



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
**Unidad Xochimilco**



Departamento de Ciencias Biológicas y de la Salud

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

**“DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE LIBERACIÓN  
CONTROLADA DE FÁRMACOS A  
BASE DE ARCILLAS”**

Por  
Solís Candelas Edgar Alberto

Asesores

Dra. Perla García Guzmán  
No. Económico: 44171

M.C. Leticia Ortega Almanza  
No. Económico: 35538

## Índice

Capítulo	Página
1. Introducción.....	1
1.1 Diabetes Mellitus.....	1
1.2 Diabetes Mellitus Tipo 2.....	2
1.2.1 Sintomatología y Causas.....	2
1.2.2 Diagnostico.....	3
1.2.3 Problemática Mundial.....	3
1.2.4 Diabetes en México.....	4
1.2.5 Tratamiento.....	4
1.3 Metformina.....	5
1.3.1 Mecanismo de Acción.....	5
1.3.2 Farmacocinética.....	5
1.3.3 Efectos Adversos.....	6
1.4 Liberación modificada.....	6
1.5 Arcillas.....	7
1.5.1 Características fisicoquímicas de las arcillas.....	7
1.5.2 Montmorillonita.....	8
1.5.3 Arcillas como Excipientes en Medicamentos.....	9
1.5.4 Sistemas de Liberación Controlada de Fármacos a Base de Arcillas.....	10
1.6 Sistema de Administración de Fármacos por Vía Oral.....	12
1.7 Sistema de Administración de Fármacos de Retención Gástrica.....	12
1.8 Sistema de Flotación.....	12
1.9 Elaboración de Comprimidos.....	13
1.10 Pruebas Reológicas.....	15
1.10.2 Medidas de la Compresibilidad de un Polvo.....	16
1.10.3 Velocidad de Flujo y Ángulo de Reposo.....	17
1.10.4 Humedad.....	18
1.11 Pruebas Farmacotécnicas.....	18
1.11.1 Tamaño.....	18
1.11.2 Variación de Peso.....	19
1.11.3 Dureza.....	19
1.11.4 Friabilidad.....	19
1.11.5 Uniformidad de Dosis.....	20
1.11.6 Perfil de Disolución.....	20
1.12 Evaluación de Flotación de las Tabletas.....	20

1.12.1	Tiempo de Flotación .....	20
1.12.2	Tiempo Total de Flotación .....	21
1.12.3	Índice de Hinchamiento .....	21
2.	Planteamiento de Problema .....	21
3.	Justificación.....	21
4.	Objetivos .....	22
4.1	Objetivo General .....	22
4.2	Objetivos Específicos.....	22
5.	Materiales y Métodos .....	23
5.1	Materiales .....	23
5.1.1	Equipos e Instrumentos .....	23
5.1.2	Materias Primas.....	24
5.1.3	Reactivos .....	24
5.2	Pruebas Reológicas de Materias Primas.....	24
5.2.1	Densidad Aparente y Densidad Compactada.....	24
5.2.1.1	Medidas de Compresibilidad de un Polvo .....	25
5.2.2	Velocidad de Flujo y Ángulo de Reposo.....	25
5.3	Diseño de Experimento.....	26
5.4	Granulación por Vía Húmeda .....	27
5.5	Pruebas Reológicas de Granulados .....	29
5.6	Tableteado .....	29
5.7	Pruebas Farmacotécnicas .....	29
5.7.1	Tamaño.....	29
5.7.2	Variación de Peso.....	29
5.7.3	Dureza .....	29
5.7.4	Friabilidad .....	30
5.7.5	Uniformidad de Dosis .....	30
5.7.6	Perfil de Disolución .....	30
5.7.6.1	Cinética de Liberación .....	31
5.8	Evaluación de Flotación.....	32
5.8.1	Tiempo de Flotación .....	32
5.8.2	Índice de Hinchamiento y Erosión .....	32
5.9	Curva de Calibración .....	33
5.9.1	Curva de Calibración con HCl 0.1N.....	33
5.9.2	Curva de Calibración con agua destilada.....	34
6.	Resultados y Discusión de Resultados.....	34
6.1	Pruebas Reológicas de Materias Primas .....	34

6.2	Pruebas Reológicas de Granulados .....	36
6.3	Contenido de Humedad .....	38
6.4	Curvas de Calibración.....	39
6.4.1	Curva HCl 0.1 N.....	39
6.4.2	Curva agua destilada.....	40
6.5	Pruebas Farmacotécnicas .....	41
6.5.1	Diseño 1.....	41
6.5.1	Diseño 2.....	42
6.5.2	Diseño 3.....	43
6.1	Perfiles de Disolución .....	45
6.1.1	Cinética de Liberación .....	47
6.2	Evaluación de Flotación.....	53
6.2.1	Evaluación de Flotación.....	53
6.2.2	Índice de Hinchamiento y Erosión .....	53
7.	Conclusión .....	57
8.	Recomendaciones .....	58
9.	Bibliografía .....	59
Anexos	.....	62
Resumen	.....	64
Resumen de Referencias.....		65

## Índice de Tablas

	Página
Tabla 1. Valores para el Diagnóstico de los Trastornos del Metabolismo de la Glucosa .....	3
Tabla 2. Propiedades fisicoquímicas de la montmorillonita .....	9
Tabla 3. Índice de compresibilidad e índice de Hausner.....	16
Tabla 4. Capacidad de flujo y su correspondiente ángulo de reposo .....	18
Tabla 5. Lista de equipos/instrumentos utilizados para el desarrollo experimental .....	23
Tabla 6. Principio activo utilizado .....	24
Tabla 7. Excipientes utilizados .....	24
Tabla 8. Lista de reactivos empleados.....	24
Tabla 9. Diseño experimental Taguchi L3 <sup>2</sup> .....	26
Tabla 10. Contenido para una tableta de 750 mg de metformina para cada formulación .....	26
Tabla 11. Contenido para 100 tabletas de cada formulación.....	27
Tabla 12. Resultados de pruebas reológicas de materias primas .....	35
Tabla 13. Resultados de pruebas reológicas de los granulados del Diseño 1 sin PVP.....	36
Tabla 14. Resultados de pruebas reológicas de los granulados del Diseño 2 con PVP al 1.39% .....	37
Tabla 15. Resultados de pruebas reológicas de los granulados del Diseño 3 con PVP al 6%....	37
Tabla 16. Resultados de contenido de humedad de Diseño 1.....	38
Tabla 17. Resultados de contenido de humedad de Diseño 2.....	38
Tabla 18. Resultados de contenido de humedad de Diseño 3.....	38
Tabla 19. Datos de la curva de calibración de Clorhidrato de metformina en HCl 0.1 N .....	39
Tabla 20. Datos de la curva de calibración de clorhidrato de metformina en agua destilada .....	40
Tabla 21. Resultados de prueba de dureza de tabletas del diseño 1 .....	41
Tabla 22. Resultados de la prueba de dureza a distintas presiones para tabletas del Diseño 2	42
Tabla 23. Resultados prueba de friabilidad para tabletas del Diseño 2 .....	42
Tabla 24. Resultados de pruebas farmacotecnicas de la formulación 1 del Diseño 3.....	44
Tabla 25. Resultados de pruebas farmacotecnicas de formulación 2 del Diseño 3.....	44
Tabla 26. Resultados de pruebas farmacotecnicas de formulación 3 del Diseño 3.....	45
Tabla 27. Resultados de pruebas farmacotecnicas de la formulación 4 del Diseño 3.....	45
Tabla 28. Porcentaje de fármaco liberado .....	46
Tabla 29. Valores de R <sup>2</sup> y R <sup>2</sup> adj. de modelos de liberación de formulaciones .....	52
Tabla 30. Resultados de la evaluación de flotación de los comprimidos .....	53
Tabla 31. Resultados de la evaluación de hinchamiento y erosión en formulación 1 .....	54
Tabla 32. Resultados de la evaluación de hinchamiento y erosión en formulación 2.....	55
Tabla 33. Resultados de la evaluación de hinchamiento y erosión en formulación 3.....	56
Tabla 34. Resultados de la evaluación de hinchamiento y erosión en formulación 4.....	56

## Índice de Figuras

	<b>Página</b>
Figura 1. Estructura de la Montmorillonita.....	8
Figura 2. Estructuras de las microesferas y mecanismo de liberación del fármaco .....	11
Figura 3. Tableta de liberación prolongada de metformina.....	28
Figura 4 Diagrama de flujo de elaboración del granulado.....	28
Figura 5. Curva de calibración de Clorhidrato de metformina en HCl.....	40
Figura 6. Curva de calibración de Clorhidrato de metformina en agua destilada .....	41
Figura 7. Perfiles de disolución de las distintas formulaciones .....	46
Figura 8. Modelo de orden cero para F1.....	47
Figura 9. Modelo de primer orden para F1.....	47
Figura 10. Modelo Higuchi para F1 .....	47
Figura 11. Modelo Korsmeyer – Peppas para F1 .....	47
Figura 12. Modelo Hixson-Crowell para F1.....	48
Figura 13. Modelo de orden cero para F2.....	48
Figura 14. Modelo de primer orden para F2.....	48
Figura 15. Modelo Higuchi para F2 .....	49
Figura 16. Modelo Korsmeyer – Peppas para F2 .....	49
Figura 17. Modelo de Hixson-Crowell para F2.....	49
Figura 18. Modelo de orden cero para F3.....	50
Figura 19. Modelo de primer orden para F3.....	50
Figura 20. Modelo Higuchi para F3 .....	50
Figura 21. Modelo Korsmeyer – Peppas para F3 .....	50
Figura 22. Modelo de Hixson-Crowell para F3.....	50
Figura 23. Modelo de orden cero para F4.....	51
Figura 24. Modelo de primer orden para F4.....	51
Figura 25. Modelo Higuchi para F4 .....	51
Figura 26. Modelo Korsmeyer – Peppas para F4 .....	51
Figura 27. Modelo de Hixson-Crowell para F4.....	52
Figura 28. Gráfica de índice de hinchamiento y erosión en formulación 1 .....	55
Figura 29. Gráfica de índice de hinchamiento y erosión en formulación 2 .....	55
Figura 30. Gráfica de índice de hinchamiento y erosión en formulación 3 .....	56
Figura 31. Gráfica de índice de hinchamiento y erosión en formulación 4 .....	57

## **1. Introducción**

### **1.1 Diabetes Mellitus**

Al hablar de diabetes mellitus se hace referencia a un grupo de enfermedades metabólicas cuya característica en común es el aumento de los niveles de glucosa en sangre, la hiperglucemia. La hiperglucemia provoca síntomas como poliuria, polidipsia, fatiga, pérdida de rendimiento, pérdida de peso inexplicable, alteraciones visuales y susceptibilidad a las infecciones, e incluso cetoacidosis o síndrome hiperosmolar no cetoacidótico con riesgo de coma. La hiperglucemia crónica también provoca alteraciones en la secreción y/o la acción de la insulina, se asocia a daños y trastornos funcionales a largo plazo de diversos tejidos y órganos (ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos). (Harreiter & Roden, 2019)

La DM se clasifica en diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional y otros tipos específicos de diabetes.

Tanto la diabetes mellitus de tipo 1 como la de tipo 2 están aumentando en niños y adolescentes (y de hecho también en adultos) en los últimos años, por lo tanto, se están convirtiendo en un importante problema de salud pública debido a su elevado impacto socio-sanitario, no solo como factor de riesgo cardiovascular, sino también por las complicaciones micro y macrovasculares que ocasiona.

La DM se ha convertido rápidamente en un reto de salud global, ya que las cifras de pacientes con esta patología según la Federación Internacional de Diabetes (FID) se reportan 12 millones de personas entre 20 y 79 años con diagnóstico de DM, ocupando así México el quinto lugar a nivel mundial con más pacientes diagnosticados, y se estima que para el 2045 esta cifra aumente a 21.8 millones de personas. (Scobie et al., 2009)

Hasta ahora, la metformina, los inhibidores de la alfa-glucosidasa, el orlistat, las tiazolidinedionas (glitazonas), la insulina glargina, el péptido similar al glucagón 1 (GLP1),

agonistas de los receptores son eficaces en la prevención de la diabetes, aunque la intervención sobre el estilo de vida es más eficaz a largo plazo.

