazamiento de una cantidad de muestra por unidad de tiempo. La velocidad de flujo se calcula en g/s, con la siguiente fórmula:

$$v_f = P / t$$

Donde:

$v_f$  = Velocidad de flujo

$P$  = Peso de la muestra en gramos

$t$  = Tiempo en segundos

El ángulo de reposo es una manifestación de la fricción entre partículas y de la resistencia al movimiento, se define como aquel que corresponde al ángulo máximo formado entre la superficie de un cono de polvo y el plano horizontal, está en función de la forma, la distribución del tamaño de partícula y la rugosidad de la superficie. Se calcula en grados ( $^{\circ}$ ) con la siguiente fórmula:

$$AR = \tan^{-1} (2h) / D$$

Donde:

$AR$  = Ángulo de reposo

$h$  = Altura del lecho de polvos

$D$  = Diámetro del lecho del polvo

El resultado obtenido se interpola con la siguiente tabla:

**Tabla 3. Capacidad de flujo y su correspondiente ángulo de reposo.**

Ángulo de reposo	Capacidad de flujo
25° a 30°	Excelente
31° a 35°	Buena
36° a 40°	Adecuada (no necesita ayuda)
41° a 45°	Aceptable (puede demorarse)
46° a 55°	Pobre (es necesario someter a vibración)
56° a 65°	Muy pobre
>66°	Extremadamente pobre

(FEUM, 2018)

Ambas pruebas tienen por objeto determinar la capacidad de sólidos (polvos y granulados) para fluir verticalmente bajo condiciones definidas.<sup>33</sup>

## 2.7 Diseño de experimentos

El diseño de experimentos es la aplicación del método científico para generar conocimiento acerca de un sistema o proceso, por medio de pruebas planeadas adecuadamente.<sup>34</sup>

Por ende, un experimento es un cambio en las condiciones de operación de un sistema o proceso, que se hace con el objetivo de medir el efecto del cambio sobre una o varias propiedades del producto o resultado. Al analizar los efectos (datos) se obtiene conocimiento acerca del proceso químico, lo cual permite mejorar su desempeño.<sup>35</sup>

Los cinco aspectos que más influyen en la selección de un diseño experimental, en el sentido de que cuando cambian por lo general nos llevan a cambiar de diseño, son:

- ✚ El objetivo del experimento
- ✚ El número de factores a estudiar
- ✚ El número de niveles que se prueban en cada factor
- ✚ Los efectos que interesa investigar (relación factores-respuesta)
- ✚ El costo del experimento, tiempo y precisión deseada.

En todo proceso intervienen distintos tipos de variables y factores. A través de una(s) variable(s) de respuesta se conoce el efecto o los resultados de cada prueba experimental, por lo que pueden ser características de la calidad de un producto y/o variables que miden el desempeño de un proceso. El objetivo de muchos estudios experimentales es encontrar la forma de mejorar la(s) variable(s) de respuesta.

En cambio, los factores pueden ser de tipo cualitativo (máquinas, tipos de material, operador, la presencia o ausencia de una operación previa, etc.), o de tipo cuantitativo (temperatura, humedad, velocidad, presión, etc.). Para estudiar la



manera en que influye cada factor sobre la variable de respuesta es necesario elegir al menos dos niveles de prueba para cada uno de ellos.

Así, la matriz de diseño o arreglo factorial es el conjunto de puntos experimentales o tratamientos que pueden formarse considerando todas las posibles combinaciones de los niveles de los factores.<sup>35</sup>

### 2.7.1 Diseño factorial $2^k$

La familia de diseños factoriales completos  $2^k$  ( $k$  factores con dos niveles de prueba cada uno), es una de las familias de diseños de mayor impacto en la industria y en la investigación, debido a su eficacia y versatilidad.

Los factoriales  $2^k$  completos son útiles principalmente cuando el número de factores a estudiar está entre dos y cinco ( $2 \leq k \leq 5$ ), rango en el cual su tamaño se encuentra entre 4 y 32 tratamientos; esta cantidad es manejable en muchas situaciones experimentales.<sup>35</sup>

#### 2.7.1.1 Diseño factorial $2^2$

Con un diseño factorial  $2^2$  se estudia el efecto de dos factores considerando dos niveles en cada uno. Cada réplica de este diseño consiste en  $2 \times 2 = 4$  combinaciones o tratamientos que se pueden denotar de diferentes maneras, como se muestra en la tabla 4.

**Tabla 4. Cuatro maneras de escribir los tratamientos del diseño  $2^2$ .**

	A	B	A	B	A	B	Notación de Yates
Tratamiento 1 →	bajo	bajo	-	-	-1	-1	(1)
Tratamiento 2 →	alto	bajo	+	-	1	-1	<i>a</i>
Tratamiento 3 →	bajo	alto	-	+	-1	1	<i>b</i>
Tratamiento 4 →	alto	alto	+	+	1	1	<i>ab</i>

(Gutiérrez, 2008)

Algunas de estas notaciones se utilizan en situaciones muy particulares; por ejemplo, la notación +1, -1 es útil a la hora de hacer los cálculos para ajustar por mínimos cuadrados un modelo de regresión a los datos; es la notación que utilizan los paquetes Statgraphics y Minitab. La notación de signos +, - es muy práctica para escribir las matrices de diseño; esta notación, combinada con la de Yates (véase última columna de la tabla 4) permite representar y calcular fácilmente los efectos de interés.

La notación de Yates  $[(1), a, b, ab]$  tiene un significado diferente a las demás: con ella se representa el total o la suma de las observaciones en cada tratamiento, más que al tratamiento mismo. La lógica de la notación de Yates es la siguiente: si una letra minúscula está presente, entonces el factor correspondiente se encuentra en su nivel alto; si está ausente, el factor está en su nivel bajo.<sup>35</sup>

## **2.8 Control de calidad**

Se ha logrado un gran progreso en el control de calidad de productos farmacéuticos, con el objetivo de garantizar la efectividad de cada lote de fabricación en la Industria Farmacéutica. La función más básica de control de calidad son las pruebas. Los especialistas prueban el proceso de manufactura al principio, a la mitad y al final para asegurarse de que la calidad de la producción permanezca igual durante todo el proceso.<sup>36</sup>

### **2.8.1 Variación de peso**

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) establece que los requisitos de variación de peso deben aplicarse si el producto a analizar contiene 50 mg o más del principio activo, y si éste constituye el 50% o más de la forma farmacéutica. La variación de peso aceptada en las tabletas se encuentra entre  $\pm 10\%$  del peso promedio.

Por tal motivo, los resultados en esta prueba de control de calidad son de carácter informativo con la finalidad de obtener la variabilidad obtenida en cada lote producido.<sup>37</sup>

### 2.8.2 Friabilidad

También conocida como índice de abrasión, es una forma de medir la capacidad de los sólidos compactados de resistir la abrasión o el desgaste por fricción durante la manipulación, el envasado y transporte. Es un parámetro que indica la fuerza de unión intra e inter partículas dentro de la tableta.<sup>38</sup>

La friabilidad, expresada como pérdida de peso, se calcula como porcentaje del peso inicial con la siguiente fórmula:

$$(P_i - P_t / P_i) \times 100$$

Donde:

$P_i$  = Peso total de las unidades antes de poner en el friabilizador

$P_t$  = Peso total de las unidades después de la prueba de friabilidad

En general, las tabletas que solo presentan pérdidas de peso por astillamiento o abrasión correspondiente a un peso promedio no mayor que 1.0% se consideran aceptables; si se observan unidades agrietadas, laminadas, segmentadas o rotas, se considera que el producto no pasa la prueba.<sup>39</sup>

### 2.8.3 Resistencia a la ruptura

La dureza de una tableta ha sido definida como la fuerza requerida para fracturar una tableta en un ensayo de compresión diametral, expresada en kilopondios (Kp). Las tabletas requieren una cierta cantidad de dureza para resistir el choque mecánico producido por la manipulación durante su fabricación, empaque y distribución, para llegar a manos del paciente sin desgaste ni rupturas. Sin embargo, dicha dureza no debe representar problema alguno en la desintegración y/o disolución después de ser deglutidas.<sup>39</sup>

De forma general las tabletas se colocan entre dos platinas, una de las cuales se mueve y aplica suficiente fuerza a la tableta hasta provocar su ruptura. Su valor es

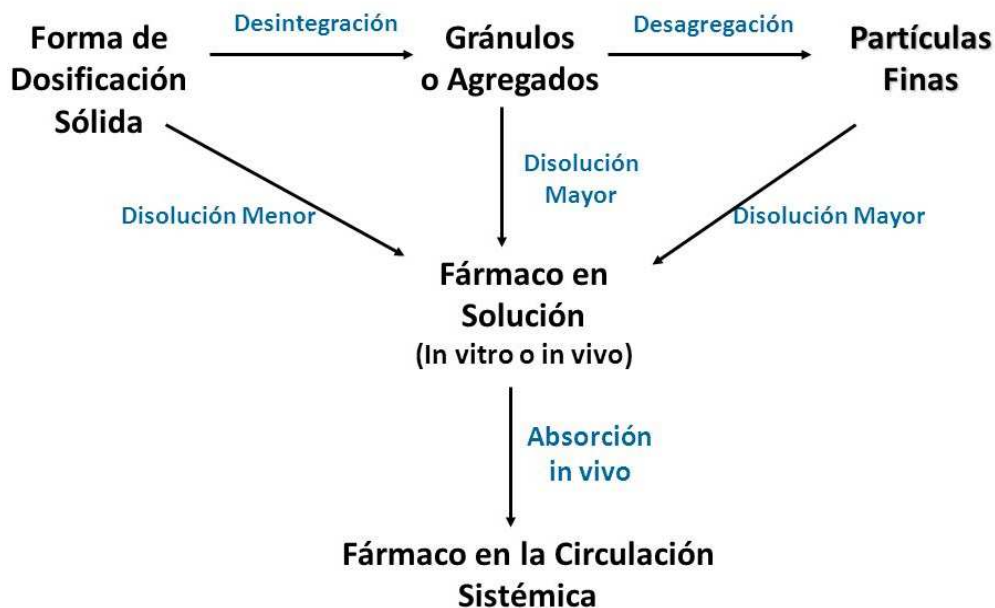
expresado como el valor promedio en las siguientes unidades: N, kg o Kp, donde  $1 \text{ Kp} = 1 \text{ kg F} = 9.807 \text{ N}$ .<sup>40</sup>

Se establece como criterio de aceptación una dureza entre 8 a 12 Kp.

#### 2.8.4 Desintegración

La prueba de desintegración es una parte importante de las pruebas de control durante los procesos de formulación y producción. Para que el principio activo presente en las tabletas pueda estar disponible para la absorción, primeramente, la tableta debe desintegrarse y liberar el fármaco a los fluidos corporales para su disolución. Este método se basa en el tiempo requerido por una forma farmacéutica sólida para desintegrarse en un fluido de prueba, en un tiempo determinado y bajo condiciones de operación preestablecidas.<sup>41</sup>

La Figura 3 muestra las vías de desintegración y disolución de las formas de dosificación sólidas para la absorción de los fármacos.<sup>37</sup>



**Figura 3. Vías de desintegración y disolución de las formas de dosificación sólidas.**

El proceso por el que una tableta se desintegra es el siguiente:

a) La tableta se sumerge

- b) El líquido de disolución penetra por los espacios de los poros
- c) El agente desintegrante absorbe agua y se hincha
- d) El hinchamiento causa la ruptura de la tableta en gránulos

### **2.9 Perfil de disolución**

El ensayo de disolución es un método de análisis utilizado en el desarrollo de diversas formas farmacéuticas y en el control de la calidad de estas, cuyo objetivo es medir la liberación de un principio activo, a partir de la forma de dosificación que lo contiene y la disolución de éste, en el medio de prueba. El resultado de la prueba de disolución es una curva característica que representa la concentración de fármaco disuelto contra el tiempo.<sup>42</sup>

En general el proceso de disolución de un fármaco contenido en un medicamento presenta una cinética de primer orden, es decir, está en función de la cantidad de principio activo sólido presente.<sup>37</sup>

## **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad metabólica crónica que se caracteriza por la pérdida paulatina de la capacidad de secretar insulina a nivel de las células beta del páncreas, así como por el aumento progresivo de la resistencia a la insulina, lo cual hace que los pacientes mantengan y eventualmente sufran las consecuencias de mantener niveles elevados de glucosa en su sangre. Así mismo, los pacientes diabéticos sufren de envejecimiento prematuro debido a que existe un desequilibrio entre los mecanismos antioxidantes y oxidantes

Como tal la DM 2 se considera con mayor impacto en la calidad de vida de la población mundial y constituye un verdadero problema de salud pública; pertenece al grupo de las enfermedades que producen invalidez física por sus variadas complicaciones multi-orgánicas, con un incremento indudable en la morbilidad y mortalidad en los últimos años, independientemente de las circunstancias sociales, culturales y económicas de los países.