La metformina es el fármaco más estudiado en términos de eficacia, a largo plazo debido a su seguridad y rentabilidad a largo plazo. En casos de prediabetes o diabetes gestacional previa, obesidad con IMC  $>35\text{kg/m}^2$  y edad  $<60$  años, la metformina debe ser recetada para reducir el riesgo de padecer el tipo 2. (Harreiter & Roden, 2019)

Por lo antes expuesto, en este proyecto se propuso desarrollar tabletas de liberación prolongada de metformina con arcillas como la Montmorillonita.

## **1.2 Diabetes Mellitus Tipo 2**

La diabetes de tipo 2 es caracterizada por una combinación de factores metabólicos, como la resistencia a la insulina (lo que aumenta la demanda de secreción de insulina), y un eventual fallo de las células  $\beta$  con una deficiencia relativa de insulina, que da lugar a la hiperglucemia. Aunque existe una deficiencia relativa de insulina, no es absoluta (como en la diabetes de tipo 1), por lo que la cetoacidosis no se produce con la hiperglucemia. (Reis et al., 2021; Scobie et al., 2009)

### **1.2.1 Sintomatología y Causas**

Los síntomas más comunes de la diabetes mellitus tipo 2 son:

- Fatiga
- Polidipsia
- Aumento o pérdida de peso
- Visión borrosa
- Infecciones cutáneas recurrentes
- Infecciones fúngicas en los pliegues de la piel



El aumento mundial de obesidad, así como el sedentarismo y el envejecimiento de la población, han cuadruplicado la incidencia y prevalencia esta patología, sin embargo, la diabetes de tipo 2 también tiene un fuerte trasfondo genético. Varios estudios han identificado los genes de la diabetes de tipo 2, la mayoría de estos genes se refieren a la célula  $\beta$ . (Scobie et al., 2009)

### 1.2.2 Diagnóstico

Las pruebas y valores para el diagnóstico de la diabetes se enumeran en la tabla 1 y reflejan las directrices de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en 2020.

**Tabla 1. Valores para el Diagnóstico de los Trastornos del Metabolismo de la Glucosa**

Método	Categoría de diagnóstico	Glucosa en ayuno	Glucosa en 2 horas
Glucosa en ayuno	Normal	< 5.6 mmol/L (< 100 mg/dL)	-
	Deterioro de la glucosa en ayunas	5.6–6.9 mmol/L (100–125 mg/dL)	-
	Diabetes	$\geq 7.0$ mmol/L ( $\geq 126$ mg/dL)	-
75 g OGTT	Normal	-	< 7.8 mmol/L (< 140 mg/dL)
	Deterioro de la tolerancia a la glucosa	-	7.8–11.1 mmol/L (140–199 mg/dL)
	Diabetes	-	$\geq 11.1$ mmol/L ( $\geq 200$ mg/dL)

(Harreiter & Roden, 2019; Scobie et al., 2009)

### 1.2.3 Problemática Mundial

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad con un elevado impacto socio-sanitario, no solo como factor de riesgo cardiovascular, sino también por las complicaciones micro y macrovasculares que ocasiona. En la actualidad, unos 7 millones de personas desarrollan diabetes cada año. (Sicras-Mainar, Antoni & Navarro-Artieda, 2014)

La Federación Internacional de Diabetes (FID) calcula que la diabetes afectaba a 194 millones de adultos en 2003. En 2007, el número de personas afectadas había aumentado

a 246 millones: el 7,3% de los adultos de 20 a 79 años. Las mayores tasas de prevalencia se dan en la región de América del Norte (9,2%), seguida de la región europea (8,4%). Las estimaciones de prevalencia de la FID sugieren que la prevalencia seguirá aumentando considerablemente y que, para 2025, habrá más de 300 millones de personas afectadas.(Scobie et al., 2009)

#### **1.2.4 Diabetes en México**

Conforme a lo reportado por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en México durante 2018 había 82, 767, 605 personas de 20 años y más en el país, de las cuales 10.32% (8, 542, 718) contaban con un diagnóstico médico de diabetes mellitus. Por sexo, el 13.22% (5.1 millones) de las mujeres de 20 años y más contaban con este diagnóstico y 7.75% (3.4 millones) en los hombres de 20 años y más. Según lo observado, la enfermedad está más presente en las mujeres que en los hombres.

De acuerdo el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) se estima que, en el 2020, 151 019 personas fallecieron a causa de la diabetes mellitus, lo cual equivale a 14% del total de defunciones (1 086 743) ocurridas en el país; 78 922 defunciones en hombres (52%) y 72 094 en mujeres (48%). Por lo tanto, la tasa de mortalidad por diabetes para 2020 es de 11.95 personas por cada 10 mil habitantes. (INEGI, 2021)

#### **1.2.5 Tratamiento**

En la DM2, el tratamiento no farmacológico comprende tres aspectos básicos: plan de alimentación, ejercicio físico y hábitos saludables.(Sicras-Mainar, Antoni & Navarro-Artieda, 2014)

Si la monitorización de la glucosa o los niveles de HbA1c indican un control subóptimo se considera el tratamiento farmacológico, algunos de los tratamientos más comunes son la

metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, Inhibidores de la  $\alpha$ -Glucosidasa, terapia de incretina y la terapia con insulina. (Harreiter & Roden, 2019; Scobie et al., 2009)

### **1.3 Metformina**

La metformina es un hipoglucemiante oral perteneciente a la familia de las biguanidas, que provienen de la planta *Galega officinalis* conocida coloquialmente como ruda cabruna o lila francesa. Es prescrita en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, debido a que este fármaco presenta menor riesgo de producir hipoglucemia. (León-Ortiz et al., 2021)

#### **1.3.1 Mecanismo de Acción**

El mecanismo de la metformina, denominada por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) 3-(diaminometiliden)-1,1-dimetilguanidina, se basa en la reducción de la producción hepática de glucosa por inhibición de la gluconeogénesis y de glucogenólisis, aumenta la captación de glucosa a nivel muscular y disminuye la absorción de glucosa a nivel del tracto gastrointestinal. Cabe señalar que la metformina no presenta efecto directo sobre las células pancreáticas, además de no influir en la secreción de insulina directamente. Su absorción ocurre en el intestino delgado a través de los receptores de monoaminas de la membrana plasmática las cuales se excretan por el riñón mediante filtración y transporte activo de Receptores Orgánicos de Cationes - 2 (OCT-2). El paso al espacio intracelular es debido a los Receptores Orgánicos de Cationes (OCT) divididos en cinco subtipos; en los que el OCT1 y OCT-3 son los principales implicados en su función antidiabética porque su localización principal es en los hepatocitos. (Isabel et al., 2019)

#### **1.3.2 Farmacocinética**

Es una molécula de 165 Da, con biodisponibilidad oral de 55%, se encuentra en presentaciones de liberación prolongada e inmediata. No se une a proteínas y su volumen

de distribución es de 1-5 L/kg, consta de una con amplia distribución intracelular. Aproximadamente el 40% se absorbe en el duodeno y el yeyuno proximal y solo el 10% en el íleon y el colon.

La vida de eliminación es multifásica, inicialmente de 4 a 8 horas, seguida de una eliminación terminal de 20 horas en pacientes con función renal normal.

Las concentraciones máximas en dosis terapéuticas son de 1.5 a 3.0 mg/L. (León-Ortiz et al., 2021)

### **1.3.3 Efectos Adversos**

Los efectos adversos más frecuentes con el consumo de metformina son alteraciones digestivas, principalmente: náuseas, vómitos, diarrea, disgeusia, dolor cólico y molestias abdominales. (Isabel et al., 2019)

## **1.4 Liberación modificada**

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos describe a las formas farmacéuticas de liberación modificada como formulaciones en las que la velocidad y/o el sitio de liberación del fármaco, difiere de la forma de liberación inmediata administrada por la misma vía. Existen dos métodos para mejorar la eficacia y seguridad de los fármacos, una es la liberación controlada que produce una concentración terapéutica del fármaco que sea estable para el organismo en los cuales se dividen en liberación prolongada, la cual es forma farmacéutica formulada para lograr que el ingrediente activo se encuentre biodisponible en un periodo de tiempo mayor después de su administración y la liberación retardada la cual es la condición en la que la formulación permite retrasar la liberación del o los ingredientes activos , el segundo método es la liberación dirigida hacia lugares específicos, que trata de asegurar que el fármaco es liberado en el lugar requerido, y al

mismo tiempo mantiene el fármaco inactivo en cualquier otro lugar del organismo. (Secretaría de salud, 2014)

## **1.5 Arcillas**

La arcilla es considerada como cualquier material arcilloso, terroso, natural y de grano fino, que se vuelve plástico al mezclarse con agua y se endurece al contacto con calor. En general representan silicatos de aluminio hidratados (filosilicatos) estratificados con/sin grado variable de sustitución de red y presentan cationes intercambiables. Las características únicas que diferencian a las arcillas de los demás minerales son su tamaño ( $<2 \mu\text{m}$ ), capacidad de intercambio iónico, su interacción con el agua para formar coloides y plasticidad. (Sen, 2017)

### **1.5.1 Características fisicoquímicas de las arcillas**

Los filosilicatos expresados como  $\text{Si}_2\text{O}_5$  se componen de láminas continuas de silicatos tetraédricos (T) que están unidas a laminas octaédricas. Estas láminas octaédricas (O) se componen por octaedros de borde compartido de anión oxígeno con un catión metálico central. Todos los átomos de oxígeno apicales de la lámina tetraédrica se dirigen de la misma manera lejos del plano basal y se conectan con la lámina octaédrica. Hay dos formas de conectar las capas T y O que conducen a la formación de minerales de arcilla que pueden clasificarse como tipos 1:1 y 2:1. Los minerales de arcilla de tipo 1:1 (ej. las caolinitas) son formados por una capa T unida a una capa O. Cuando una capa de O se intercala entre dos capas de T, se forma un mineral de arcilla de capa 2:1 (ej. pirofilita) representada estructuralmente como TOT

La clave para introducir moléculas orgánicas dentro de las capas de las arcillas radica en la comprensión de la unión entre capas.

Durante la formación de las arcillas la sustitución isomorfa de la red de capas O-T y los enlaces rotos conducen a formación de cargas negativas (cantidad de cargas depende de grado de sustitución). Los cationes son absorbidos en la superficie de la arcilla para mantener la carga neutral. La propiedad de intercambio catiónico característica de los minerales de arcilla es determinada por los cationes intercambiables. (Sen, 2017).

### 1.5.2 Montmorillonita

En la montmorillonita arcillosa (MMT) también llamada bentonita sódica es una arcilla tipo 2:1, la cual la capa octaédrica está intercalada entre dos capas tetraédricas, por lo que la superficie siempre está oxigenada por una capa de siloxano (Cui et al., 2020). El reflejo basal de una MMT con sodio en posición de intercambio consiste en 0,96 nm de la capa 2:1 y el resto del catión hidratado. Este es el apilamiento repetitivo más pequeño a lo largo del eje c y varía fuertemente con la naturaleza del catión metálico y su estado de hidratación (Mesc, 2007). En la figura 1 se representa la estructura de la Montmorillonita.

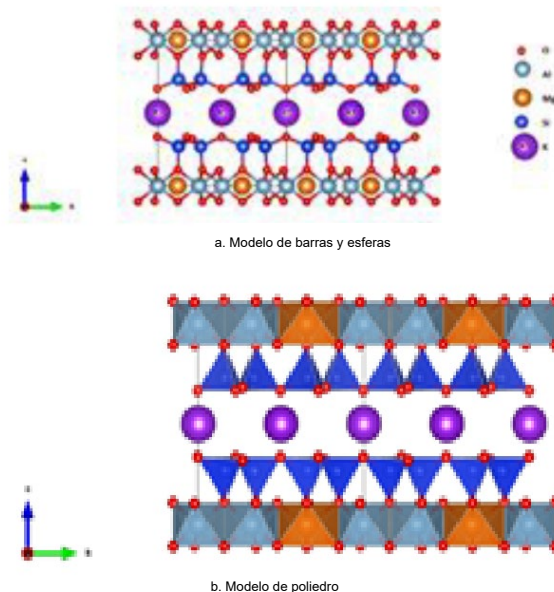


Figura 1. Estructura de la Montmorillonita

Los minerales de arcilla tipo 2:1 tienen interacción con las moléculas orgánicas por lo que pueden producirse varias interacciones químicas como los enlaces de hidrógeno, la interacción ion-dipolo, las reacciones ácido-base, los enlaces de coordinación, la transferencia de carga y las interacciones de Van der Waals, permitiendo que las moléculas polares, como los alcoholes, las aminas, las amidas, las cetonas, los aldehídos y los nitrilos, entren en el espacio intercalar de la MMT y formen complejos de intercalación (Sen, 2017).

En la tabla 2 se detallan las propiedades fisicoquímicas de la montmorillonita.

**Tabla 2. Propiedades fisicoquímicas de la montmorillonita**

Propiedad	Valor
Valor pH	8.9
Forma de partícula	Placa cristalina prismática
Color	Blanco, amarillo, gris
Dureza Mohs	1-2
Densidad relativa	1.98
Punto de fusión (C°)	>1200
Índice de refracción	1.48

En contacto con el agua, muestran una propiedad de tixotropía, y pasa a ser un gel. Puede absorber 12-15 veces mayor cantidad de agua en relación con la forma seca debido al proceso de difusión y succión capilar (Mesc, 2007).

La MMT tiene una gran superficie específica; presenta una buena capacidad de adsorción, capacidad de intercambio, capacidad de intercambio de cationes, capacidad adhesiva y capacidad de transporte de fármacos. Por ello, el MMT es usado comúnmente como excipiente y sustancia activa en productos farmacéuticos (Joshi et al., 2009).

### **1.5.3 Arcillas como Excipientes en Medicamentos**

Los excipientes tienen un rol importante en la formulación farmacéutica ya que poseen propiedades que en conjunto con un proceso permiten la fabricación de un medicamento específico. Estos excipientes pueden dividirse en naturales y sintéticos. Los compuestos sintéticos tienden a ser usados por su mayor pureza y menor interacción con los principios

activos, sin embargo, los compuestos naturales especialmente los minerales de la arcilla también son utilizados como ingredientes activos o como excipientes debido a sus propiedades tales como alta capilaridad, porosidad propiedades reológicas únicas, endurecimiento, plasticidad, tixotropía, alto grado de hinchamiento así como alto grado de eficiencia para el intercambio de cationes  $M^+$  (Mesc, 2007; Wang et al., 2020).

Además de las propiedades mencionadas, las arcillas presentan otras ventajas como:

- Su extracción, procesamiento, transporte y mantenimiento no requieren mucha energía por lo tanto el costo es menor al de otros excipientes.
- Son de fácil acceso ya que se encuentran en la naturaleza.
- No son perjudiciales para la salud humana, es decir, no provocan emisiones nocivas, no irritan la piel, son inodoros, no tienen aditivos químicos, no son electrostáticos ni absorben radiaciones nocivas.
- Los productos de arcilla no requieren aislamiento térmico adicional.
- Son reciclables

(Mesc, 2007)

#### **1.5.4 Sistemas de Liberación Controlada de Fármacos a Base de Arcillas**

Las arcillas pueden modificarse orgánicamente para intercalar los fármacos en el espacio entre capas de los silicatos estratificados.(Yi et al., 2020) Un ejemplo de estas modificaciones son la sililación, que reacciona los grupos hidroxilos dando lugar a una alta eficiencia de atrapamiento. Para mejorar sus propiedades se pueden agregar polímeros, estos amplían la capacidad de atrapar el fármaco y controlar la administración (Sen, 2017). Las arcillas intercalan el fármaco en el espacio entre capas y también lo adsorben en la superficie. Las cadenas poliméricas se exfolian, al estar mezcladas con la arcilla, se entrecruzan para atrapar las moléculas libres del fármaco. La figura 2 representa las



estructuras de microesferas compuestas de arcilla y polímeros, así como el modelo de liberación de un fármaco atrapado en ellas.

Los polímeros les ofrecen a las arcillas buenas propiedades mecánicas, estabilidad dimensional, resistencia a disolventes o gases, mejores propiedades superficiales y biocompatibilidad (Raut et al., 2019).

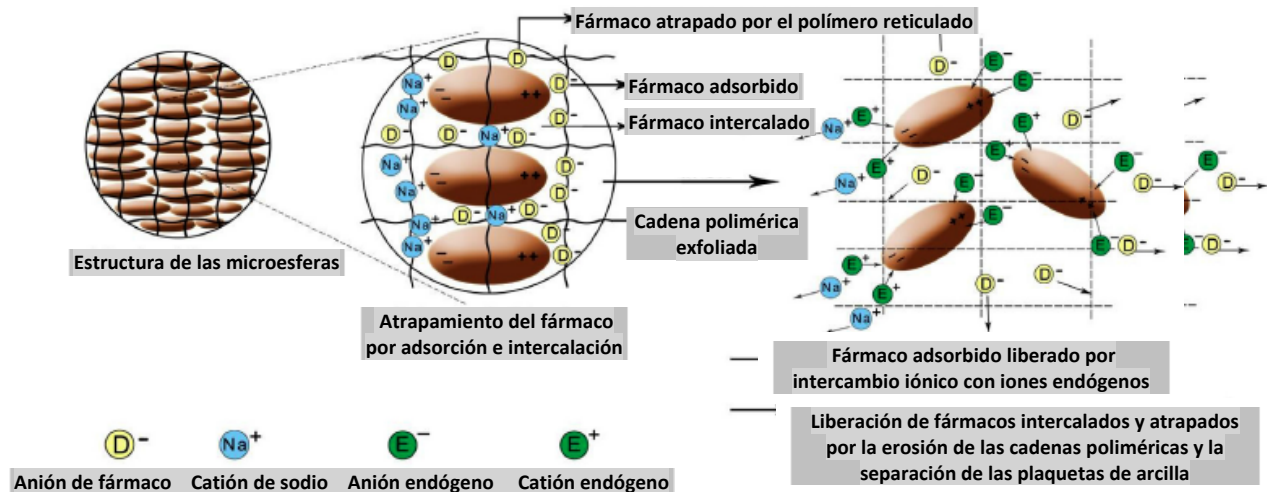


Figura 2. Estructuras de las microesferas y mecanismo de liberación del fármaco. Raut et al., 2019

De acuerdo con Thakur (2016) se prepararon compuestos poliméricos de montmorillonita y quitosano los cuales fueron empleados para la formulación de comprimidos para la liberación sostenida de aceclofenaco. Dichos comprimidos fueron evaluados por medio de varias pruebas como diámetro, grosor, dureza, friabilidad, contenido de fármaco y estudios de disolución in vitro.

Se determinó que la formación de la estructura intercalada en los compuestos poliméricos se atribuyó a la interacción de los grupos de borde hidroxilados de la montmorillonita con los grupos amino del quitosano por otro lado la liberación controlada del fármaco en el estudio in vitro reveló que la capacidad de formación de matriz de los compuestos poliméricos intercalados es responsable de retardar la liberación del fármaco de la formulación de la tableta.

Concluyendo que los compuestos de polímero de quitosano y montmorillonita podrían usarse para el desarrollo de varios sistemas de administración de fármacos debido a sus buenas propiedades retardantes de compresión y liberación.(Thakur et al., 2016)

### **1.6 Sistema de Administración de Fármacos por Vía Oral**

La administración de fármacos por vía oral es la vía de administración más común debido a la facilidad de administración, el cumplimiento de dosis por parte del paciente y la flexibilidad de la formulación. Este tipo de sistema puede ser usado desde la liberación inmediata hasta la liberación específica. (Misra & Shahiwala, 2021)

### **1.7 Sistema de Administración de Fármacos de Retención Gástrica**

El tiempo de residencia gástrica (TRG) de la forma farmacéutica puede afectar la administración del fármaco, esta problemática puede ser solucionada por los sistemas gastro retención, estos sistemas consiguen un perfil de administración prolongado debido a que permanecen en el estómago durante un intervalo de tiempo suficiente, soportando las condiciones gástricas y liberando el fármaco de forma sostenida, manteniendo una concentración del principio activo en la circulación sistémica. Las formas farmacéuticas de este tipo contribuyen a mejorar la disponibilidad de los fármacos, ofreciendo nuevas posibilidades terapéuticas y brindando beneficios para los pacientes. (Misra & Shahiwala, 2021)

### **1.8 Sistema de Flotación**

Son sistemas de baja densidad que flotan sobre el contenido gástrico, permaneciendo en el estómago durante un periodo prolongado. Mientras el sistema flota el fármaco se libera lentamente a la velocidad deseada, resultando en un aumento en el TGR y en una reducción de la intensidad de la concentración plasmática del fármaco.

Un sistema no efervescente es un tipo de sistema flotante que emplea un alto nivel de uno o más hidrocoloides celulósicos altamente hinchables que forman un gel [por ejemplo, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC) y HPMC], polisacáridos o polímeros formadores de matrices en comprimidos o cápsulas. Al entrar en contacto con el líquido gástrico, estos formadores de gel, polisacáridos y polímeros se hidratan y forman una barrera de gel coloidal que controla la velocidad de penetración del fluido y la liberación del fármaco.

Estos sistemas de flotación son los más utilizados para la administración de la metformina, debido a que presentan una ventana de absorción localizada en la parte superior del intestino delgado. (Misra & Shahiwala, 2021)

## **1.9 Elaboración de Comprimidos**

### **1.9.1 Compresión Directa**

Proceso por el cual el o los principios activos mezclados con los excipientes se comprimen sin un tratamiento previo. Solo algunos fármacos pueden comprimirse de forma directa, es por esto por lo que se debe de tomar en consideración el punto de fusión, ebullición, el tamaño y tipo de cristales del principio activo los cuales proporcionan información sobre el tipo de cohesión intermolecular y su capacidad de cohesión.

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

### **1.9.2 Granulación por Vía Húmeda**

En la granulación por vía húmeda se llevan a cabo los procesos de pulverizado, tamizado, mezclado con excipientes, humectación, secado y compresión

El objetivo de la humectación es la obtención de una masa a partir de la mezcla de polvos por adición de líquido aglutinante

Esta granulación consiste en someter a la masa humectada a una presión mecánica la cual la forzara a pasar a través de un tamiz con determinado número de malla para obtener las partículas del tamaño deseado que serán el granulado.

Posterior a la obtención del granulado, este se somete al desecado, esto con el objetivo de eliminar el exceso de humedad obteniendo un grado de humedad optimo.

Después del secado del granulo, se procede al segundo tamizado para la obtención de la fracción granulométrica necesaria de acuerdo con el tamaño y peso final del comprimido.

Posteriormente el granulo obtenido se mezcla con los lubricantes disgregantes o correctores para su compresión final. (Vila-Jato, 2001)

### **1.9.3 Granulación por Vía Seca**

Esta granulación se caracteriza por la formación de granulados a partir de polvos secos sin añadir líquidos, este método es conocido como granulación por doble compresión, es empleado cuando los componentes son sensibles a la humedad. Las fases que se llevan a cabo, por orden de elaboración, son la pulverización (opcional), la tamización, la mezcla, la compactación, la tamización, la mezcla final y la compresión. (Vila-Jato, 2001)

## 1.10 Pruebas Reológicas

### 1.10.1 Densidad Aparente y Compactada

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

Para calcular la densidad aparente se utiliza la fórmula:

$$pA = m / V0$$

Donde:

pA = Densidad aparente (g/mL)

m = Masa de la muestra de prueba

V0 = Volumen aparente sin asentar

La densidad compactada se calcula mediante la formula:

$$pC = m / Vf$$

En donde:

pC = Densidad compactada

m = Masa de la muestra de prueba

Vf = Volumen final por asentamiento

### 1.10.2 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 el 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. (Secretaría de salud, 2014)

A menudo esta comparación se utiliza como índice de compresibilidad o índice de Carr, y el índice de Hausner. Ambos son medidas que expresan la propensión de un polvo a la compresión.