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

Hoy en día en la industria farmacéutica se buscan estrategias de formulación para el desarrollo de nuevas combinaciones farmacéuticas que establezcan un efecto simultáneo para el mejoramiento de la salud del consumidor, así como también asegurar que cuentan con atributos de calidad confiables.

En México, se han realizado pocos estudios de antihiperglucemiantes en combinación con antioxidantes naturales, no obstante, aún no existe algún reporte de una formulación farmacéutica sólida para el tratamiento de la DM 2 que utilice los extractos secos de plantas medicinales.

Por esta razón se desarrollaron tabletas de liberación prolongada de metformina con té verde y cúrcuma. Ya que, con base en la literatura citada en esta investigación, la metformina es uno de los fármacos antihiperglucémicos orales más efectivos y de primera línea en el tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2, y los antioxidantes naturales van dirigidos a corregir una o más de las alteraciones metabólicas subyacentes de la enfermedad.

#### **5. OBJETIVOS**

##### **5.1 Objetivo general**

Diseñar y desarrollar tabletas de 500 mg de liberación prolongada de metformina con antioxidantes naturales por un método de granulación húmeda.

##### **5.2 Objetivos específicos**

**5.2.1** Realizar pruebas de identificación a la metformina y diferentes excipientes farmacéuticos.

**5.2.2** Desarrollar diferentes estrategias de formulaciones mediante un diseño factorial  $2^2$  por un método de granulación húmeda.

**5.2.3** Determinar las propiedades reológicas de la metformina, los excipientes farmacéuticos y coprocesados obtenidos.

**5.2.4** Evaluar las tabletas desarrolladas por medio de pruebas de control de calidad establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

**5.2.5** Evaluar el perfil de disolución de las tabletas desarrolladas de metformina con antioxidantes naturales de acuerdo con lo señalado en la FEUM y USP.

## 6. MATERIALES Y MÉTODOS

### 6.1 Materiales

#### 6.1.1 Equipos e instrumentos

Los equipos e instrumentos utilizados para el desarrollo experimental del proyecto de investigación se presentan en la tabla 5, así como en el anexo 1.

**Tabla 5. Lista de equipos/instrumentos utilizados para el desarrollo experimental.**

NOMBRE DEL EQUIPO / INSTRUMENTO	
Balanza analítica SHIMADZU	Desecador NUCERITE
Sonicador BRANSON 2800	Desintegrador ELECSA
Espectrofotómetro UV/Vis PERKIN-ELMER	Tableteadora Korsch
Espectrofotómetro IR PERKIN-ELMER	Potenciómetro
Prensa hidráulica OSYMA con matriz cilíndrica	Tambor de abrasión (Friabilizador)
Disolutor DS 8000 LABINDIA	Analizador de humedad ROCA
Estufa IMPULSORA INFINSA	Equipo de desgasificación
Estufa de secado	Tamiz malla 1.41 y 0.297 mm
Mufla THERMOLYNE	Micropipetas de 1 mL y de 5 mL

Campana de gases	Papel filtro WHATMAN N° 1
Aparato de Fisher SCIENTIFIC	Papel filtro 0.45 µm
Densiómetro	Mechero de gas
Mezclador de pantalón	Cronómetro
Durómetro ERWEKA	*Material de vidrio adecuado

### 6.1.2 Materias primas

Las materias primas que se emplearon para el desarrollo de las formulaciones fueron proporcionadas por laboratorios/proveedores calificados y certificados.

Los principios activos de origen natural se utilizaron en forma de extracto de polvo seco y se optó por excipientes convencionales para la preparación de formas farmacéuticas sólidas con extractos vegetales, como se muestra en la tabla 6.

**Tabla 6. Materias primas empleadas para el desarrollo de las formulaciones.**

<b>PRINCIPIOS ACTIVOS</b>		
<b>Nombre</b>	<b>Proveedor</b>	<b>Lote</b>
Clorhidrato de metformina DC 95	SINBIOTIK	CM95-0190619
Té verde	Lab. MIXIM	17710513
Cúrcuma	Lab. MIXIM	26340714
<b>EXCIPIENTES</b>		
<b>Nombre</b>	<b>Proveedor</b>	<b>Lote</b>
Hidroxipropilmetilcelulosa 90 SH-100000 (HPMC)	SHIN-ETSU CHEMICAL	6025141
Polivinilpirrolidona (PVP)	Química Lufra	S-011
Lactosa monohidratada	DROGUERÍA COSMOPOLITA	20/290198
Estearato de magnesio	Química Lufra	58699



### 6.1.3 Reactivos

Los reactivos utilizados para las distintas pruebas de identidad, así como también para las pruebas de calidad se enlistan en la tabla 7.

**Tabla 7. Lista de reactivos empleados para las diferentes pruebas experimentales.**

Reactivo	Proveedor	Lote
Bromuro de potasio	BAKER ANALYZED	2961-03
Ácido sulfúrico concentrado	MERCK	K23664631
Etanol	J.T. BAKER	1022-05
Acetona	J.T. BAKER	5268-08
Cloruro de metileno	J.T. BAKER	9324-02
Agua desionizada	AGUAM-X	-
Fosfato de potasio monobásico	J.T. BAKER	PFM-27-PD
Hidróxido de sodio	J.T. BAKER	589-01

## 6.2 Ensayos de identidad

Se realizó el análisis de identidad al principio activo de Clorhidrato de metformina DC 95 y a los excipientes: HPMC, PVP y lactosa monohidratada, de acuerdo con las pruebas establecidas en las monografías de cada materia prima descritas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. No obstante, estas pruebas de identidad no se ejecutaron en los antioxidantes naturales: cúrcuma y té verde, puesto que no se reportan especificaciones y/o metodologías para estos ensayos en la literatura.

### 6.2.1 Solubilidad

Para la prueba de solubilidad se utilizaron los disolventes más comunes (agua, etanol, acetona y cloruro de metileno) especificados en las Monografías Generales de Análisis para cada materia prima establecidas en la FEUM.

### **6.2.2 Temperatura de fusión**

Se colocó una pequeña muestra de la materia prima a analizar entre dos cubreobjetos redondos, los cuales se instalaron en la platina del aparato de Fisher. La velocidad de calentamiento se controló con un reóstato integrado al aparato y la temperatura a la que se fundió la muestra se observó en el termómetro adosado a dicha platina.

Como criterio de aceptación se tomó en cuenta las temperaturas de fusión especificadas en los Métodos Generales de Análisis establecidos en la FEUM de cada materia prima.

### **6.2.3 Pérdida por secado**

De acuerdo con el MGA 0671 de la FEUM, la prueba se llevó a cabo con 1.5 g de muestra de la materia prima a identificar.

En un pesa-filtro de forma baja, previamente desecado durante 30 min y puesto a peso constante (en estufa a 105 °C), se colocó la muestra y se tapó el pesa-filtro, en seguida se pesó en la balanza analítica. A continuación, el pesa-filtro se agitó suavemente hacia los lados procurando la distribución uniforme del contenido.

En una estufa a  $105 \pm 2^\circ\text{C}$  se colocó el pesa-filtro con la muestra, y con unas pinzas de metal se quitó el tapón de este. Se dejó secar la muestra durante 5 horas para Clorhidrato de metformina y para el pesa-filtro con muestra de HPMC se dejó secar durante 1 hora.

Para el caso de la lactosa monohidratada y PVP, las muestras se secaron a una temperatura de 80 °C durante 2 horas en la estufa.

Al término del correspondiente tiempo de desecación, se abrió la estufa e inmediatamente se tapó el pesa-filtro y se trasladó a un desecador hasta que adquirió una temperatura ambiente.

Por último, se pesó el pesa-filtro y se realizó el cálculo de la pérdida por secado con la diferencia de pesos, así como también se calculó la pérdida de secado en porcentaje.

Como criterio de aceptación el porcentaje de pérdida de secado para Clorhidrato de metformina, PVP y lactosa monohidratada no excede de 0.5 %. Para el caso de HPMC no excede del 5% de su peso.

#### **6.2.4 Residuo de la ignición**

La prueba se efectuó con base al MGA 0751 de la FEUM. Se pesó exactamente 1.5 g de muestra de la materia prima a analizar y se transfirió a un crisol previamente llevado a peso constante en la mufla.

Posteriormente, dentro de la campana de gases se instaló una rejilla sobre un soporte donde se colocó el crisol y se calentó con un mechero de gas, al principio suavemente y luego cada vez con mayor intensidad hasta lograr la combustión total de la muestra. Se dejó enfriar y el residuo se humedeció con 1 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado, posteriormente se calentó suavemente hasta lograr el desprendimiento de vapores blancos y luego con más intensidad, una vez que cesó el desprendimiento de vapores blancos se calentó durante 5 minutos más.

El crisol se trasladó a la mufla y se dejó calcinar a  $600 \pm 50$  °C hasta que el carbón se consumió. Se dejó enfriar en un desecador a temperatura ambiente, por último, el crisol se pesó nuevamente para el cálculo del porcentaje de residuo de la ignición.

Como criterio de aceptación el porcentaje de residuo de la ignición no excede de 0.1 %. Sólo para el caso de HPMC el criterio de aceptación es no más de 1.5 %.

#### **6.2.5 Espectrofotometría infrarroja**

Este ensayo de identidad se aplicó únicamente para el Clorhidrato de metformina DC 95 conforme al MGA 0351 para muestras sólidas con pastilla de bromuro de potasio (KBr) establecido en la undécima edición de la FEUM.

En un mortero de porcelana se pulverizaron 3 mg de Clorhidrato de metformina DC 95 y se agregaron 100 mg de KBr (previamente seco a 105 °C durante 5 horas) grado espectroscopía IR, se molió y mezcló. Se colocó correctamente el polvo homogéneo en una matriz cilíndrica de acero inoxidable y se comprimió con la prensa hidráulica haciendo vacío de aproximadamente un minuto a una presión de 1400 a 1762 kg/cm<sup>2</sup>.

Se procedió a efectuar la lectura en un espectrofotómetro IR Perkin-Elmer; el espectro de absorción se registró entre 4000 y 400 cm<sup>-1</sup>, y se analizó mediante el programa Spectrum v5.3.1. Para un análisis cualitativo el espectro se registró en transmitancia.

### **6.3 Pruebas reológicas de materias primas**

Se realizaron pruebas reológicas al Clorhidrato de metformina DC 95, y a los excipientes: HPMC, PVP y lactosa monohidratada, para determinar el comportamiento de su fluidez.

#### **6.3.1 Densidad aparente y densidad compactada**

Las pruebas de densidad se realizaron de acuerdo con el MGA 1031 establecido en la FEUM, por el método I que consistió en la medición con ayuda de una probeta graduada.

Se pesó exactamente 40 g de la materia prima de prueba y se introdujo sin compactar en una probeta (de vidrio y seca) graduada de 100 mL, se niveló cuidadosamente el polvo y se tomó la lectura del volumen sin asentar ( $V_0$ ). Se calculó la densidad aparente en g/mL.

La densidad compactada se obtuvo después de golpear automáticamente con un equipo de asentamiento, utilizando la misma muestra que se empleó en la determinación de densidad aparente sin retirarla de la probeta.

Se cubrió la boca de la probeta y se procedió a fijarla sobre el soporte. La probeta se levantó a una altura de 10 cm y se impactó 250 veces a ritmo constante. Al

finalizar la prueba se tomó la lectura del volumen final por asentamiento ( $V_f$ ). Se determinó la densidad compactada en g/mL.

#### **6.3.1.1 Medidas de la compresibilidad de un polvo**

El índice de Carr y el índice de Hausner se determinaron con la información recabada de la densidad aparente y densidad compactada. Para su interpretación, los resultados se interpolaron de acuerdo con la tabla 2, establecida en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

#### **6.3.2 Velocidad de flujo y ángulo de reposo**

Estas pruebas se efectuaron simultáneamente de acuerdo con el MGA 1061 (FEUM, 2018) empleando un embudo seco de vidrio, el cual se fijó sobre un soporte, a una distancia de 12.5 cm del borde inferior del embudo con respecto a la superficie de prueba.