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

$$100 (V0 - Vf) / V0$$

Donde:

V0 = Volumen aparente sin asentar

Vf = Volumen final asentado

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

$$V0 / Vf$$

Los resultados se interpolan con la siguiente tabla:

**Tabla 3. 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

### 1.10.3 Velocidad de Flujo y Ángulo de Reposo

La velocidad de flujo es una manifestación de sus propiedades reológicas y se define como el desplazamiento de una cantidad de muestra por unidad de tiempo. (Secretaría de salud, 2014)

La velocidad de flujo se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$vf = P / t$$

Donde:

vf = Velocidad de flujo (g/s)

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, es definido como el ángulo máximo formado entre la superficie de un cono de polvo y el plano horizontal.

Se calcula 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 4. 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

#### **1.10.4 Humedad**

La humedad afectara el peso, grado de cohesión entre las partículas y finalmente el aspecto físico y estabilidad de las tabletas elaboradas, por lo que es fundamental ser controlada. El límite permisible de humedad relativa en las áreas de fabricación de tabletas es alrededor del 40%, con la finalidad de evitar la hidratación del granulado. (Secretaría de salud, 2014)

### **1.11 Pruebas Farmacotécnicas**

#### **1.11.1 Tamaño**

La medida de las dimensiones (diámetro y espesor o altura) se llevan a cabo con un vernier o un tornillo micrométrico. La relación entre el peso de la tableta y la presión ejercida durante la compresión, controlan el grosor de la tableta. Las medidas deben de tener una variación máxima del 5%. (Secretaría de salud, 2014)



### **1.11.2 Variación de Peso**

El peso final de la tableta es definido por el punzón empleado en la fabricación de los comprimidos. Esta prueba es apropiada para determinar la uniformidad de dosis del contenido de fármaco en las tabletas, las cuales comprenden del 50-100% del peso de tabletas. (Secretaría de salud, 2014)

### **1.11.3 Dureza**

La dureza es la resistencia a la ruptura que presenta la tableta al aplicarle una fuerza diametral. Esta determinación es importante ya que las tabletas deben soportar condiciones de manipulación y transporte. La dureza adecuada para tabletas no recubiertas es de 6 kilopondios de dureza. Los factores que afectan la dureza son de formulación y de proceso, por ejemplo, falta de aglutinante, exceso de aglutinante o materiales con poca capacidad de deformación. (Secretaría de salud, 2014)

### **1.11.4 Friabilidad**

Es la 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 (Secretaría de salud, 2014)

La friabilidad se calcula mediante la siguiente fórmula:

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

Donde:

P<sub>i</sub> = Peso total de las unidades antes de poner en el friabilizador

P<sub>t</sub> = Peso total de las unidades después de la prueba de friabilidad

Para esta prueba, la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) y la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) establecen que una pérdida máxima del 1% es aceptable.

#### **1.11.5 Uniformidad de Dosis**

Este ensayo se realiza para evaluar que cada uno de los comprimidos contengan la misma cantidad de principio activo.

La uniformidad puede evaluarse por medio de dos pruebas, uniformidad de contenido o variación de masa.

Uniformidad de contenido: es la valoración del contenido individual del fármaco en una cantidad de comprimidos

Variación de masa: Es una alternativa para calcular la uniformidad de dosis, si se evalúan tabletas sin cubierta si la proporción del fármaco es  $\geq 25\%$  del peso total del comprimido.

(Secretaría de salud, 2014)

#### **1.11.6 Perfil de Disolución**

Es un método para determinar la liberación de un principio activo en el medio de prueba.

La prueba involucra el control de una serie de variables de diversos orígenes que a su vez afectan el patrón de flujo hidrodinámico en la interfaz sólido-líquido y estas determinan la obtención de resultados reproducibles. Los resultados de la prueba de disolución es una curva característica que representa la concentración de fármaco disuelto contra el tiempo.

(Secretaría de salud, 2014)

### **1.12 Evaluación de Flotación de las Tabletas**

#### **1.12.1 Tiempo de Flotación**

Es el tiempo necesario para que el comprimido suba desde el fondo a la superficie y comience a flotar. (Someshwar et al., 2011)

### **1.12.2 Tiempo Total de Flotación**

Es el tiempo total durante el cual la tableta permanece flotando, el tiempo de esta determinación se mide en horas. (Someshwar et al., 2011)

### **1.12.3 Índice de Hinchamiento**

Este parámetro evalúa la capacidad de las tabletas para mantener su forma y no desintegrarse, es determinada mediante la absorción de agua de los comprimidos al introducirse en condiciones similares al del fluido gástrico.(Yin et al., 2013)

## **2. Planteamiento de Problema**

Actualmente los sistemas de liberación convencionales para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 presentan ciertas desventajas ya que estos sistemas requieren la administración de dosis múltiples, aumentando la inconformidad del paciente y ocasionando un incumplimiento de dosis o la administración de concentraciones inadecuadas. Por lo cual el desarrollo de un sistema flotante de metformina será una forma eficaz para el tratamiento de este padecimiento debido a que este tipo de sistemas logran aumentar el tiempo de residencia de la forma farmacéutica en el estómago. Esto favorece a la metformina ya que permite que se libere de manera prolongada y así se favorezca la absorción.

## **3. Justificación**

Hoy en día la industria busca diferentes estrategias para optimizar la seguridad y eficacia de los tratamientos farmacoterapéuticos y alguna de ellas son los sistemas de liberación modificada que simplificando la posología y/o disminuyen los efectos adversos que puede presentar la terapia convencional.

En la actualidad se han desarrollado numerosos sistemas de liberación modificada y uno de los más novedosos, son los que emplean las arcillas debido a su capacidad para

encapsular o adsorber moléculas de interés como principios activos y liberarlos controladamente al medio. Las arcillas han recibido una gran atención por parte de la industria farmacéutica, incluso la Farmacopea Mexicana (FEUM), europea (EP) y la americana (USP) dan un uso a los minerales de la arcilla como productos utilizados en la formulación de medicamentos.

Algunos de los tipos más frecuentes de nanoarcillas empleados en sistemas de liberación modificada son la montmorillonita, caolinita, laponita, hectorita y la saponita.

Por esta razón se busca implementar la montmorillonita en un sistema flotante para que esta interactúe con el polímero y estos ofrezca un mejor soporte, protección y liberación controlada del fármaco deseado, debido a las características fisicoquímicas presentes en la arcilla, así mismo otorgara al sistema un gran potencial de hinchamiento propiciando la retención gástrica y mejorando aún más las características de liberación de la tableta. Por ello en este trabajo se desea llevar a cabo la formulación de un sistema de liberación prolongada usando montmorillonita como excipiente para analizar su aplicación y potencial uso como sistema de liberación de fármacos.

#### **4. Objetivos**

##### **4.1 Objetivo General**

Formular y caracterizar un sistema de liberación prolongada usando montmorillonita como excipiente y clorhidrato de metformina como principio activo.

##### **4.2 Objetivos Específicos**

- Realizar una investigación bibliográfica acerca de las características fisicoquímicas de las arcillas.

- Establecer mediante revisión bibliográfica la formulación de un sistema de liberación controlada empleando una arcilla como excipiente para modificar la liberación de un fármaco modelo.
- Desarrollar diferentes formulaciones mediante un diseño Taguchi L3<sup>2</sup> por método de granulación de vía húmeda.
- Determinar las propiedades reológicas de la granulación.
- Evaluar las tabletas desarrolladas por medio de pruebas de control de calidad establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- Evaluar el perfil de disolución de las tabletas desarrolladas de acuerdo con lo señalado en la FEUM y USP.

## 5. Materiales y Métodos

### 5.1 Materiales

#### 5.1.1 Equipos e Instrumentos

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

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

NOMBRE DEL EQUIPO / INSTRUMENTO	
Balanza analítica SHIMADZU	Filtro de membrana 0.45 µm
Sonicador BRANSON 2800	Mezclador de pantalón
Espectrofotómetro UV-VIS Velab	Cronómetro
Fragilizador Elecsa	Durómetro ERWEKA
Prensa hidráulica Enerpac P392 con matriz cilíndrica	Equipo de asentamiento
Disolutor Hanson Research Corp modelo 72R	Termobalanza ROCA
Tamiz malla 1mm y 0.149 mm	Micropipeta de 1 mL
Horno de secado	

### 5.1.2 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 y excipientes utilizados en forma de extracto de polvo seco se muestran en las tablas 6 y 7.

**Tabla 6. Principio activo utilizado**

Nombre	Proveedor	Lote
Clorhidrato de metformina DC 95	SINBIOTIK	CMF-5810919

**Tabla 7. Excipientes utilizados**

Nombre	Proveedor	Lote
Hidroxipropilmetilcelulosa 90 SH-100000 (HPMC)	SHIN-ETSU CHEMICAL	6025141
Polivinilpirrolidona (PVP)	DROGUERÍA COSMOPOLITA	--
Bicarbonato de sodio	J.T Baker	36509
Estearato de magnesio Montmorillonita	Química Lufra Química Aldrich	58699 MKBR9459

### 5.1.3 Reactivos

Los reactivos utilizados para las pruebas de calidad se enlistan en la tabla 8.

**Tabla 8. Lista de reactivos empleados**

Reactivo	Proveedor	Lote
Ácido clorhídrico	BAKER ANALYZED	M39C03
Agua desionizada	AGUAM-X	-

## 5.2 Pruebas Reológicas de Materias Primas

### 5.2.1 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 una probeta graduada. Se pesaron exactamente 40 g del polvo y se colocaron en una probeta de vidrio de 100 mL, se niveló cuidadosamente sin compactar y se procedió a tomar la lectura del volumen aparente. Se calculó la densidad aparente en gramos por mililitro (g/mL) empleando la fórmula correspondiente.

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.

Esta prueba se realizó cubriendo la boca de la probeta para posteriormente fijarla en el soporte. La probeta se levantó y se impactó 250 veces a ritmo constante. Al finalizar la prueba se tomó la lectura del volumen compactado. Se determinó la densidad compactada en g/mL.

#### **5.2.1.1 Medidas de Compresibilidad de un Polvo**

El índice de Carr y el índice de Hausner se determinaron a partir de la información recabada de la densidad aparente y densidad compactada. Para su interpretación, los resultados se interpolaron de acuerdo con la tabla 3, establecida en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

#### **5.2.2 Velocidad de Flujo y Ángulo de Reposo**

Ambas pruebas se realizaron de forma simultánea de acuerdo con el MGA 1061 de la FEUM, en el cual se empleó un embudo de vidrio fijado a un soporte, a una distancia de 12.5cm el borde inferior del embudo con respecto a la superficie de prueba.

Se colocaron 50 g del polvo en el embudo cuyo orificio inferior fue cubierto previamente, el cual se retira para comenzar la prueba, el tiempo se registra con un cronómetro desde que se destapa el embudo hasta que las últimas partículas de polvo caen en la superficie.

Se calculó la velocidad de flujo en g/s.

Para la determinación del ángulo de reposo se mide la altura del lecho de polvos sobre la superficie y el diámetro de la base del cono de este (la unidad de medida es en centímetros). Su cálculo se realizó en grados (°) y los resultados se interpolaron de acuerdo con la tabla 4.

### 5.3 Diseño de Experimento

Para el desarrollo de los comprimidos se utilizó un diseño experimental Taguchi L3<sup>2</sup> en el cual se realizaron 4 propuestas de formulaciones de tabletas de metformina con 3 factores variables a 2 niveles como se muestra en la tabla 9. En dichas formulaciones se utilizaron valores constantes de 0.750 g de metformina, 0.010 g estearato de magnesio y 0.065 g de PVP.

Factor A: Cantidad de MMT

Factor B: Cantidad de HPMC

Factor C: Cantidad de bicarbonato de sodio

**Tabla 9. Diseño experimental Taguchi L3<sup>2</sup>**

	Factor A	Factor B	Factor C
Nivel 1	0.150 g	0.075 g	0.075 g
Nivel 2	0.200 g	0.150 g	0.100 g

La tabla 10 representa la cantidad exacta de cada materia prima para una tableta de 750 mg de metformina.

**Tabla 10. Contenido para una tableta de 750 mg de metformina para cada formulación**

	Formulación 1 (g)	Formulación 2 (g)	Formulación 3 (g)	Formulación 4 (g)
MMT	0.15	0.15	0.2	0.2
HPMC	0.075	0.15	0.075	0.15
Bicarbonato	0.075	0.1	0.1	0.075
PVP	0.065	0.065	0.065	0.065
Estereato de magnesio	0.01	0.01	0.01	0.01
Metformina	0.75	0.75	0.75	0.75
Total	1.125	1.225	1.2	1.25



#### 5.4 Granulación por Vía Húmeda

Se utilizó el método de granulación por vía húmeda para la obtención de las tabletas de metformina.

La tabla 11 muestra la cantidad final que se pesó de cada materia prima para obtener 100 tabletas de cada formulación.

**Tabla 11. Contenido para 100 tabletas de cada formulación**

	Formulación 1 (g)	Formulación 2 (g)	Formulación 3 (g)	Formulación 4 (g)
MMT	15	15	20	20
HPMC	7.5	15	7.5	15
Bicarbonato	7.5	10	10	7.5
PVP	6.5	6.5	6.5	6.5
Estereato de Magnesio	1	1	1	1
Metformina	75	75	75	75
Total	112.5	122.5	120	125

La cantidad de cada materia prima para cada formulación fue pesada, tamizada a través de una malla #18 y mezclada en un mezclador de pantalón durante 10 minutos a 30 r.p.m. Posteriormente la mezcla fue humectada con una disolución de 23 mL de agua con PVP, la cual se tamizó en húmedo con malla #18, para su posterior secado en horno a 50 °C por 2 horas. El granulado se tamizó en seco con malla #18, seguido del mezclado con bicarbonato (previamente tamizado con malla #18) por 5 minutos y finalmente el mezclado con estearato de magnesio (previamente tamizado en malla #100). La mezcla de polvo resultante se comprimó en tabletas (figura 3) utilizando una presión de 8000 psi por 30 segundos.



Figura 3. Tableta de liberación prolongada de metformina

La figura 4 representa el diagrama de flujo del proceso empleado para la elaboración del granulado.

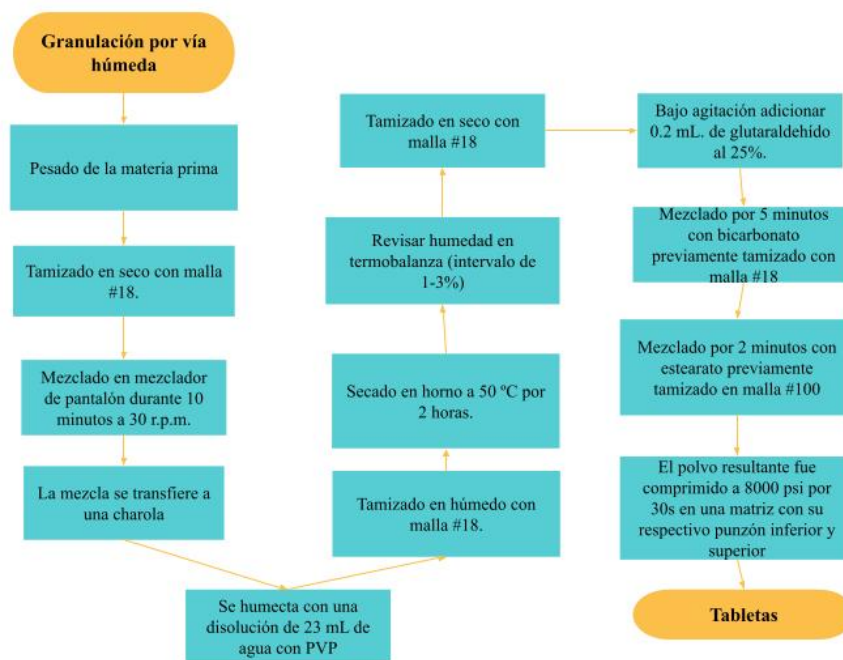


Figura 4 Diagrama de flujo de elaboración del granulado

## **5.5 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.

## **5.6 Tableteado**

Se procedió a tomar del granulado los gramos necesarios para realizar una tableta y se colocó en una matriz cilíndrica de 1.3 cm de diámetro con su respectivo punzón inferior y superior. A continuación, se le aplicó una presión de 8000 psi por 30 segundos con ayuda de la prensa hidráulica. Por último, se retira la tableta de la matriz.

Se llevaron a cabo los pasos anteriores por cada tableta para cada uno de los lotes del estudio.

## **5.7 Pruebas Farmacotécnicas**

### **5.7.1 Tamaño**

Se seleccionaron al azar 10 tabletas de cada lote y se tomaron las medidas con un vernier. Se calculó promedio, desviación estándar y coeficiente de variación.

### **5.7.2 Variación de Peso**

Se determinó pensando individualmente 10 tabletas de cada lote con la ayuda de una balanza analítica. Se calculó promedio, desviación estándar y coeficiente de variación.

### **5.7.3 Dureza**

Se determinó en 10 tabletas de cada lote, para la prueba se utilizó un durómetro. Se calculó promedio, desviación estándar y coeficiente de variación.

#### **5.7.4 Friabilidad**

Se tomaron al azar 10 tabletas de cada lote y se les retiró el exceso de polvo, se pesaron con exactitud y se colocaron en el tambor del friabilizador.

La muestra se hizo girar durante 4 minutos a 25 rpm, al terminar se retiraron las tabletas del tambor, se les quitó el polvo suelto y finalmente se pesaron en una balanza analítica.

Se calculó el porcentaje de pérdida en peso de la muestra.

#### **5.7.5 Uniformidad de Dosis**

Se pesaron 10 tabletas seleccionadas al azar, se pesaron y se pulverizaron. La cantidad de polvo, equivalente a 100 mg de metformina, se transfirió a un matraz aforado de 100 ml y se extrajo con agua. Posteriormente se toma 1 mL de la cantidad de solución extraída previamente y es filtrada para después diluirse en 100 ml de agua y se midió la absorbancia medida a 232 nm. Cada medición se realizó por triplicado y se tomó la media.

La concentración del fármaco se calculó a partir de la curva de curva de calibración de un estándar. (Nanjwade et al., 2011)

#### **5.7.6 Perfil de Disolución**

Esta prueba se realizado con base a la MGA 0291 de la FEUM y a la USP para tabletas de liberación prolongada. El ensayo se enfocó en el perfil de disolución del Clorhidrato de metformina.

Para la prueba, se utilizó el aparato 1 y, como medio de disolución se empleó una solución de HCl 0.1N, que simula el fluido gástrico. Para la preparación se utilizaron 8.6 mL de ácido clorhídrico y se colocaron en un matraz volumétrico de 1000 mL, posteriormente se añadió agua destilada hasta el aforo

Este medio se filtró y se desgasificó colocándolo en el equipo de ultrasonido durante 30 minutos, y se colocaron 900 mL del medio en cada uno de los vasos del disolutor. En seguida, se colocó una tableta y el aparato se accionó a 100 r.p.m.

Se tomaron 10 muestras de 5 mL en tiempos distintos (0.5,1,2,3,4,6,8,10,12 y 24 hrs), reponiendo el medio.

Para la preparación de la solución muestra, se hicieron diluciones, para ello se pasó una porción de la muestra a través de un papel filtro con un tamaño de poro de 0.45 µm, en seguida se tomó 0.25 mL de esta y se aforó a 5 mL con medio de disolución.

Para la cuantificación de Clorhidrato de metformina disuelto se utilizó una curva de calibración. 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.

#### 5.7.6.1 Cinética de Liberación

Se procede a analizar la cinética de liberación por medio de los siguientes modelos:

- Cinética de liberación de orden cero.

Representado por la ecuación:

$$Q = Q_0 + k_0 t$$

- Cinética de liberación de primer orden.

Representado por la ecuación:

$$\text{Log } C_t = \text{Log } C_0 - k t / 2.303$$

- Higuchi

Representado por la ecuación:

$$Q = KH t^{1/2}$$

- Korsmeyer – Peppas

Representado por la ecuación:

$$Mt / M\alpha = K t^n$$

- Ley de la raíz cúbica de Hixson-Crowell

Representado por la ecuación:

$$Qt^{1/3} = Q0^{1/3} - K_{HC}t$$

$$Q0^{1/3} - Qt^{1/3} = K_{HC}t$$

## 5.8 Evaluación de Flotación

### 5.8.1 Tiempo de Flotación

Se colocaron individualmente tres tabletas en vasos de precipitado conteniendo 100 mL de fluido gástrico simulado a una temperatura de  $37 \pm 0.5$  °C. Se tomó el tiempo que tardó el comprimido en flotar desde el fondo del vaso de precipitado hasta la superficie. (Someshwar et al., 2011)

Para obtener el tiempo total de flotación se midió el tiempo total en que la tableta se mantuvo en flotación.

### 5.8.2 Índice de Hinchamiento y Erosión

El índice de hinchamiento y erosión se determinaron mediante métodos de análisis gravimétricos. Los comprimidos secos se pesaron con precisión utilizando una balanza analítica. En experimentos separados los comprimidos se retiraron del medio de disolución a 0.5,1,2,4,8,12 horas después de la exposición al medio de disolución y se secaron ligeramente con papel de filtro para eliminar el exceso de agua. Los comprimidos hinchados se pesaron para determinar el grado de absorción de agua y luego fueron secado en un horno a 40°C para finalmente ser pesados, esta última medición se denominó peso seco. (Yin et al., 2013)

El porcentaje de hinchamiento se calculó utilizando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de hinchamiento} = \frac{W_s - W_i}{W_i} \times 100$$

Por otro lado, el porcentaje de erosión se calcula utilizando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de erosión} = \frac{W_i - W_t}{W_i} \times 100$$

Donde  $W_s$  es el peso de las muestras hinchadas en el momento del muestreo,  $W_i$  es el peso inicial de la pastilla, y  $W_t$  es el peso de los comprimidos secos en el momento del muestreo.

## **5.9 Curva de Calibración**

Se procedió a preparar dos curvas de calibración, una con HCl al 0.1N y otra con agua destilada cada una por triplicado a partir de clorhidrato de metformina.

### **5.9.1 Curva de Calibración con HCl 0.1N**

Consta de 11 puntos de concentración los cuales son 0, 1, 3, 6, 9, 12, 15, 20, 30, 40 y 50  $\mu\text{g/mL}$  del principio activo.

Para la preparación de la solución stock se procedió a pesar 5 mg de clorhidrato de metformina y se colocaron en un matraz volumétrico de 100 mL, el cual se aforó con HCl al 0.1N. Esta solución tenía una concentración de 50  $\mu\text{g/mL}$ .

A partir de la solución de referencia se prepararon las soluciones de trabajo, para esto se tomaron alícuotas de 0.2, 0.6, 1.2, 1.8, 2.4, 3, 4, 6 y 8 mL las cuales se colocaron individualmente en matraces volumétricos de 10 mL y se aforaron con HCl al 0.1N. Estas soluciones tenían una concentración final de 1, 3, 6, 9, 12, 15, 20, 30 y 40  $\mu\text{g/mL}$  respectivamente, para la concentración de 50  $\mu\text{g/mL}$  se tomó la muestra directamente de la solución stock.

Finalmente se procedió a realizar la medición en un espectrofotómetro de UV-VIS a una longitud de onda de 232 nm.

### **5.9.2 Curva de Calibración con agua destilada**

Consta de 8 puntos de concentración los cuales son 0, 1, 3, 6, 9, 12, 15 y 20 µg/mL del principio activo.

Para la preparación de la solución stock se procedió a pesar 5 mg de clorhidrato de metformina y se colocaron en un matraz volumétrico de 100 mL, el cual se aforó con agua destilada. Esta solución tenía una concentración de 50 µg/mL.