Se introdujo sin compactar 50 g de la materia prima en prueba en el embudo cuyo orificio inferior fue bloqueado previamente, y por consiguiente se registró el tiempo con un cronómetro desde que se destapó el embudo por la parte inferior hasta que cayeron las últimas partículas de polvo en la superficie plana. Se calculó la velocidad de flujo en g/s.

Para la determinación del ángulo de reposo se midió la altura del lecho de polvos sobre la superficie y el diámetro de la base del cono del lecho de polvos, en centímetros. Su cálculo se realizó en grados ( $^{\circ}$ ) y los resultados se interpolaron de acuerdo con la tabla 3.

### **6.4 Diseño de experimentos**

A partir de un diseño factorial  $2^2$  se realizaron 4 propuestas de formulaciones, así como sus correspondientes repeticiones, de tabletas de metformina con té verde y cúrcuma, como se muestra en la tabla 8, para lo cual se utilizó el programa Statgraphics.

Se seleccionaron dos factores variables, los cuales se representaron en sus niveles altos y bajos.

Factor A: aglutinante

Factor B: humedad

**Tabla 8. Diseño factorial 2<sup>2</sup>.**

Factor A	Factor B
-1	-1
1	-1
-1	1
1	1

Los principios activos y el lubricante se emplearon como factores constantes, cuya dosis fue de 500 mg para metformina y 125 mg para cada antioxidante; el diluyente se empleó como factor de relleno para complementar una dosis de 1000 mg. Se propusieron dos aglutinantes distintos para evaluar su respectivo efecto y elegir el que mejor convenga: HPMC y PVP.

#### 6.4.1 Diseño factorial 2<sup>2</sup> con HPMC

En la tabla 9 se muestra el diseño factorial 2<sup>2</sup> para lotes con HPMC como aglutinante (factor A) y humedad (factor B) en sus niveles alto y bajo.

**Tabla 9. Niveles de HPMC y humedad como factores variables.**

Lote	Factor A	Factor B
<b>(1)</b>	Bajo	Bajo
<b>a</b>	Alto	Bajo
<b>b</b>	Bajo	Alto
<b>ab</b>	Alto	Alto

*En donde A= HPMC (nivel bajo: 10% y nivel alto:15%), B=Humedad (nivel bajo:1.5% y nivel alto 3%)*

La tabla 10 representa las cantidades exactas de cada materia prima y el porcentaje que este representa, para una tableta de 1000 mg.

**Tabla 10. Contenido para una tableta de 1000 mg para cada lote con HPMC.**

Lote		(1)		a		b		ab	
Materia prima	Función	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg
Clorhidrato de Metformina DC 95	P.A.	50	500	50	500	50	500	50	500
Té verde	P.A.	12.5	125	12.5	125	12.5	125	12.5	125
Cúrcuma	P.A.	12.5	125	12.5	125	12.5	125	12.5	125
Lactosa monohidratada	Diluyente	13	130	8	80	13	130	8	80
Estearato de magnesio	Lubricante	2	20	2	20	2	20	2	20
<b>HPMC</b>	Aglutinante	<b>10</b>	<b>100</b>	<b>15</b>	<b>150</b>	<b>10</b>	<b>100</b>	<b>15</b>	<b>150</b>
	TOTAL	100	1000	100	1000	100	1000	100	1000
<b>Humedad</b>		<b>1.5</b>		<b>1.5</b>		<b>3</b>		<b>3</b>	

#### 6.4.2 Diseño factorial 2<sup>2</sup> con PVP

El diseño factorial 2<sup>2</sup> para lotes con PVP como aglutinante (factor A) y humedad (factor B) en sus niveles alto y bajo, se muestra en la tabla 11.

**Tabla 11. Niveles de PVP y humedad como factores variables.**

Lote	Factor A	Factor B
(1)	Bajo	Bajo
a	Alto	Bajo
b	Bajo	Alto
ab	Alto	Alto

En donde A= PVP (nivel bajo: 2% y nivel alto:4%), B=Humedad (nivel bajo:1.5% y nivel alto 3%)

La tabla 12 representa las cantidades exactas de cada materia prima y el porcentaje que este representa, para una tableta de 1000 mg.

**Tabla 12. Contenido para una tableta de 1000 mg para cada lote con PVP.**

Lote		(1)		a		b		ab	
Materia prima	Función	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg
Clorhidrato de Metformina DC 95	P.A.	50	500	50	500	50	500	50	500
Té verde	P.A.	12.5	125	12.5	125	12.5	125	12.5	125
Cúrcuma	P.A.	12.5	125	12.5	125	12.5	125	12.5	125
Lactosa monohidratada	Diluyente	21	210	19	190	21	210	19	190
Estearato de magnesio	Lubricante	2	20	2	20	2	20	2	20
<b>PVP</b>	Aglutinante	<b>2</b>	<b>20</b>	<b>4</b>	<b>40</b>	<b>2</b>	<b>20</b>	<b>4</b>	<b>40</b>
	TOTAL	100	1000	100	1000	100	1000	100	1000
<b>Humedad</b>		<b>1.5</b>		<b>1.5</b>		<b>3</b>		<b>3</b>	

### 6.5 Granulación por vía húmeda

El método utilizado para la obtención de tabletas de metformina con antioxidantes fue por granulación vía húmeda.

Las tablas 13 y 14 muestran las cantidades finales que se pesaron de cada materia prima para obtener 100 g de granulado por cada lote.

Se introdujeron las materias primas previamente pesadas, omitiendo el estearato de magnesio (lubricante), a un mezclador de pantalón durante 10 minutos a 30 r.p.m., para después transferir la mezcla a una charola (figura 4).



**Tabla 13. Contenido para 100 g de granulado de cada lote con aglutinante HPMC.**

Lote		(1)	a	b	ab
Materia prima	Función	g	g	g	g
Clorhidrato de Metformina DC 95	P.A.	50	50	50	50
Té verde	P.A.	12.5	12.5	12.5	12.5
Cúrcuma	P.A.	12.5	12.5	12.5	12.5
Lactosa monohidratada	Diluyente	13	8	13	8
Estearato de magnesio	Lubricante	2	2	2	2
<b>HPMC</b>	Aglutinante	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>10</b>	<b>15</b>
	TOTAL	100	100	100	100
<b>Humedad</b>		<b>1.5</b>	<b>1.5</b>	<b>3</b>	<b>3</b>

**Tabla 14. Contenido para 100 g de granulado de cada lote con aglutinante PVP.**

Lote		(1)	a	b	ab
Materia prima	Función	g	g	g	g
Clorhidrato de Metformina DC 95	P.A.	50	50	50	50
Té verde	P.A.	12.5	12.5	12.5	12.5
Cúrcuma	P.A.	12.5	12.5	12.5	12.5
Lactosa monohidratada	Diluyente	21	19	21	19
Estearato de magnesio	Lubricante	2	2	2	2
<b>PVP</b>	Aglutinante	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
	TOTAL	100	100	100	100
<b>Humedad</b>		<b>1.5</b>	<b>1.5</b>	<b>3</b>	<b>3</b>



**Figura 4. Mezcla de materias primas.**

La mezcla se humectó con agua destilada hasta obtener una masa moldeada al ejercer presión. Cabe destacar que para cada lote se utilizó diferente cantidad de agua destilada, como se muestra en la tabla 15.

**Tabla 15. Cantidades de agua destilada utilizadas para cada lote y aglutinante.**

<b>Lote</b>	<b>HPMC</b>	<b>PVP</b>
<b>(1)</b>	17 mL	10-12 mL
<b>a</b>	19-21 mL	12-13 mL
<b>b</b>	18-20 mL	11-14 mL
<b>ab</b>	23 mL	14-15 mL

Posteriormente, la mezcla se granuló haciéndola pasar por un tamiz de malla de 1.41 mm de abertura (figura 5). Para la obtención de la humedad inicial, se tomaron 0.5 g de granulado y se llevó al analizador de humedad.



**Figura 5. Mezcla tamizada por malla 1.41 mm.**

En seguida, se dejó secar todo el granulado en una estufa a 60 °C por el periodo de tiempo necesario para que este obtuviera la humedad deseada para cada lote.

Finalizado el tiempo, el granulado seco se tamizó con una malla de 0.297 mm de abertura (figura 6).



**Figura 6. Mezcla tamizada por malla 0.297 mm.**

Por último, los granulados se identificaron de acuerdo con su formulación y tipo de aglutinante.

### **6.6 Pruebas reológicas de granulados**

Se procedió a realizar las pruebas reológicas (densidad aparente, densidad compacta, índice de Carr, índice de Hausner, velocidad de flujo y ángulo de reposo) correspondientes a cada uno de los granulados previamente identificados, cuya finalidad fue comprobar que reunían las características adecuadas para su posterior compresión y determinar el comportamiento tecnológico de los mismos.

### **6.7 Tableteado**

El granulado seco se transfirió al mezclador de pantalón y se le agregó la cantidad de lubricante indicada en su respectiva formulación, a continuación, se mezcló durante 2 minutos para su correcta homogeneización.

En seguida, la mezcla se introdujo en la tolva de la tableteadora Korsch y se procedió a tabletear.

Se llevaron a cabo los pasos anteriores con cada uno de los lotes de estudio.

### **6.8 Control de calidad de tabletas**

Con el fin de evaluar la calidad de las tabletas de metformina con antioxidantes naturales obtenidas de las diferentes formulaciones, se procedió a someterlas a pruebas de control de calidad tales como: variación de peso, friabilidad, resistencia a la ruptura y tiempo de desintegración, establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

#### **6.8.1 Variación de peso**

Se seleccionaron aleatoriamente 10 tabletas de cada lote desarrollado y se pesaron con exactitud en la balanza analítica. Se determinó el peso promedio de cada lote, así como su desviación estándar y su coeficiente de variación.

### **6.8.2 Friabilidad**

Se pesó con exactitud y se determinó el peso promedio de una muestra de 10 tabletas de cada lote.

Tomando en cuenta la MGA 1041 de la FEUM, cada muestra se colocó en el interior del tambor de abrasión (friabilizador), se cerró la tapa y se hizo girar a 25 r.p.m durante 4 min. Las unidades se deslizaron y se impactaron entre sí y con las paredes del tambor, por la acción de vertido del deflector con cada giro del friabilizador. Finalizado el tiempo, se retiraron las tabletas, se retiró el polvo de la superficie de estas y se pesaron nuevamente en la balanza analítica. Se determinó el porcentaje de friabilidad como pérdida de peso.

### **6.8.3 Resistencia a la ruptura**

De acuerdo con el MGA 1051 de la FEUM, se determinó la dureza de 10 tabletas, seleccionadas al azar de cada lote producido. Se colocó cada tableta de forma diametral entre las dos platinas del durómetro y se le ejerció presión hasta que se produjera su ruptura. Se registraron las lecturas de durezas y se calculó el valor promedio, obtenido en kilopondio (Kp).

### **6.8.4 Desintegración**

Para llevar a cabo la prueba de desintegración se utilizó el desintegrador Elecsa y se tomó como referencia la MGA 0261 de la FEUM. Se seleccionaron al azar 6 tabletas de cada lote y se depositó una en cada tubo de la canastilla, posteriormente, se colocó un disco en cada tubo y se accionó el desintegrador utilizando como líquido de inmersión 900 mL de agua destilada a  $37 \pm 2$  °C durante el tiempo que fuese necesario para su desintegración.

Al término de la prueba se registró el tiempo empleado para la desintegración de la primera tableta, así como el de la última para cada lote y se obtuvo el valor promedio.

## 6.9 Perfil de disolución

Para llevar a cabo la prueba de disolución, se seleccionaron aquellos lotes de tabletas que durante la etapa de producción presentaron mejores propiedades de fluidez de sus gránulos y mejores resultados en las pruebas de control de calidad ya como formas farmacéuticas sólidas.

Con el fin de seguir evaluando la calidad de las tabletas de metformina con té verde y cúrcuma se realizó la prueba de disolución con base a la MGA 0291 de la FEUM y a la USP para tabletas de liberación prolongada. El ensayo se enfocó únicamente en el perfil de disolución del Clorhidrato de metformina.