A partir de la solución de referencia se prepararon las soluciones de trabajo, para esto se tomaron alícuotas de 0.2, 0.6, 1.2, 1.8, 2.4, 3 y 4 mL las cuales se colocaron individualmente en matraces volumétricos de 10 mL y se aforaron con agua destilada. Estas soluciones tenían una concentración final de 1, 3, 6, 9, 12, 15 y 20 µg/mL respectivamente.

Finalmente se procedió a realizar la medición en un espectrofotómetro de UV-VIS a una longitud de onda de 232 nm.

## **6. Resultados y Discusión de Resultados**

Inicialmente se procedió a realizar el diseño 1 sin PVP, debido a la baja resistencia a la ruptura se descartó y se realizó el diseño 2, en el cual se le agregó PVP para mejorar la dureza de las tabletas, dando como resultado un ligero aumento, sin embargo, no es fue el resultado deseado por lo tanto se amplió el porcentaje de PVP presente de 1.39% a 6 % y este último es llamado diseño 3.

### **6.1 Pruebas Reológicas de Materias Primas.**

Con el objetivo de determinar el proceso de fabricación se realizaron las pruebas reológicas del principio activo y excipientes presentes en las formulaciones.

A continuación, en la tabla 12 se muestra los resultados de dichas pruebas; los criterios de aceptación se muestran en las tablas 3 y 4.



**Tabla 12. Resultados de pruebas reológicas de materias primas**

Materia Prima	Densidad Aparente (g/mL)	Densidad Compactada (g/mL)	Índice De Carr	Índice De Hausner	Velocidad De Flujo (g/s)	Ángulo De Reposo (°)
Clorhidrato de Metformina	0.580	0.650	11.5 Excelentes	1.13 Buenas	0.44	31.9 Buena
MMT	0.388	0.579	33.01 Pobres	1.49 Pobres	23.8	32.49 Buena
Bicarbonato	0.909	1.110	18.18 Aceptables	1.22 Aceptables	41.6	18.85 Excelente
HPMC	0.590	0.800	25.3 Aceptables	1.34 Aceptables	1.19	34.8 Buena
PVP	0.580	0.720	19.12 Aceptables	1.24 Aceptables	0.48	34.85 Buena

En las medidas de la compresibilidad de un polvo para el principio activo 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, la arcilla empleada que en este caso fue la Montmorillonita refleja fluidez menor, esto quiere decir que el polvo tiene poca fluidez, es decir, que tiende a ser cohesivo y dificulta el proceso de disgregación por el cual debe pasar el producto para poder dispersarse, esto se debe a las interacciones entre sus partículas.

En el caso de los excipientes HPMC, PVP y el bicarbonato, la compresibilidad que presentan es aceptable y su fluidez oscila entre buena y excelente, lo que puede mejorar el comportamiento de los granulados con la MMT 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. Debido a las materias primas con poca fluidez, es recomendable realizar una granulación vía húmeda para mejorar el tamaño de partícula, la densidad y el flujo.

## 6.2 Pruebas Reológicas de Granulados

Los resultados de las pruebas reológicas de los granulados sin PVP, con PVP al 1.39% y PVP al 6%, se plasman en las tablas 13, 14 y 15 respectivamente, observándose que todos los granulados de cada diseño, así como las repeticiones de los mismos granulados, muestran propiedades de comprensibilidad y de flujo entre aceptables y excelentes, con estos resultados se puede observar que los excipientes empleados en las formulaciones mejoraron el comportamiento reológico de la MMT lo que prescribe resultados adecuados en las siguientes etapas de la investigación.

**Tabla 13. Resultados de pruebas reológicas de los granulados del Diseño 1 sin PVP.**

No. Formulación	No. Rep.	Densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)	Índice de Carr	Índice de Hausner	Velocidad de flujo (g/s)	Ángulo de reposo (°)
1	1	0.519	0.615	15.584	0.844	23.81	27.71
	2	0.533	0.645	17.333	0.827	24.75	30.96
	3	0.526	0.635	17.105	0.829	21.74	30.52
	$\bar{X}$	0.526	0.632	16.689 Buenas	0.833 Excelentes	23.36	29.74 Excelente
2	1	0.556	0.656	15.278	0.847	22.22	24.49
	2	0.548	0.667	17.808	0.822	25.51	28.19
	3	0.556	0.678	18.056	0.819	25.38	26.80
	$\bar{X}$	0.553	0.667	17.063 Buenas	0.829 Excelentes	24.27	26.49 Excelente
3	1	0.714	0.870	17.857	0.821	29.24	22.01
	2	0.741	0.889	16.667	0.833	28.09	18.08
	3	0.714	0.851	16.071	0.839	27.17	23.05
	$\bar{X}$	0.723	0.870	16.869 Buenas	0.831 Excelentes	28.14	21.04 Excelente
4	1	0.615	0.755	18.462	0.815	30.12	25.60
	2	0.656	0.769	14.754	0.852	29.41	17.58
	3	0.635	0.755	15.873	0.841	28.74	19.44
	$\bar{X}$	0.635	0.760	16.353 Buenas	0.836 Excelentes	29.41	20.87 Excelente

**Tabla 14. Resultados de pruebas reológicas de los granulados del Diseño 2 con PVP al 1.39%**

No. Formulación	No. Rep.	Densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)	Índice de Carr	Índice de Hausner	Velocidad de flujo (g/s)	Ángulo de reposo (°)
1	1	0.494	0.597	17.284	0.827	60.98	11.15
	2	0.494	0.597	17.284	0.827	84.75	12.62
	3	0.494	0.597	17.284	0.827	86.21	13.09
	$\bar{X}$	0.494	0.597	17.284 Buenas	0.827 Excelentes	75.38	12.26 Excelente
2	1	0.460	0.533	13.793	0.862	44.25	14.70
	2	0.488	0.548	10.976	0.890	52.63	15.33
	3	0.482	0.548	12.048	0.880	59.52	15.45
	$\bar{X}$	0.477	0.543	12.259 Buenas	0.877 Excelentes	51.37	15.16 Excelente
3	1	0.506	0.580	12.658	0.873	46.30	16.07
	2	0.506	0.588	13.924	0.861	47.39	14.25
	3	0.506	0.580	12.658	0.873	58.82	13.19
	$\bar{X}$	0.506	0.583	13.084 Buenas	0.869 Excelentes	50.25	14.50 Excelente
4	1	0.506	0.580	12.658	0.873	96.15	13.09
	2	0.506	0.580	12.658	0.873	54.35	16.70
	3	0.506	0.580	12.658	0.873	51.02	17.43
	$\bar{X}$	0.506	0.580	12.658 Buenas	0.873 Excelentes	61.98	15.70 Excelente

**Tabla 15 Resultados de pruebas reológicas de los granulados del Diseño 3 con PVP al 6%**

No. Formulación	No. Rep.	Densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)	Índice de Carr	Índice de Hausner	Velocidad de flujo (g/s)	Ángulo de reposo (°)
1	1	1.250	1.538	18.750	0.813	81.967	2.545
	2	1.212	1.538	21.212	0.788	76.923	5.964
	3	1.290	1.481	12.903	0.871	79.365	5.921
	$\bar{X}$	1.251	1.519	17.622 Buenas	0.824 Excelentes	79.365	4.811 Excelente
2	1	0.449	0.548	17.978	0.820	50.505	18.435
	2	0.455	0.556	18.182	0.818	71.429	18.712
	3	0.455	0.556	18.182	0.818	49.020	18.153
	$\bar{X}$	0.453	0.553	18.114 Aceptables	0.819 Excelentes	55.351	18.435 Excelente
3	1	0.494	0.588	16.049	0.840	51.020	15.333
	2	0.488	0.588	17.073	0.829	47.619	16.470
	3	0.494	0.588	16.049	0.840	46.296	16.074
	$\bar{X}$	0.492	0.588	16.391 Buenas	0.836 Excelentes	48.232	15.945 Excelente
4	1	0.488	0.563	13.415	0.866	58.140	17.435
	2	0.460	0.556	17.241	0.828	75.758	15.945
	3	0.471	0.556	15.294	0.847	45.455	16.294
	$\bar{X}$	0.473	0.558	15.317 Buenas	0.847 Excelentes	57.252	16.557 Excelente

### 6.3 Contenido de Humedad

La Tabla 16, 17 y 18 muestran el porcentaje de humedad final de cada uno de los lotes de granulados. Se puede observar que el contenido de humedad presente en cada granulado está entre los valores de humedad ideal establecidos para cada uno de los diseños por lo que se asegura que este factor no presentará algún inconveniente en el procedimiento de tableteado.

**Tabla 16. Resultados de contenido de humedad de Diseño 1**

Formulación	Humedad (%)
1	2.61%
2	5%
3	4%
4	4.39%

Nota: Humedad ideal de 2 % – 5 %

**Tabla 17. Resultados de contenido de humedad de Diseño 2**

Formulación	Humedad (%)
1	2.68
2	1.44
3	2.44
4	2.68

Nota: Humedad ideal de 1.5% - 3%

**Tabla 18. Resultados de contenido de humedad de Diseño 3**

Formulación	Humedad (%)
1	1.40
2	2.21
3	1.64
4	2.71

Nota: Humedad ideal  $\leq$  3%

## 6.4 Curvas de Calibración

### 6.4.1 Curva HCl 0.1 N

La figura número 5 representa la curva de calibración utilizada para la evaluación espectrofotométrica del contenido de clorhidrato de metformina liberado en las diferentes formulaciones de tabletas producidas, la cual se construyó a partir de los datos representados en la tabla 19.

Como se observa, la curva de calibración de clorhidrato de metformina en HCl 0.1 N presenta una linealidad de 0.9991 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.

**Tabla 19 Datos de la curva de calibración de Clorhidrato de metformina en HCl 0.1 N**

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Absorbancia 1	Absorbancia 2	Absorbancia 3	Absorbancia promedio
1	0.109	0.096	0.078	0.036
3	0.170	0.158	0.166	0.094
6	0.280	0.229	0.228	0.165
9	0.320	0.295	0.294	0.246
12	0.389	0.365	0.377	0.303
15	0.514	0.481	0.514	0.377
20	0.747	0.682	0.730	0.503
30	0.992	0.921	0.968	0.720
40	1.203	1.123	1.192	0.960
50	0.039	0.032	0.036	1.173

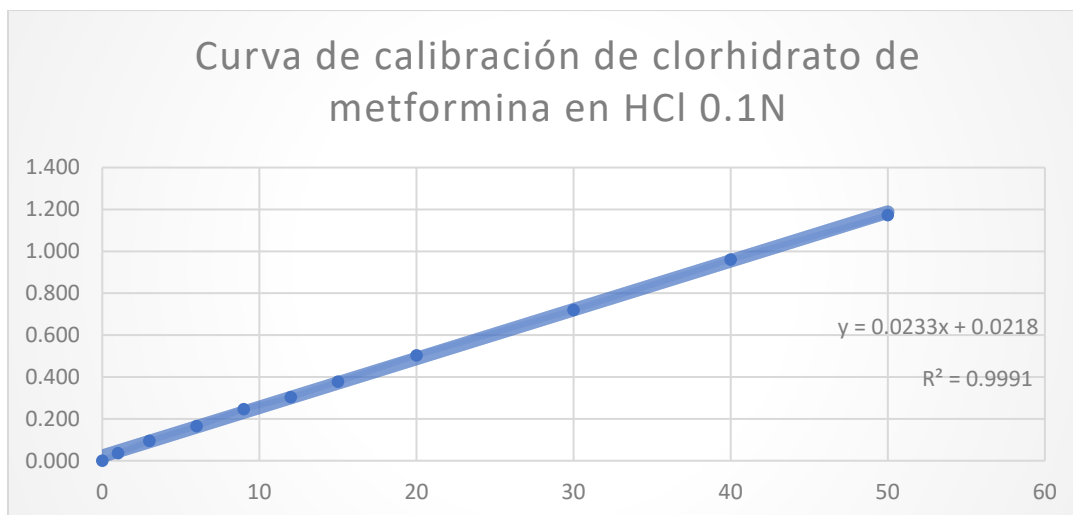


Figura 5. Curva de calibración de Clorhidrato de metformina en HCl

#### 6.4.2 Curva agua destilada

La figura número 6 representa la curva de calibración utilizada para la evaluación de la uniformidad de contenido en las diferentes formulaciones de tabletas producidas, esta curva se construyó a partir de los datos representados en la tabla 20.