Para la prueba, se utilizó el aparato 1 y, como medio de disolución se utilizó una solución amortiguadora de fosfato monobásico de potasio al 0.68 % (m/v) ajustado a pH 6.8 por la adición de Hidróxido de sodio 0.2 N, posteriormente se desgasificó y se colocaron 1000 mL del medio en cada uno de los vasos del disolutor. En seguida, se colocó una tableta en cada canastilla y el aparato se accionó a 100 r.p.m.

Se tomaron 6 muestras de 5 mL en tiempos distintos (0,1,2,3,5 y 7 hrs), sin reposición de medio.

Para la preparación de la solución muestra, se hicieron diluciones 1:100, para ello se pasó una porción de la muestra a través de un papel filtro con un tamaño de poro de 0.45  $\mu\text{m}$ , en seguida se tomó 100  $\mu\text{L}$  de la misma y se aforó a 10 mL con medio de disolución.

La solución de referencia de Clorhidrato de metformina se preparó con medio de disolución a una concentración de 10  $\mu\text{g/mL}$ .

Se determinó la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra a la longitud de onda de máxima absorción de 232 nm por Espectrofotometría UV-Visible, utilizando celdas de 1 cm y medio de disolución como blanco de ajuste.

Para la cuantificación de Clorhidrato de metformina disuelto se utilizó una curva de calibración en el rango de concentración de 1.009 µg/ml a 6.054 µg/ml, a partir de la solución de referencia. La absorbancia de las soluciones muestra a los diferentes tiempos de muestreo se interpolaron con la curva de calibración y se obtuvieron sus concentraciones, así como su respectivo porcentaje de Clorhidrato de metformina disuelto.

La tabla 16 muestra el criterio de aceptación que se utilizó para la prueba de disolución con base a la USP.

**Tabla 16. Tolerancias de cantidad disuelta de Clorhidrato de metformina.**

<b>Tiempo (hrs)</b>	<b>Cantidad disuelta, tableta de 500 mg (%)</b>
<b>1</b>	20 – 40
<b>3</b>	45 – 65
<b>10</b>	No menos de 85

## **7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

### **7.1 Ensayos de identidad**

La tabla 17 muestra los resultados obtenidos en los ensayos de identidad realizados al Clorhidrato de metformina DC 95, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polivinilpirrolidona y lactosa monohidratada.

Todas las materias primas seleccionadas para esta investigación cumplen con las especificaciones de solubilidad indicadas en cada una de sus monografías, por lo que esta prueba proyecta una idea de la pureza de los excipientes y del principio activo, puesto que, al cumplir con lo establecido, se deduce que no existe algún compuesto extraño que impida la solubilidad completa del compuesto.

**Tabla 17. Resultados de las pruebas de identidad de cada materia prima.**

<b>Clorhidrato de metformina DC 95</b>		
<b>Ensayo de identidad</b>	<b>Resultado</b>	<b>Criterio</b>
Solubilidad	Fácilmente soluble en agua. Poco soluble en etanol. Casi insoluble en acetona y cloruro de metileno.	Aceptable
Temperatura de fusión	223 °C	Aceptable
Pérdida por secado	0.0466%	Aceptable
Residuo de la ignición	0.0466 %	Aceptable
<b>HPMC</b>		
Solubilidad	Soluble en agua fría y cloruro de metileno. Prácticamente insoluble en etanol, agua caliente, acetona.	Aceptable
Temperatura de fusión	260 °C	Aceptable
Pérdida por secado	3.36%	Aceptable
Residuo de la ignición	0.0667%	Aceptable
<b>PVP</b>		
Solubilidad	Fácilmente soluble en agua y etanol. Poco soluble en acetona.	Aceptable
Temperatura de fusión	150 °C	Aceptable
Pérdida por secado	0.04%	Aceptable
Residuo de la ignición	0.0267%	Aceptable
<b>Lactosa monohidratada</b>		
Solubilidad	Fácilmente soluble en agua, pero lentamente. Casi insoluble en etanol.	Aceptable
Temperatura de fusión	202 °C	Aceptable
Pérdida por secado	0.0267%	Aceptable
Residuo de la ignición	0.0333%	Aceptable



La prueba de temperatura de fusión confirma que las sustancias utilizadas son completamente puras ya que los datos obtenidos corresponden a lo indicado en las monografías.

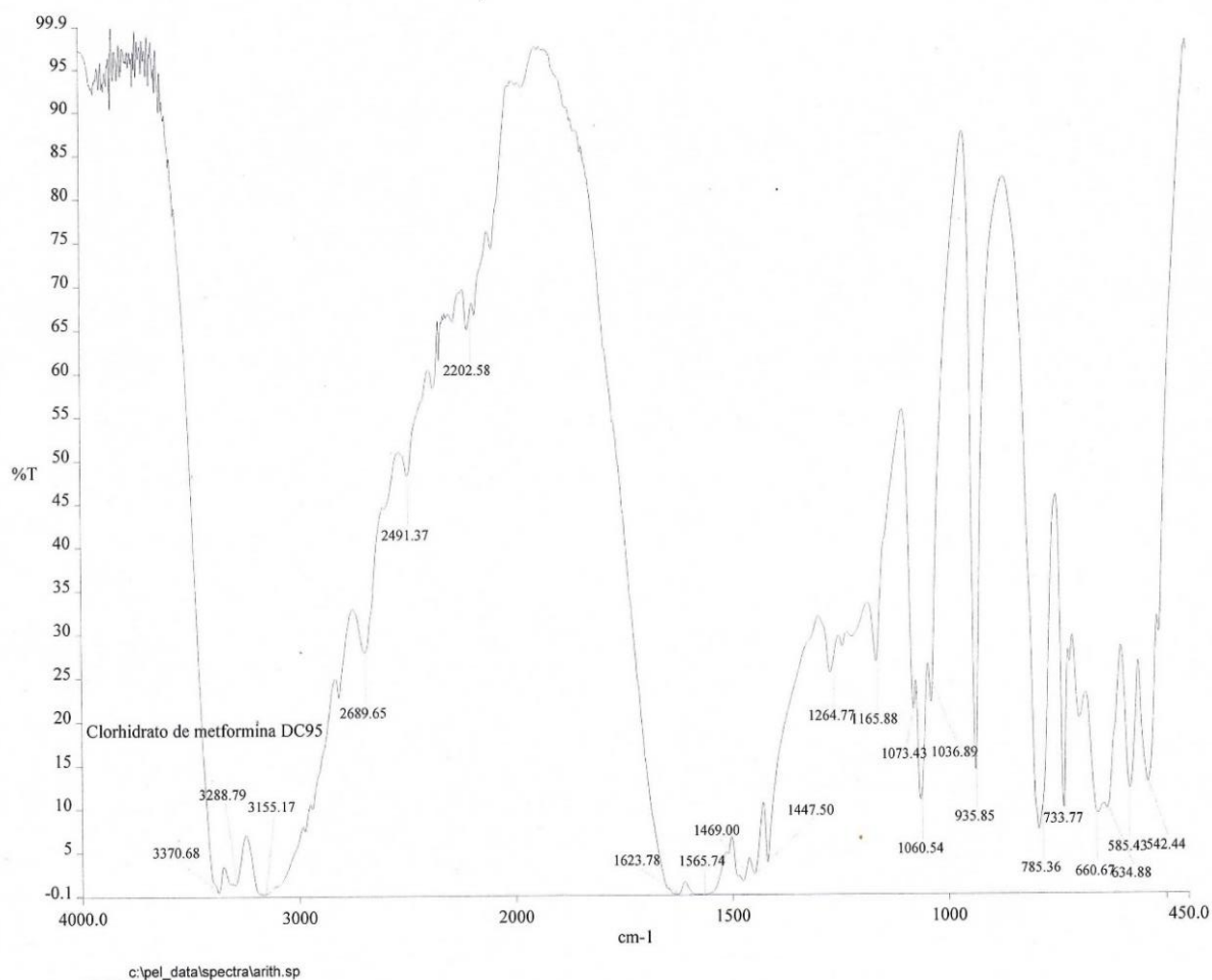
Para el caso de la determinación de pérdida por secado, todas las muestras cumplen con sus especificaciones registradas en la literatura, presentando porcentajes menores a 0.5% y, menores a 5% sólo para el caso de HPMC, lo que indica que las materias primas no han acumulado una porción representativa de peso por el agua absorbida del medio ambiente o en los procesos de fabricación, lo que garantiza su uso.

Así mismo esta prueba nos indica que la muestra es térmicamente estable y no contiene una cantidad distintiva de compuestos volátiles

Los valores del residuo de ignición obtenidos, no exceden del 0.07%, lo que resulta el cumplimiento de las especificaciones establecidas, indicando que todas las materias primas seleccionadas para esta investigación cumplen con los lineamientos, lo que asegura que la materia prima empleada para la realización de las tabletas es la adecuada.

En la figura 7 se puede observar el espectro de IR del Clorhidrato de metformina DC 95, el cual muestra las bandas características correspondientes a cada uno de los grupos funcionales de la estructura química del compuesto.

Alrededor de  $3370.68\text{ cm}^{-1}$  y  $3288.79\text{ cm}^{-1}$  las señales corresponden al estiramiento del enlace N-H de la amina primaria, en  $3155.17\text{ cm}^{-1}$  la banda que corresponde al estiramiento N-H de la amina secundaria y alrededor de  $1623.78\text{ cm}^{-1}$ ,  $1565.74\text{ cm}^{-1}$  y  $1060.54\text{ cm}^{-1}$  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 7. Espectro de infrarrojo de Clorhidrato de metformina DC 95.**

## **7.2 Pruebas reológicas de materias primas.**

En la tabla 18 se muestran los resultados de las pruebas reológicas de las materias primas, cuyos valores se interpretaron de acuerdo a las tablas 2 y 3 descritas en la literatura de la presente investigación. Dichas pruebas proporcionan información sobre el comportamiento de las mismas, determinando así la influencia que tienen en la formulación.

**Tabla 18. Resultados de las pruebas reológicas de cada materia prima.**

<b>Materia Prima</b>	<b>Densidad Aparente (g/mL)</b>	<b>Densidad Compactada (g/mL)</b>	<b>Índice De Carr</b>	<b>Índice De Hausner</b>	<b>Velocidad De Flujo (g/s)</b>	<b>Ángulo De Reposo (°)</b>
Clorhidrato de Metformina DC 95	0.580	0.656	11.59 Excelentes	1.131 Buenas	0.44	31.915 Buena
Cúrcuma	0.615	0.870	29.23 Pobres	1.41 Pobres	0.74	33.69 Buena
Té verde	0.571	0.816	30.00 Pobres	1.43 Pobres	0.50	31.66 Buena
HPMC	0.597	0.800	25.37 Aceptables	1.34 Aceptables	1.19	25.72 Excelente
PVP	0.588	0.727	19.12 Aceptables	1.24 Aceptables	0.48	34.85 Buena
Lactosa monohidratada	0.580	0.727	20.29 Aceptables	1.25 Aceptables	0.45	24.83 Excelente

En las medidas de la compresibilidad de un polvo para los principios activos se observa que el Clorhidrato de metformina tiene una compresibilidad y fluidez de buena a excelente como lo indica el índice de Carr y el índice de Hausner, sin embargo, el té verde y la cúrcuma reflejan menos fluidez, esto se debe a que existen interacciones mayores entre sus partículas, lo cual se ve reflejado en la gran diferencia que existe entre su densidad aparente y densidad compactada respectivamente, siendo datos no favorables para la investigación.

En el caso de los excipientes HPMC, PVP y lactosa monohidratada, la compresibilidad que presentan es aceptable y su fluidez oscila entre buena y excelente, lo que puede mejorar el comportamiento de los granulados con los antioxidantes y el clorhidrato de metformina.

En lo que respecta a los resultados de la velocidad de flujo y el ángulo de reposo, indican que las materias primas tienen una capacidad de flujo de buena a excelente, con lo que se corrobora que esta característica puede mejorar el proceso de producción.

### **7.3 Pruebas reológicas de granulados**

Los datos obtenidos de las pruebas reológicas de los granulados con HPMC y los granulados con PVP como aglutinante, se plasman en las tablas 19 y 20 respectivamente, observándose que todos los lotes candidatos, así como las repeticiones de los mismos, muestran propiedades de compresibilidad y de flujo entre aceptables y buenas, con estas referencias se puede observar que los excipientes empleados en las formulaciones mejoraron el comportamiento reológico de los antioxidantes naturales (cúrcuma y té verde), lo que prescribe resultados adecuados en las siguientes etapas de la investigación.