Como se observa, la curva de calibración de clorhidrato de metformina en agua destilada presenta una linealidad de 0.9995 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 uniformidad de dosis en tabletas de clorhidrato de metformina.

**Tabla 20 Datos de la curva de calibración de clorhidrato de metformina en agua destilada**

Concentración (µg/mL)	Absorbancia 1	Absorbancia 2	Absorbancia 3	Absorbancia promedio
1	0.099	0.080	0.095	0.091
3	0.250	0.166	0.270	0.229
6	0.493	0.313	0.513	0.440
9	0.750	0.465	0.760	0.658
12	0.943	0.611	0.995	0.850
15	1.167	0.763	1.210	1.047
20	1.539	1.013	1.685	1.412

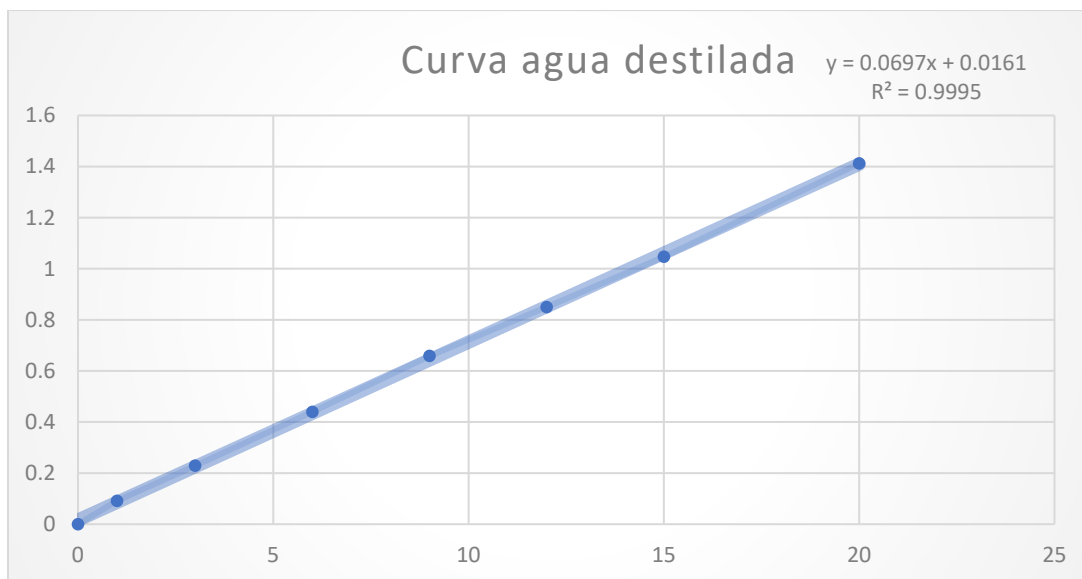


Figura 6. Curva de calibración de Clorhidrato de metformina en agua destilada

## 6.5 Pruebas Farmacotécnicas

### 6.5.1 Diseño 1

De acuerdo con los resultados de la prueba de dureza del diseño 1 presentados en la tabla 21, se puede observar que la dureza de las tabletas en las formulaciones 1, 2 y 3 aumenta si se eleva la presión al tabletear, por el contrario, en el lote 4 disminuye. No se alcanza el valor adecuado por lo tanto se descarta, ya que requiere dureza para tener una buena resistencia mecánica.

**Tabla 21. Resultados de prueba de dureza de tabletas del diseño 1**

Formulación	2000 psi	3000 psi
F1	4.71 Kp	5.73 Kp
F2	5.86 Kp	9.24 Kp
F3	4.08 Kp	5.54 Kp
F4	6.82 Kp	5.03 Kp

### 6.5.1 Diseño 2

En la tabla 22 y 23 se muestran los resultados de las pruebas farmacotecnicas realizadas al Diseño 2 al cual se le agrego PVP como aglutinante para mejorar la dureza.

Como puede observarse en la tabla 22, el valor de la dureza de cada una de las formulaciones sube al aumentar la presión ejercida al momento de su compresión, destacando entre todos los valores para a 8000 psi, por lo tanto, esta presión fue elegida para la compresión de las tabletas para la prueba de friabilidad en las distintas formulaciones. No obstante, como se visualiza en la tabla 23, los valores de friabilidad superan el 1% por lo tanto no cumplen con los criterios de aceptación la FEUM y este diseño es descartado.

**Tabla 22. Resultados de la prueba de dureza a distintas presiones para tabletas del Diseño 2**

Presión	F1	F2	F3	F4
1500 psi	-	2.1 Kp	1.66 Kp	2.55 Kp
2000 psi	1.47 Kp	2.61 Kp	1.85 Kp	3.25 Kp
2500 psi	1.91 Kp	3.38 Kp	2.93 Kp	3.89 Kp
3000 psi	2.61 Kp	4.08 Kp	3.76 Kp	4.78 Kp
5000 psi	3.34 Kp	6.37 Kp	5.86 Kp	7.33 Kp
6000 psi	4.33 Kp	7.01 Kp	6.69 Kp	8.22 Kp
7000 psi	4.52 Kp	7.26 Kp	6.82 Kp	8.66 Kp
8000 psi	5.42 Kp	8.28 Kp	7.01 Kp	10.9 Kp

**Tabla 23. Resultados prueba de friabilidad para tabletas del Diseño 2**

Formulación	Valor	Criterio de aceptación
F1	19.45 %	No cumple
F2	2.44 %	No cumple
F3	4.15 %	No cumple
F4	11.516 %	No cumple



### 6.5.2 Diseño 3

La tabla 24, 25, 26 y 27 muestra los resultados de las pruebas farmacotecnicas realizadas a las formulaciones del diseño 3.

De acuerdo con el peso promedio y su %CV, se observa que los lotes mantuvieron escasa variación en su peso a excepción de las formulaciones 2 y 3, las cuales presentaron variaciones más altas a comparación con las demás, esto puede ser relacionado con el pesaje del granulado usado al tabletear, de acuerdo con lo que está establecido en la FEUM, todas las formulaciones cumplen con el criterio de aceptación establecido  $\leq 5\%$ .

En el ensayo de dureza se observa que los valores de todas las formulaciones se encuentran dentro de las especificaciones deseadas ( $\geq 11$  Kp) por lo que este diseño es aprobado para la prueba de disolución. Cabe resaltar que la formulación 4 presento una mayor dureza y un menor %CV a comparación de las demás formulaciones, esto puede deberse a una buena cohesión entre las partículas del granulado.

En los resultados de las pruebas de friabilidad indican que el porcentaje de todas las formulaciones están dentro del criterio establecido en la FEUM, teniendo un porcentaje de pérdida de peso no mayor al 1%, no obstante, las formulaciones 1 y 2 tiene un menor porcentaje de perdida en comparación a las demás, lo que indica que las tabletas presentan una mejor resistencia al desgaste durante su transporte y manipulación.

En cuanto a la medida de las dimensiones (diámetro y espesor o altura) todas las formulaciones presentaron una variación de 0 %, cumpliendo con el criterio de la FEUM que establece que las medidas deben de tener una variación máxima del 5%. Esto indica que la presión ejercida durante la compresión fue la misma para todas las formulaciones.

El estudio de uniformidad de contenido de los comprimidos mostró que ninguna de las formulaciones cumple con el criterio de aceptación debido a que los porcentajes de fármaco en las formulaciones están fuera del rango estipulado por la FEUM (95-105%).

Por lo tanto, la concentración del fármaco se encuentra por encima de los valores esperados.

**Tabla 24. Resultados de pruebas farmacotécnicas de la formulación 1 del Diseño 3**

No.	Peso (g)	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Dureza (Kp)	Friabilidad (%)	Uniformidad de dosis (%)
1	1.116	13	7	16.12	0.9852	109
2	1.112	13	7	12.42		
3	1.113	13	7	13.89		
4	1.111	13	7	14.65		
5	1.113	13	7	12.55		
6	1.115	13	7	9.75		
7	1.115	13	7	14.91		
8	1.116	13	7	13.19		
9	1.122	13	7	11.72		
10	1.117	13	7	11.72		
$\bar{X}$	1.115	13	7	13.092		
Desviación estándar	0.003	0	0	1.862		
Coefficiente de variación	0%	0%	0%	14%		

**Tabla 25. Resultados de pruebas farmacotécnicas de formulación 2 del Diseño 3**

No.	Peso (g)	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Dureza (Kp)	Friabilidad (%)	Uniformidad de dosis (%)
1	1.198	13	7	13.95	1	119
2	1.207	13	7	13.38		
3	1.202	13	7	12.81		
4	1.219	13	7	12.42		
5	1.221	13	7	10.45		
6	1.206	13	7	10.9		
7	1.212	13	7	14.08		
8	1.214	13	7	11.91		
9	1.213	13	7	11.72		
10	1.205	13	7	13.38		
$\bar{X}$	1.210	13	7	12.5		
Desviación estándar	0.007	0	0	1.246		
Coefficiente de variación	1%	0%	0%	10%		

**Tabla 26. Resultados de pruebas farmacotecnicas de formulación 3 del Diseño 3**

No.	Peso (g)	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Dureza (Kp)	Friabilidad (%)	Uniformidad de dosis (%)
1	1.196	13	7	14.46	0.83	112
2	1.198	13	7	12.81		
3	1.193	13	7	12.1		
4	1.194	13	7	14.02		
5	1.180	13	7	11.47		
6	1.195	13	7	12.1		
7	1.181	13	7	11.72		
8	1.186	13	7	14.59		
9	1.199	13	7	13.76		
10	1.188	13	7	13.57		
$\bar{X}$	1.191	13	7	13.06		
Desviación estándar	0.007	0	0	1.164		
Coefficiente de variación	1%	0%	0%	9%		

**Tabla 27. Resultados de pruebas farmacotecnicas de la formulación 4 del Diseño 3**

No.	Peso (g)	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Dureza (Kp)	Friabilidad (%)	Uniformidad de dosis (%)
1	1.233	13	7	13.83	0.83	124
2	1.243	13	7	14.21		
3	1.247	13	7	12.61		
4	1.242	13	7	14.4		
5	1.247	13	7	12.87		
6	1.246	13	7	13.89		
7	1.246	13	7	14.27		
8	1.251	13	7	15.93		
9	1.239	13	7	13.57		
10	1.247	13	7	14.34		
$\bar{X}$	1.244	13	7	13.992		
Desviación estándar	0.005	0	0	0.916		
Coefficiente de variación	0%	0%	0%	7%		

## 6.1 Perfiles de Disolución

Cada parámetro observado en la tabla 28 y la figura 7 representa el promedio de los resultados de las seis tabletas evaluadas. Se pueden distinguir dos patrones distintos de liberación: las formulaciones 1 y 3, se desintegran alrededor de las 8 y 10 horas al estar en contacto con el fluido gástrico simulado, liberando rápidamente el fármaco debido al movimiento del equipo. En cambio, las formulaciones 2 y 4 muestran una liberación gradual de fármaco a lo largo del ensayo hasta 24 horas. De acuerdo con lo mencionado

se puede observar que la duración de cada formulación depende directamente del HPMC esto quiere decir que, a mayor porcentaje, mayor será el tiempo de desintegración y viceversa, esto es atribuido al proceso de hinchamiento de la matriz hidrofílica.