Los lotes de granulados con HPMC como aglutinante, que mostraron mejores resultados en sus propiedades reológicas son: el lote (1), lote *a*, *repetición* del lote *b* y la *repetición* del lote *ab*, los cuales se muestran sombreados en la tabla 19. Dichos granulados se seleccionaron para la producción de tabletas por compresión vía húmeda.

Cabe destacar que, entre los granulados selectos, el “lote *a*” cuenta con excelentes características de flujo y buenas características de compresibilidad, cuya formulación contiene el nivel alto de HPMC (15%) como factor A y el nivel bajo de humedad (1.5 %) como factor B.

Tabla 19. Resultados de las pruebas reológicas de los granulados con HPMC.

Lote	Densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)	Índice de Carr	Índice de Hausner	Velocidad de flujo (g/s)	Ángulo de reposo (°)
<b>HPMC</b>						
<b>(1)</b>	0.519	0.615	15.584 Buenas	1.185 Buenas	0.909	32.152 Buena
<b>Rep. (1)</b>	0.533	0.615	13.333 Buenas	1.154 Buenas	0.862	32.905 Buena
<b>a</b>	0.533	0.625	14.667 Buenas	1.172 Buenas	0.980	30.651 Excelente
<b>Rep. a</b>	0.526	0.645	18.421 Aceptables	1.226 Aceptables	0.926	32.755 Buena
<b>b</b>	0.513	0.635	19.231 Aceptables	1.238 Aceptables	0.794	32.692 Buena
<b>Rep. b</b>	0.556	0.645	13.889 Buenas	1.161 Buenas	0.833	32.005 Buena
<b>ab</b>	0.519	0.645	19.481 Aceptables	1.242 Aceptables	0.862	32.338 Buena
<b>Rep. ab</b>	0.541	0.615	12.162 Buenas	1.138 Buenas	0.943	32.755 Buena

Así mismo, los lotes de granulados con PVP, así como sus respectivas repeticiones, que mostraron mejores resultados en sus propiedades reológicas se muestran sombreados en la tabla 20, los cuales son: *repetición del lote (1)*, *repetición del lote a*, *repetición del lote b*, y el lote *ab*. Por ende, se seleccionaron para la producción de tabletas por comprensión vía húmeda.

Se muestra énfasis en el lote *ab*, el cual muestra un flujo excelente y buenas medidas de comprensibilidad, cuya formulación contiene los niveles altos de PVP (4%) y humedad (3%).

**Tabla 20. Resultados de las pruebas reológicas de los granulados con PVP.**

Lote	Densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)	Índice de Carr	Índice de Hausner	Velocidad de flujo (g/s)	Ángulo de reposo (°)
<b>PVP</b>						
<b>(1)</b>	0.588	0.784	25 Aceptables	1.333 Aceptables	0.781	33.491 Buena
<b>Rep. (1)</b>	0.588	0.741	20.588 Aceptables	1.259 Aceptables	0.833	32.044 Buena
<b>a</b>	0.597	0.702	14.926 Buenas	1.175 Buenas	0.962	35.417 Buena
<b>Rep. a</b>	0.615	0.702	12.308 Buenas	1.140 Buenas	0.862	33.879 Buena
<b>b</b>	0.597	0.689	13.433 Buenas	1.155 Buenas	0.833	35.977 Buena
<b>Rep. b</b>	0.571	0.667	14.286 Buenas	1.167 Buenas	0.893	35.776 Buena
<b>ab</b>	0.615	0.727	15.385 Buenas	1.182 Buenas	0.794	30.719 Excelente
<b>Rep. ab</b>	0.597	0.690	13.1433 Buenas	1.155 Buenas	0.735	32.499 Buena

#### 7.4 Contenido de humedad

La tabla 21 muestra el porcentaje de humedad final de cada uno de los lotes de granulados con HPMC y PVP, así como el de su respectiva repetición. Se puede

observar que el contenido de humedad de cada granulado corresponde al de su formulación propuesta con una diferencia aproximada del  $\pm 7\%$ , con lo que se puede verificar que los granulados no han adquirido más humedad del ambiente durante los procesos de pesado, mezclado y tamizado, por lo que se asegura que este factor no presentará algún inconveniente en el procedimiento de tableteo.

Los lotes de granulados con el porcentaje de humedad más cercano al especificado se encuentran sombreados en la tabla 21, los cuales corresponden a los lotes seleccionados en las tablas 19 y 20 con las mejores propiedades reológicas.

**Tabla 21. Contenido de humedad de los granulados con HPMC y PVP.**

HPMC								
Lote	(1)	Rep. (1)	a	Rep. a	b	Rep. b	ab	Rep. ab
Humedad (%)	1.52	1.56	1.50	1.58	3.05	2.98	3.09	3.05
PVP								
Lote	(1)	Rep. (1)	a	Rep. a	b	Rep. b	ab	Rep. ab
Humedad (%)	1.55	1.55	1.59	1.56	3.0	3.0	2.99	3.07

### 7.5 Control de calidad de tabletas

Los resultados de las pruebas de control de calidad efectuadas a las tabletas de metformina con antioxidantes usando HPMC como aglutinante, se reportan en la tabla 22.

De acuerdo al peso promedio y su %CV, se observa que los lotes mantuvieron escasa variación en su peso, a excepción del lote (1), lote a y lote b, cuyas variaciones son más altas que las de sus repeticiones, lo cual se asocia a un mal ajuste de peso en la tableteadora, ya que fueron los primeros granulados en tabletearse; no obstante, de acuerdo a lo que establece la FEUM, todos los lotes cumplen con el criterio de aceptación con una variación de peso  $\leq 5\%$ .

**Tabla 22. Resultados de las pruebas de control de calidad de tabletas con HPMC.**

Lote	Peso promedio (mg)	Variación de peso (% CV)	Friabilidad (% perdido)	Dureza (Kp)	Desintegración (hrs)
<b>HPMC</b>					
<b>(1)</b>	1073.25	2.281	0.641	9.693	+ 2
<b>Rep. (1)</b>	998.99	0.501	0.748	7.565	+ 2
<b>a</b>	1041.45	1.661	0.522	9.787	+ 2
<b>Rep. a</b>	1005.81	0.503	0.694	7.962	+ 2
<b>b</b>	1081.13	1.674	0.678	8.964	+ 2
<b>Rep. b</b>	1010.22	0.369	0.656	10.736	+ 2
<b>ab</b>	1024.21	0.454	0.620	12.936	+ 2
<b>Rep. ab</b>	1008.66	0.816	0.667	9.237	+ 2

En el ensayo de friabilidad todos los lotes cumplen con lo establecido en la FEUM, teniendo un porcentaje de peso perdido no mayor al 1%, lo que indica que las tabletas tienen una buena resistencia a la abrasión o al desgaste por transporte.

En cuanto a la prueba de dureza se observa que las repeticiones del lote (1) y lote a, así como el lote ab, se encuentran fuera de las especificaciones de dureza (entre 8 y 12 Kp), por lo son rechazados para la prueba de disolución. En los resultados de la prueba del tiempo de desintegración, todos los lotes producidos tuvieron un tiempo mayor a 2 horas, lo cual es buen indicio para liberación prolongada.

De acuerdo al análisis de cada lote, así como el de su repetición, y con base en sus resultados, se eligió el que presentó mejor dureza y menor porcentaje de peso perdido. Los lotes de tabletas de metformina con HPMC que se seleccionaron por presentar mejor control de calidad, se muestran sombreados de color naranja en la tabla 22.



Así mismo, los resultados de las pruebas de control de calidad realizadas a las tabletas de metformina con PVP como aglutinante se plasman en la tabla 23.

**Tabla 23. Resultados de las pruebas de control de calidad de tabletas con PVP.**

Lote	Peso promedio (mg)	Variación de peso (%)	Friabilidad (% perdido)	Dureza (Kp)	Desintegración (hrs)
<b>PVP</b>					
<b>(1)</b>	1013.93	0.440	0.884	7.986	59 min
<b>Rep. (1)</b>	1031.34	0.339	0.736	10.445	1 hr 15 min
<b>a</b>	1011.2	1.326	0.930	7.391	1 hr 23 min
<b>Rep. a</b>	1019.32	0.503	0.707	9.843	1 hr 19 min
<b>b</b>	1017.43	0.983	0.536	12.174	51 min
<b>Rep. b</b>	1014.07	0.464	0.467	10.901	49 min
<b>ab</b>	1013.54	0.440	0.558	10.808	1 hr 44 min
<b>Rep. ab</b>	997.49	0.467	0.662	9.812	1 hr 21 min

Se observa que únicamente el “lote a” tiene un porcentaje de variación de peso mayor con respecto al resto de los lotes producidos, pese a esto, todos los lotes se encuentran dentro de especificaciones. En la prueba de friabilidad el lote (1) y el lote a, tienen un mayor porcentaje de peso perdido en comparación con los demás, así mismo, dichos lotes presentan durezas inferiores al valor mínimo de aceptación (8 Kp), lo que causa que tengan problemas de friabilidad como desgaste y ruptura, tal como sucede en el estudio de Fonseca et al., 2017., al evaluar el efecto de la fuerza de compresión sobre los atributos críticos de calidad en tabletas de furosemida.<sup>43</sup>

Por otro lado, el lote *b*, aun cuando cumple con la prueba de friabilidad, no cumple con el criterio de aceptación de dureza, ya que excede del rango de los kilopondios especificados, por lo que el lote (1), lote *a* y lote *b*, son rechazados para la prueba de disolución.

En los resultados de la prueba de desintegración para las tabletas de metformina con PVP como aglutinante, los tiempos fueron menores a como se indica en la FEUM para una forma farmacéutica de liberación prolongada. Su rápido efecto desintegrante se atribuye a la capacidad de hinchamiento del polivinilpirrolidona al entrar en contacto con el agua.<sup>44</sup>

No obstante, la prueba de desintegración sólo mide el tiempo requerido en que un grupo de tabletas se desintegra en partículas, más no garantiza que la formulación libere el fármaco en el mismo tiempo empleado<sup>44</sup>, por lo que, de acuerdo al análisis de cada lote y su repetición, se eligió el que presenta mejores resultados en las pruebas de control de calidad, como se muestra sombreado en la tabla 23, para la prueba de disolución.

Cabe destacar que los lotes de tabletas seleccionados, tanto de aglutinante HPMC como PVP, que obtuvieron mejores propiedades de flujo en sus formulaciones, son los mismos lotes que presentan un mejor control de calidad, esto se debe a que el comportamiento reológico de los polvos se expresan a través de diferentes índices (dureza, variación de peso, friabilidad) y se considera que estos se correlacionan con las propiedades de las formas farmacéuticas.<sup>45</sup>

### **7.6 Curva de calibración**

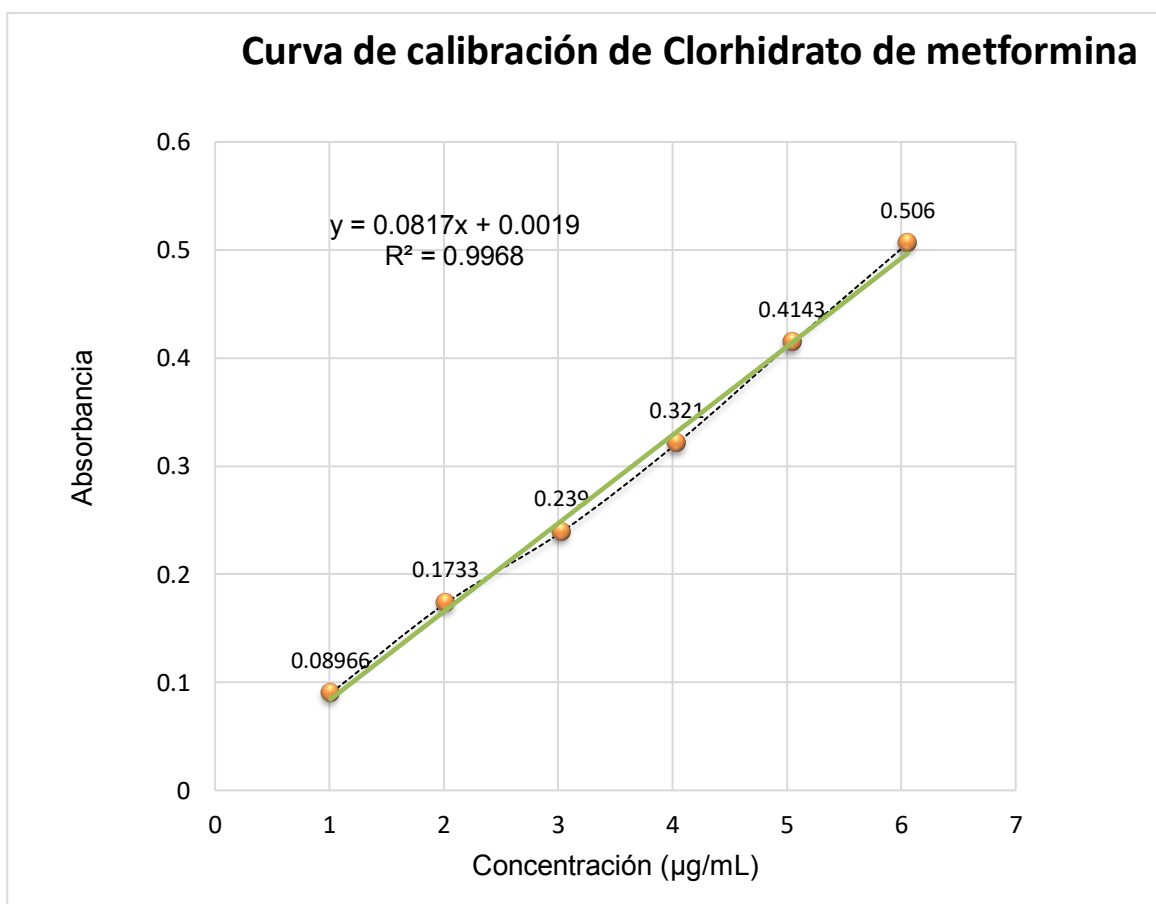
La figura 8 representa la curva de calibración utilizada para la evaluación espectrofotométrica del contenido de Clorhidrato de metformina liberado en los diferentes lotes de tabletas producidos, la cual se construyó a partir de los datos representados en la tabla 24.

Como se observa, la curva de calibración de Clorhidrato de metformina presenta una linealidad de 0.9968 que se considera aceptable de acuerdo con la guía de

validación de métodos analíticos que especifica que este valor debe ser  $\geq 0.98$ , por lo tanto, la curva de calibración es confiable para la determinación de Clorhidrato de metformina en tabletas con antioxidantes de liberación prolongada.<sup>46</sup>

**Tabla 24. Datos de la curva de calibración de Clorhidrato de metformina.**

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Absorbancia
1.009	0.0896
2.018	0.173
3.027	0.239
4.036	0.321
5.045	0.4143
6.054	0.506



**Figura 8. Curva de calibración de Clorhidrato de metformina.**

## 7.7 Perfiles de disolución

Al inicio de la investigación se propuso dos diseños factoriales  $2^2$  para la producción de tabletas de metformina con antioxidantes naturales de liberación prolongada, empleando 2 aglutinantes diferentes (HPMC y PVP) como factor A, y la humedad como factor B, en sus niveles alto y bajo; obteniéndose 4 formulaciones con su respectiva repetición para cada diseño factorial.

No obstante, el estudio de perfil de disolución se realizó únicamente en tres formulaciones del diseño factorial para tabletas de metformina con HPMC y, en una sola formulación del diseño con PVP, esto, debido al corto tiempo experimental que se tuvo para el desarrollo del presente proyecto.

Las formulaciones de tabletas con HPCM que se sometieron a la prueba de disolución fueron el lote (1), lote a y la *repetición* del lote b, para el caso de las tabletas con PVP la formulación sometida a prueba fue la del lote ab.

En la tabla 25 se plasman los datos obtenidos del perfil de disolución del lote (1) con HPMC. Cada parámetro representa el promedio de los resultados de las seis tabletas evaluadas.

**Tabla 25. Datos obtenidos del perfil de disolución del lote (1) con HPMC.**

Tiempo (horas)	Promedio de ABS	Promedio de Concentración (mg/L)	Promedio de % de disolución
0	0.026	29.498	5.93
1	0.169	203.709	40.67
2	0.230	277.410	55.56
3	0.292	350.356	70.16
5	0.337	404.755	80.12
7	0.379	450.226	90.11

El promedio del porcentaje de disolución se interpretó de acuerdo a las tolerancias de cantidad disuelta de Clorhidrato de metformina de la tabla 16, mencionada anteriormente en el trabajo.

La figura 26 representa el perfil de disolución del lote (1) con HPMC, expresado como porcentaje disuelto de clorhidrato de metformina en función del tiempo.

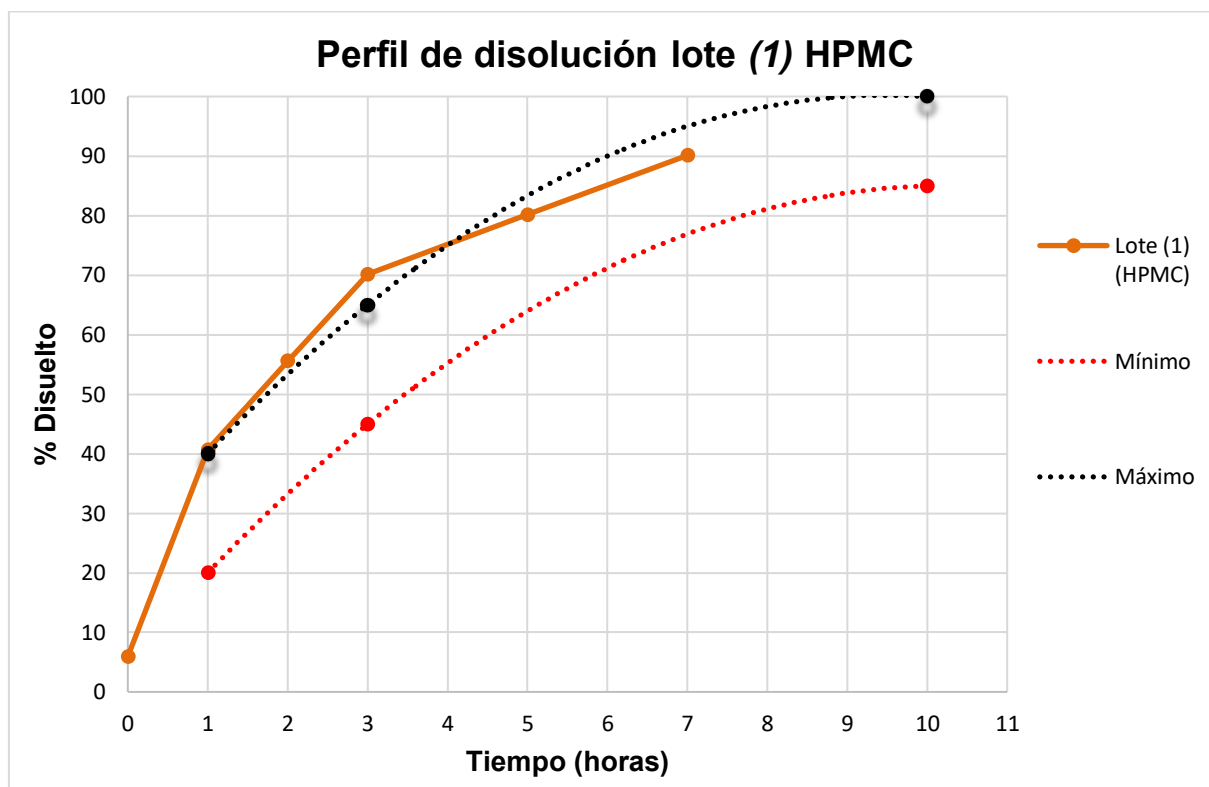


Figura 9. Perfil de disolución del lote (1) con HPMC.

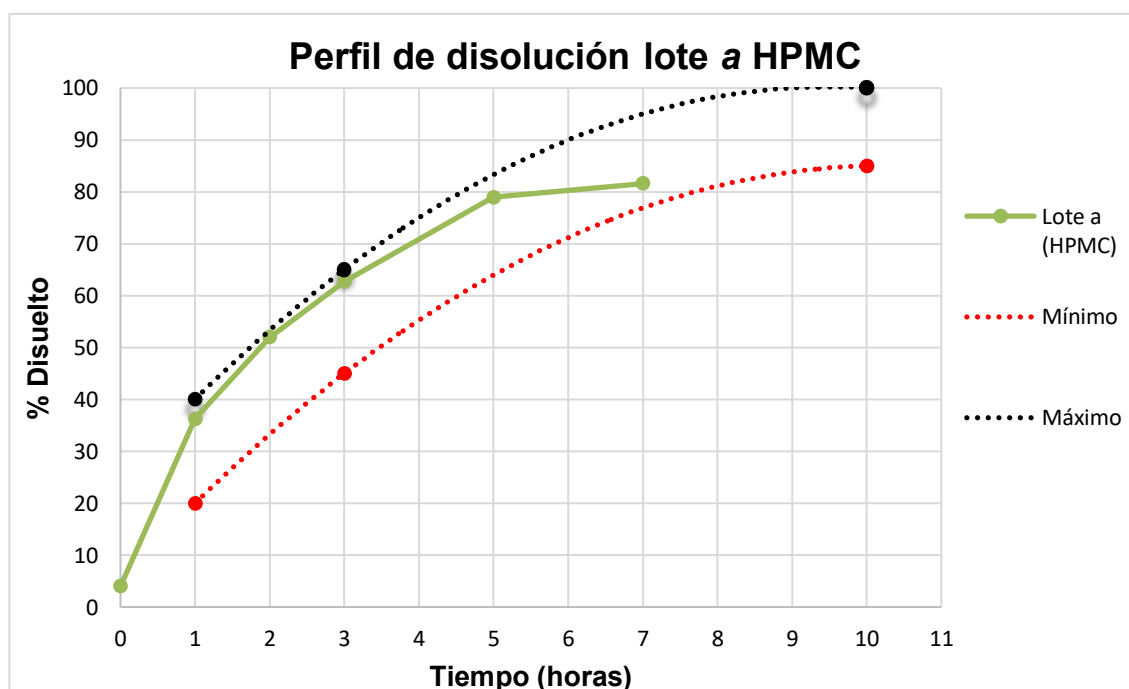
Se puede observar que en la primera hora de disolución se obtiene un 40.67% de Clorhidrato de metformina disuelto, encontrándose en el límite de tolerancia máxima (40%) para dicho tiempo, sin embargo, para la hora 2 y 3 de disolución, el fármaco disuelto ya se encuentra fuera de especificación. Por lo que el lote (1) con HPMC no cumple con la cantidad aproximada de fármaco que se debe liberar en los tiempos específicos establecidos por la USP.

Los datos obtenidos del perfil de disolución del lote a con HPMC se muestran en la tabla 26.

**Tabla 26. Datos obtenidos del perfil de disolución del lote a con HPMC.**

Tiempo (horas)	Promedio de ABS	Promedio de Concentración (mg/L)	Promedio de % de disolución
0	0.018	19.910	3.98
1	0.150	181.178	36.24
2	0.216	260.041	52.01
3	0.262	313.584	62.72
5	0.331	394.758	78.95
7	0.343	407.861	81.57

En este perfil se logró obtener un recobro del 36.24 % del principio activo esperado a la primera hora de disolución, y un 62.72% a la hora tres, que son los tiempos críticos para el cumplimiento de los parámetros de cantidad disuelta de Clorhidrato de metformina.



**Figura 10. Perfil de disolución del lote a con HPMC.**

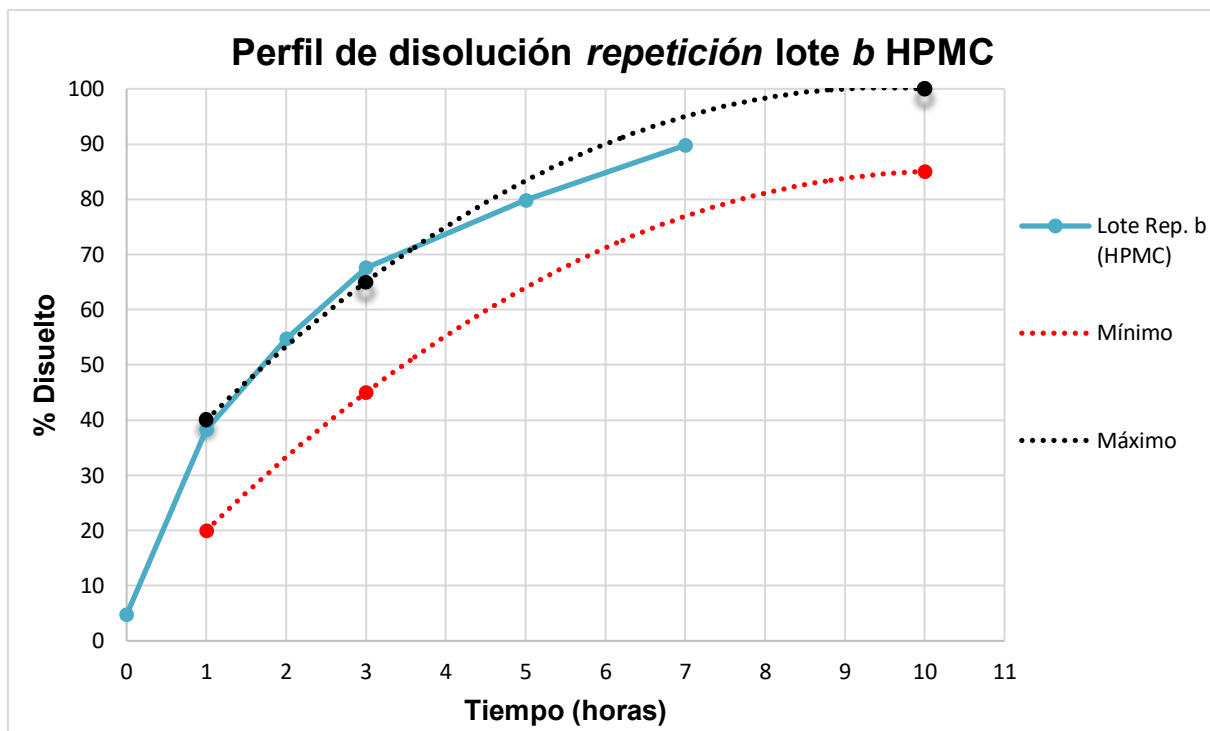
Para la hora siete de disolución se obtuvo un 81.57% de fármaco disuelto, que de acuerdo a la figura 10 se puede observar que el perfil de disolución del lote *a* con HPMC aún se encuentra dentro de los criterios de aceptación y por lo tanto pasa la prueba de disolución.

La tabla 27 contiene los datos obtenidos del perfil de disolución de la *repetición* del lote *b* con HPMC.

**Tabla 27. Datos obtenidos del perfil de disolución de la repetición del lote *b* con HPMC.**

Tiempo (horas)	Promedio de ABS	Promedio de Concentración (mg/L)	Promedio de % de disolución
<b>0</b>	0.021	23.582	4.72
<b>1</b>	0.158	191.124	38.23
<b>2</b>	0.227	273.572	54.71
<b>3</b>	0.282	337.898	67.58
<b>5</b>	0.334	399.157	79.83
<b>7</b>	0.378	448.834	89.77

A diferencia del lote anterior, en la *repetición* del lote *b* se obtuvo un 38.23% de Clorhidrato de metformina disuelto en la primera hora de prueba, que de acuerdo a la figura 11 se observa que se encuentra dentro del límite máximo, sin embargo, a partir de la hora 2 de disolución el fármaco disuelto sale del parámetro máximo de especificación, suceso que también se observó en el lote (1), por lo tanto, el perfil de disolución de la *repetición* del lote *b* no cumple con los criterios de aceptación establecidos por la USP.



**Figura 11. Perfil de disolución de la *repetición* del lote *b* con HPMC.**

El único lote del diseño factorial con PVP al que se le realizó la prueba de disolución fue al lote *ab*, cuyos resultados se plasman en la tabla 28.

**Tabla 28. Datos obtenidos del perfil de disolución del lote *ab* con PVP.**

Tiempo (horas)	Promedio de ABS	Promedio de Concentración (mg/L)	Promedio de % de disolución
0	0.025	28.886	5.78
1	0.194	234.764	46.95
2	0.283	340.824	68.16
3	0.338	406.016	81.20
5	0.381	454.934	90.99
7	-	-	-



Podemos observar que desde la hora uno de disolución se obtiene un 46.95% de fármaco disuelto, sobrepasando el límite máximo aceptable (40%) para dicho tiempo, en consecuencia, conforme va aumentando el tiempo, el porcentaje de fármaco disuelto sigue en aumento, por lo tanto, se puede predecir que el principio activo podría alcanzar el 100% esperado a las 6 horas de disolución, aproximadamente.

Por tal motivo, la prueba se detuvo al tiempo 5 con un 90.99% de clorhidrato de metformina disuelto, dicho efecto se ve reflejado en la figura 12, ya que el perfil sale completamente de los parámetros mínimos y máximos de aceptación, con lo cual se descarta completamente el perfil de disolución del lote *ab* con PVP, ya que el objetivo es obtener una liberación prolongada de 10 horas. Esto podría atribuirse a que el uso de Polivinilpirrolidona no es viable como aglutinante para formas farmacéuticas de liberación prolongada.

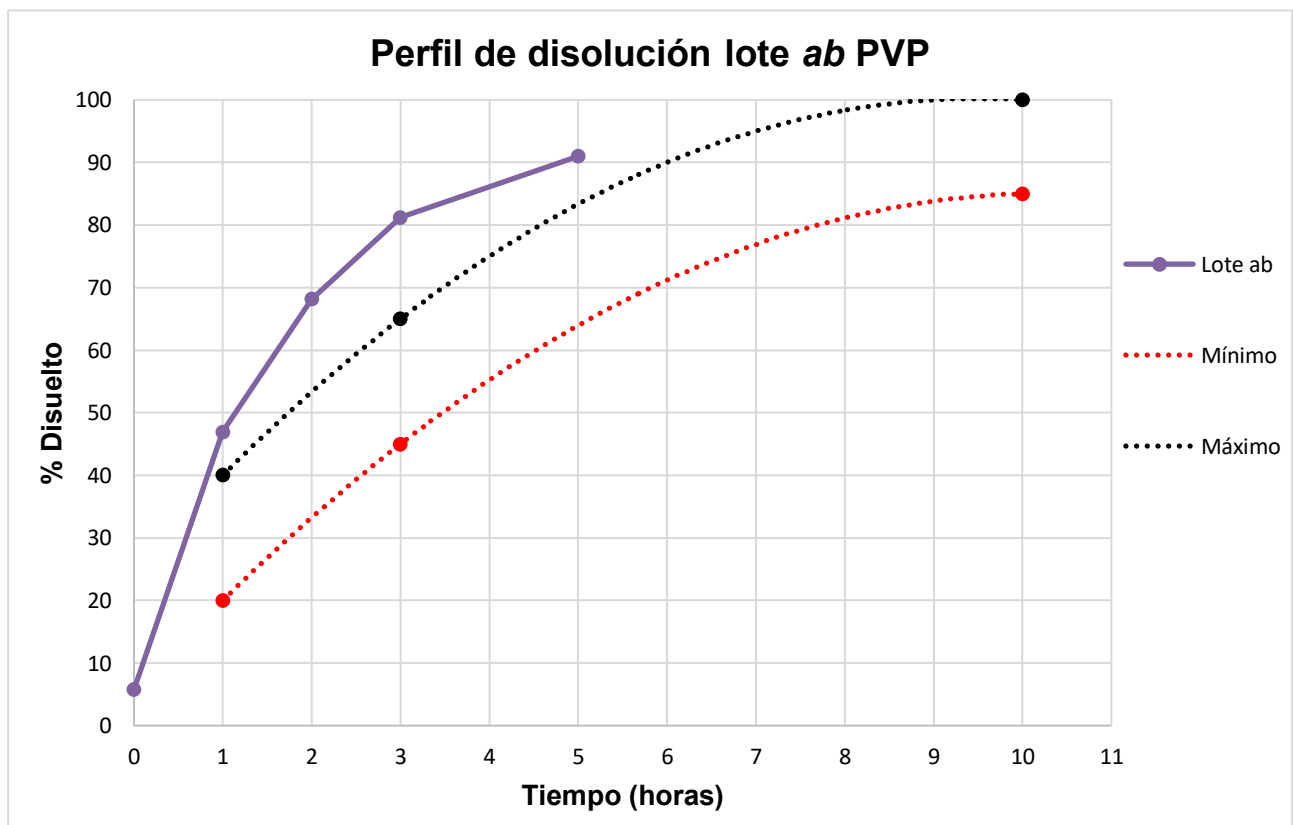


Figura 12. Perfil de disolución del “lote *ab*” con PVP.

Finalmente, la tabla 29 y la figura 13, presentan los resultados generales de la evaluación de los perfiles de disolución de las formulaciones con HPMC y la formulación con PVP, al integrar estos datos se puede observar que los perfiles del lote (1) y la *repetición* del lote *b* con HPMC, no cumplen con lo especificado, ya que presentan una liberación del fármaco del 89-90 % a la hora 7, así mismo el lote *ab* con PVP presenta una liberación mucho más rápida con un 91% de fármaco liberado a la hora 5, por lo tanto tampoco cumple con lo establecido por la USP.

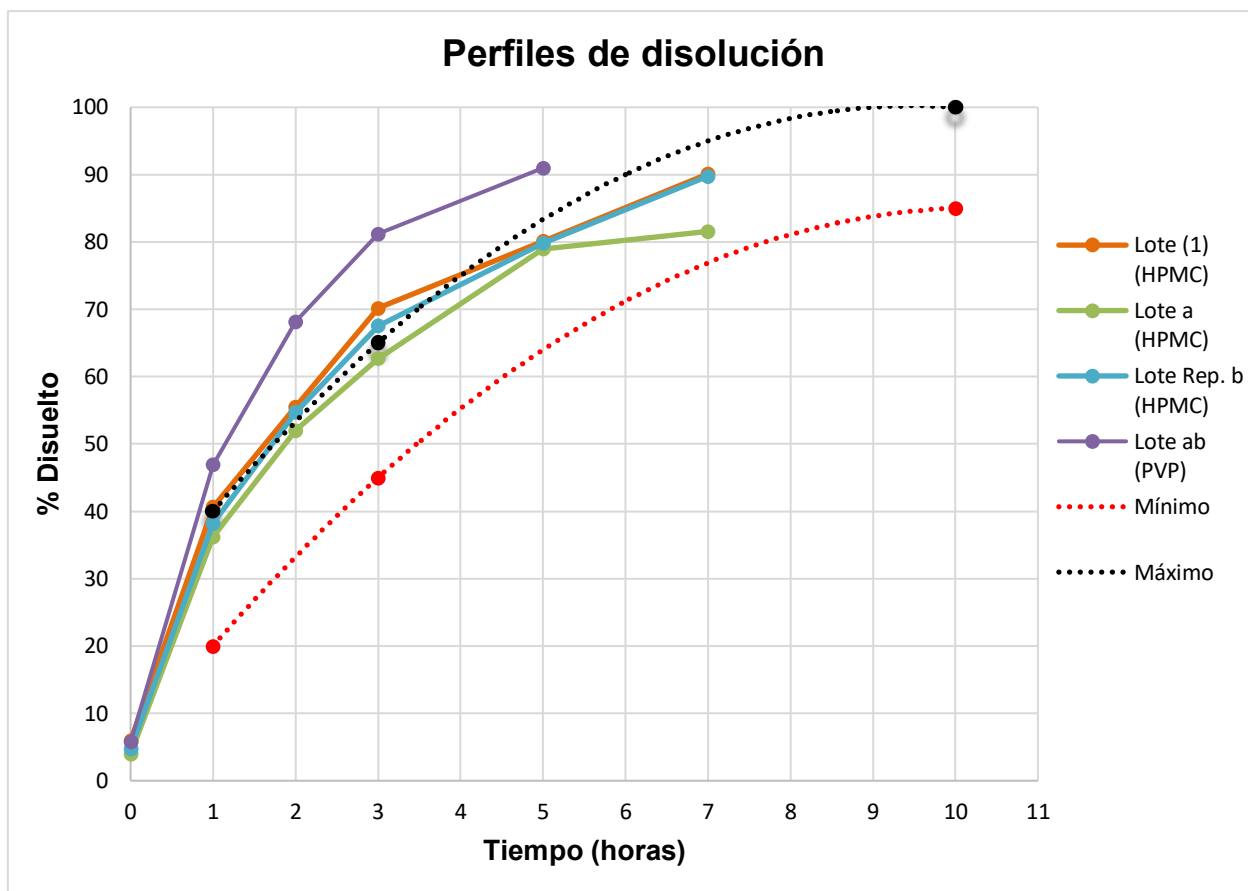
**Tabla 29. Datos generales de los perfiles de disolución de tabletas de metformina.**

Lote	Promedio %Disuelto			
	HPMC			PVP
Tiempo (horas)	(1)	<i>a</i>	<i>Rep. b</i>	<i>ab</i>
0	5.93	3.98	4.72	5.78
1	40.67	36.24	38.23	46.95
2	55.56	52.01	54.71	68.16
3	70.16	62.72	67.58	81.20
5	80.12	78.95	79.83	90.99
7	90.11	81.57	89.77	-

En estas pruebas de perfil de disolución realizadas, podemos observar que, de las cuatro formulaciones analizadas, solamente la formulación del lote *a* con HPMC como aglutinante, se encuentra dentro de las especificaciones de clorhidrato de metformina disuelto para liberación prolongada, dicho lote contiene el nivel alto de aglutinante (15%) y el nivel bajo de humedad (1.5%).

Esto se atribuye a que el HPMC es un polímero usado para controlar las sustancias de liberación prolongada, es muy utilizado en formulaciones de la industria farmacéutica en productos orales, pero su principal uso es como agente aglutinante

en proceso de granulación húmeda para tabletas tipo matriz, para extender la liberación.<sup>47</sup>



**Figura 13. Perfiles de disolución generales de los lotes de tabletas de metformina.**

No obstante, al no poder concluir el proyecto de investigación, no se tiene una idea concisa de la magnitud en la que pudiese afectar o mejorar el perfil de disolución del Clorhidrato de metformina, empleando la humedad en su nivel alto (3%) en conjunto con el nivel alto del HPMC (15%), por lo que se precisa mencionar que es necesario darle seguimiento a la investigación para tener una visión clara de la situación real del proyecto.

## 8. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente proyecto de investigación se concluye:

- El uso de los excipientes PVP y HPMC como aglutinantes, mejoraron las propiedades de comprensibilidad y de flujo de los antioxidantes naturales: cúrcuma y té verde, a través del método de granulación vía húmeda.
- Los lotes de tabletas de metformina en combinación con antioxidantes naturales utilizando HPMC y PVP como aglutinante, pasan las pruebas físicas de control de calidad de acuerdo a las especificaciones indicadas en la FEUM.
- El uso de PVP como aglutinante no es viable para formas farmacéuticas de liberación prolongada por su carácter hidrofílico.
- El único lote que obtuvo un perfil de disolución dentro de los parámetros establecidos por la USP para tabletas de liberación controlada, fue el lote a con HPMC como aglutinante, cuya formulación consta del nivel alto de aglutinante (15%) y en su nivel bajo de humedad (1.5%).
- El uso de HPMC como aglutinante en su nivel más alto (15%) es factible para formulaciones de tabletas de metformina de liberación prolongada.

## **9. RECOMENDACIONES**

Conforme se fue avanzando en este proyecto hemos encontrado resultados que nos orientan a darle seguimiento a esta línea de investigación, proponiendo las siguientes áreas de oportunidad para su mejor desarrollo y validación:

1. Continuar con la prueba de perfil de disolución de los lotes faltantes con PVP y HPMC como aglutinantes.
2. Completar las 10 horas de la prueba de disolución de los lotes con HPMC, para la obtención de un panorama más amplio sobre la disolución del Clorhidrato de metformina, tal como lo especifica la USP.
3. Optimizar el lote con mejor perfil de disolución.
4. Seguir empleando el uso de HPMC para posteriores formulaciones de formas farmacéuticas de liberación prolongada.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association (ADA), 2014. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. Supl. 1: S81-90.
2. International Diabetes Federation (IDF), 2020. ¿Qué es la diabetes? [Consultado: 28 de abril 2020]. Disponible en: <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes.html>
3. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), 2019. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. Cap. 2, pág. 7-10.
4. DrugBank, 2005. Metformin identification, the Drug Bank database. Canadá.
5. Viollet B., Guigas B., Sanz N., Leclerc J., Foretz M., Andreelli F., 2012. Mecanismos celulares y moleculares de metformina: una visión general. *Clin Sci*. Londres.
6. Robertson R., Harmon J., Oanh P., Poitout V., (2004). Beta cell glucose toxicity, lipotoxicity and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Suppl. 1: S119-24*.
7. Piconi L., 2003. Oxidative stress in diabetes. *Clin Chem Lab Med*. Pág. 1144-1149.
8. Rebolledo O., 2005. Postprandial hyperglycemia and hyperlipidemia-generated glycooxidative stress: Its contribution to the pathogenesis of diabetes complications. *Eur Rev Med Pharmacol*. Pág. 191-208.
9. Ceriello A., 2009. Antioxidant anti-inflammatory treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. Cap. 32: S32-6.
10. Ríos J., Schinella G., Francini F., 2016. Productos naturales para el tratamiento de la diabetes (II): Ensayos clínicos. Cátedra de Farmacología Básica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Argentina.
11. Rivas V., Mateo Y., García H., Martínez A., Magaña M., Carrillo R., 2017. Evaluación integral de la sensibilidad en los pies de las personas con diabetes mellitus tipo 2. *Revista Cuidarte*. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cuid/v8n1/2216-0973-cuid-8-01-01423.pdf>

12. Cuerda C., Luengo L., Valero M., Vidal A., Burgos R., Calvo F., Martínez C., 2011. Antioxidantes y diabetes mellitus: revisión de la evidencia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
13. Simó R., Hernández C., 2002. Tratamiento de la diabetes mellitus, objetivos generales y manejo en la práctica clínica. Revista Española de Cardiología. Vol. 55. Núm. 8. Pág. 845-860
14. Alemán J., Artola S., Franch J., Mata M., Millaruelo J., Sangrós F., 2014. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. Diabetes Práctica. Pág.1-48
15. Diamanti K., Christakou E., Kandaraki E., Economou N., 2010. Metformin: and old medication of new fashion: involving new molecular mechanism and clinical implications in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. Pág.193-212.
16. Mediavilla B., 2002. La diabetes mellitus tipo 2; Medicina Integral. Supl. (1): pág. 25-35.
17. Lacy F., Armstrong L., Goldman M., Lance L., 2000. Drug Information Handbook, 8° ed. American Pharmaceutical Association, USA. Pág. 758-760,1183-1184.
18. López T., 2002. El té verde. Revista Offarm. Elsevier España S.L
19. Basu A., Sánchez K., Leyva M., Wu M., Betts N., Aston C., 2010. Green tea supplementation affects body weight, lipids, and lipid peroxidation in obese subjects with metabolic syndrome. Pág. 31-40.
20. Dufresne C., Farnworth E., 2001. A review of latest research findings on the health promotion properties of tea. The Journal of nutritional biochemistry. Pág. 404 - 421.
21. Chow S., 2003. Pharmacokinetics and Safety of green tea polyphenols after multiple-dose administration of Epigallocatechin gallate and polyphenon E in healthy individuals. Clin Cancer Res. Pág. 312-319.
22. Haston E., Richardson J., Stevens P., Chase M., Harris D., 2009. The Linear Angiosperm Phylogeny Group (LAPG) III: a linear sequence of the families in APG III. Botanical Journal of the Linnean Society, pág. 128–131.

23. Benavides A., Hernández R., Ramírez H., Sandoval A., 2010. Tratado de Botánica Económica Moderna. Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro. Buenavista, Saltillo, Coah., México.
24. Seo SW L., 2011. Protective effects of Curcuma longa against cerulein-induced acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. Pág.53-61.
25. Shriner, R., Fuson R., Curtin Y., 2008. Identificación Sistemática de Compuestos Orgánicos. LIMUSA, México.
26. Nemer B., Cervantes B., Loredo E., 2009. Manual pedagógico de prácticas de química general en microescala. Universidad Iberoamericana. Departamento de Ingeniería y Ciencias Químicas. México.
27. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), 2018. MGA 0671 Pérdida por secado. 12ª edición. Secretaría de Salud, México.
28. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), 2018. MGA 0751 Residuo de la ignición. 12ª edición. Secretaría de Salud, México.
29. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), 2018. MGA 0351 Espectrofotometría infrarroja. Variación de peso. 12ª edición. Secretaría de Salud, México.
30. Stuart J., 2004. Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications, México.
31. Ramos G., 2016. Optimización del proceso de elaboración de alimentos balanceados, a través de la elaboración de una Px. Sal. Pruebas reológicas. Universidad católica de Santiago. Ecuador.
32. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), 2018. MGA 1031 Densidad aparente y densidad compactada de polvos. 12ª edición. Secretaría de Salud, México.
33. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), 2018. MGA 1061 Velocidad de flujo y ángulo de reposo. 12ª edición. Secretaría de Salud, México.
34. Leardi R., 2009. Experimental design in chemistry. A tutorial. Analytica Chimica Acta, Volumen 662, pág. 161-172.

35. Gutierrez H., Vara R., 2008. Análisis y diseño de experimentos. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V. México.
36. García C., Campoverde J., Jaramillo C., 2015. Control de calidad de los medicamentos. Universidad Técnica de Machala. Ecuador.
37. Silva G., 2012. Desarrollo de tabletas de liberación prolongada de diclofenaco sódico a partir de una matriz hidrofílica. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Nuevo León.
38. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), 2018. MGA 1041 Friabilidad. 12ª edición. Secretaría de Salud, México.
39. Farhat R., Bedmar M., Cerezo A., 2003. Elaboración y caracterización de comprimidos de diazepam y piridoxina. Tecnología farmacéutica. Universidad de Granada, pág.107-110.
40. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), 2018. MGA 1051 Resistencia a la ruptura. 12ª edición. Secretaría de Salud, México.
41. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), 2018. MGA 0261 Desintegración. 12ª edición Secretaría de Salud, México.
42. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), 2018. MGA 0291 Disolución. 12ª edición. Secretaría de Salud, México.
43. Fonseca C., Garzón P., 2017. Efecto de la fuerza de compresión sobre los atributos críticos de calidad en tabletas de furosemida. Rev. Cienc. Quím. Farm., Vol. 46(2), 235-255. Colombia.
44. Ch. Ganesh, P. Kundan, Gh. Dhananjay, Sh. Khan, P. Yeole, 2008. Preparation and characterization of solid dispersion tablet of furosemide with crospovidone, Res. J. Pharm. Tech., 4, 386.
45. Villafuerte L, 2011. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN. México.
46. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos A.C. 2002. Métodos analíticos Guía de validación.



47. Sánchez R., Damas R., Domínguez P., Cerezo P., Salcedo I., 2010. Uso de la Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en liberación modificada de fármacos. FARMAESPAÑA INDUSTRIAL.

## 11. ANEXOS

### Anexo 1. Equipos utilizados durante el proyecto de investigación.



Fig. 1 Prensa hidráulica OSYMA



Fig. 2 Sonicator BRANSON 2800



Fig. 3 Aparato de Fisher SCIENTIFIC



Fig. 4 Estufa IMPULSA INFINSA



Fig. 5 Espectrofotómetro UV/Visible PERKIN-ELMER

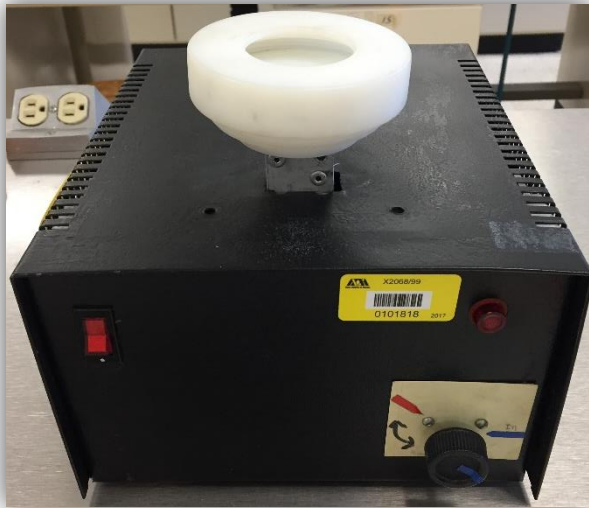


Fig. 6 Equipo de asentamiento



Fig. 7 Durómetro ERWEKA



Fig. 8 Desintegrador



Fig. 9 Mufla THERMOLYNE



Fig. 10 Balanza analítica