**Tabla 28. Porcentaje de fármaco liberado**

Tiempo (h)	Formulación 1	DS	Formulación 2	DS	Formulación 3	DS	Formulación 4	DS
0.5	31.466 %	7.075	17.927 %	4.874	31.611 %	8.348	16.230 %	3.817
1	46.337 %	9.263	18.027 %	4.901	33.248 %	11.489	17.437 %	4.944
2	59.734 %	8.689	34.765 %	4.626	58.809 %	6.067	33.705 %	4.614
3	67.476 %	6.747	42.392 %	5.938	67.000 %	5.977	41.316 %	4.533
4	75.313 %	6.025	47.558 %	6.453	71.378 %	4.659	48.844 %	6.054
6	81.183 %	2.978	56.010 %	4.164	75.068 %	3.307	54.944 %	5.075
8	81.672 %	4.266	63.883 %	4.409	73.935 %	2.736	65.050 %	5.868
10	72.777 %	2.188	65.026 %	5.225	-	-	65.868 %	2.059
12	-	-	69.426 %	2.914	-	-	69.778 %	2.817
24	-	-	70.974 %	3.151	-	-	69.833 %	1.989

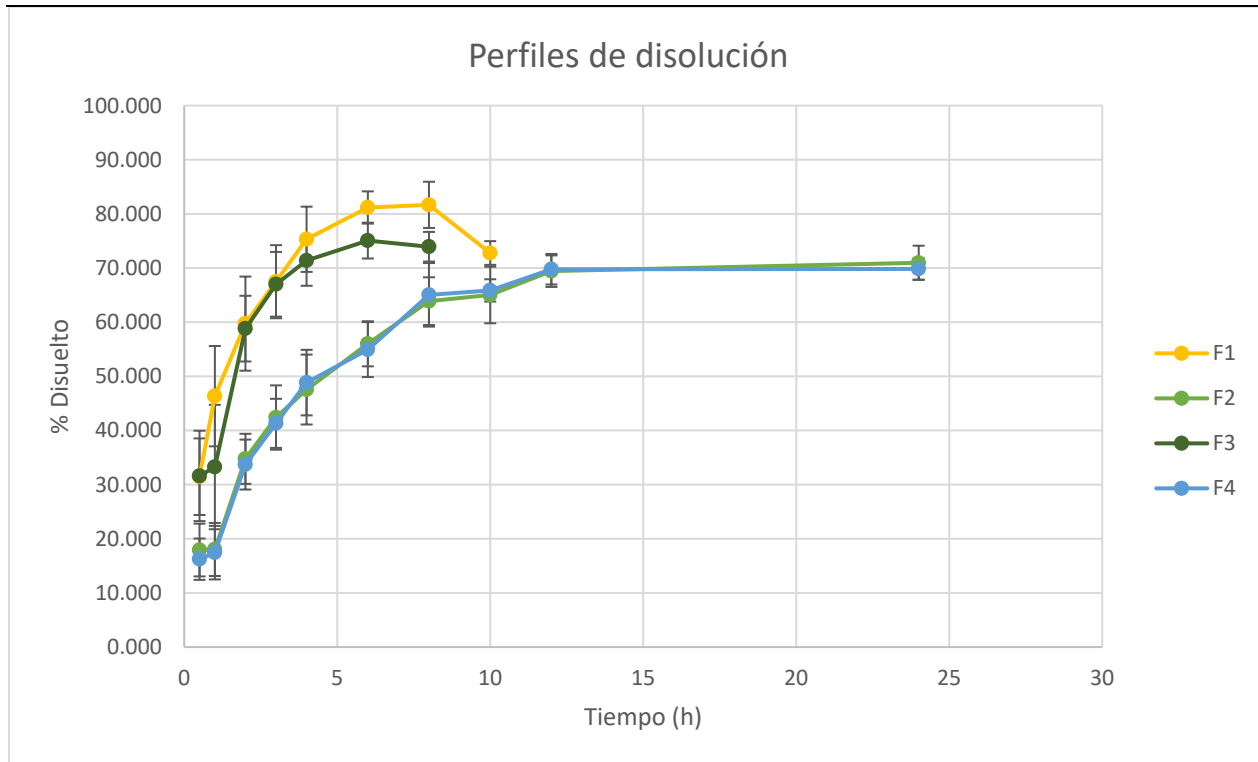


Figura 7. Perfiles de disolución de las distintas formulaciones

### 6.1.1 Cinética de Liberación

Las figuras 8,9,10,11 y 12 muestran los distintos modelos de liberación para la formulación

1.

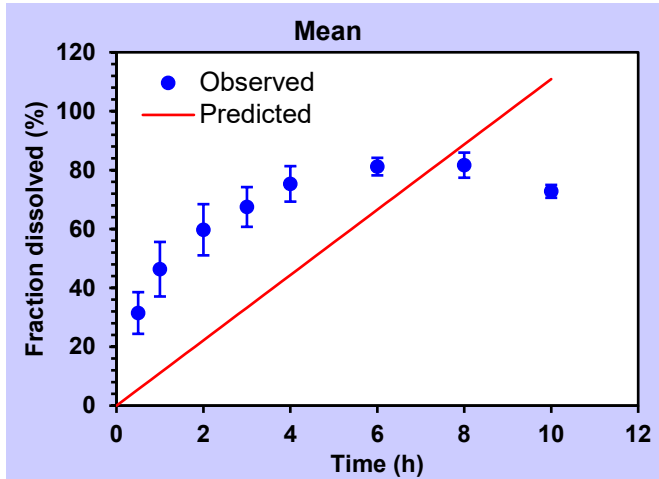


Figura 8. Modelo de orden cero para F1

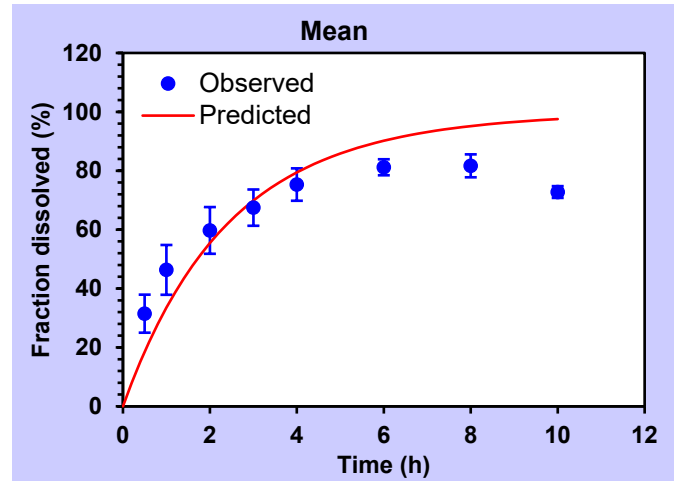


Figura 9. Modelo de primer orden para F1

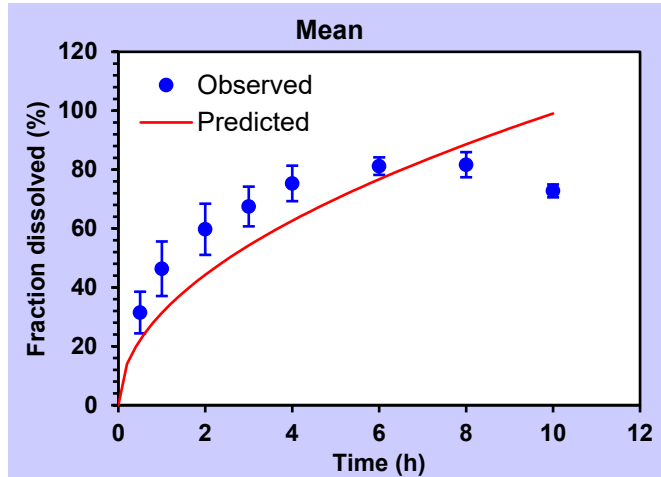


Figura 10. Modelo Higuchi para F1

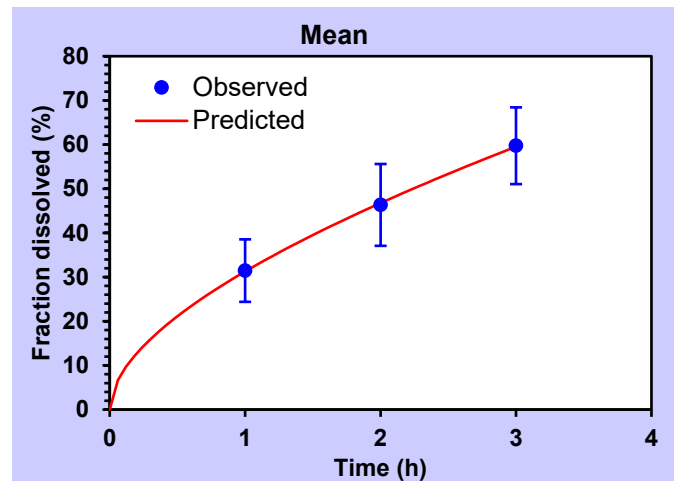


Figura 11. Modelo Korsmeyer – Peppas para F1

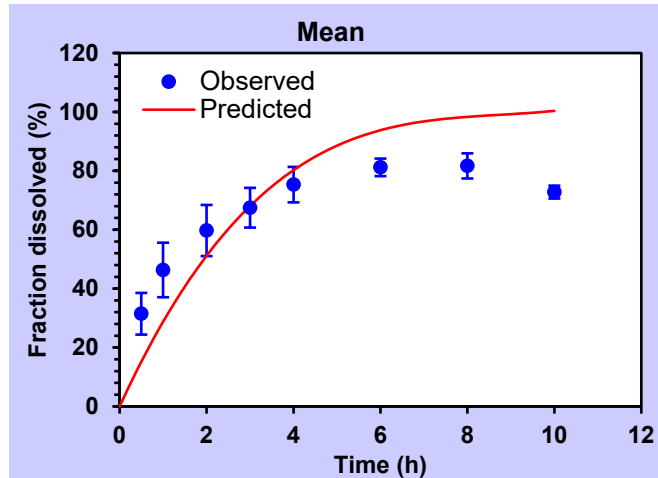


Figura 12. Modelo Hixson-Crowell para F1

Al observar las gráficas anteriores y los valores de la tabla 29 se puede determinar que el modelo que mejor se adapta a la formulación 1 es el modelo de Korsmeyer- Peppas ya que el valor de  $R^2$  es de 0.9785 y el de  $R^2$  ajustada es de 0.9751 por lo tanto estos valores son mayores a los valores de los demás modelos.

Las figuras 13,14,15,16 y 17 muestran los distintos modelos de liberación para la formulación 2.

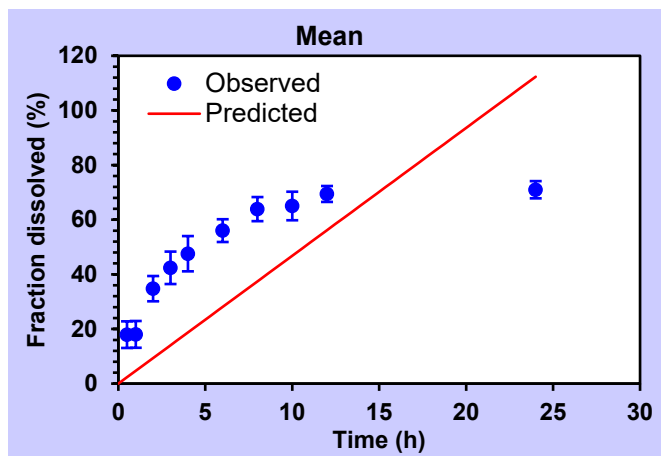


Figura 13. Modelo de orden cero para F2

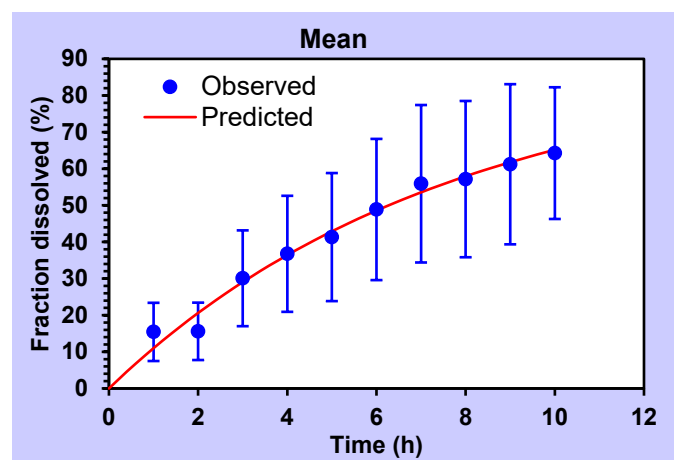


Figura 14. Modelo de primer orden para F2

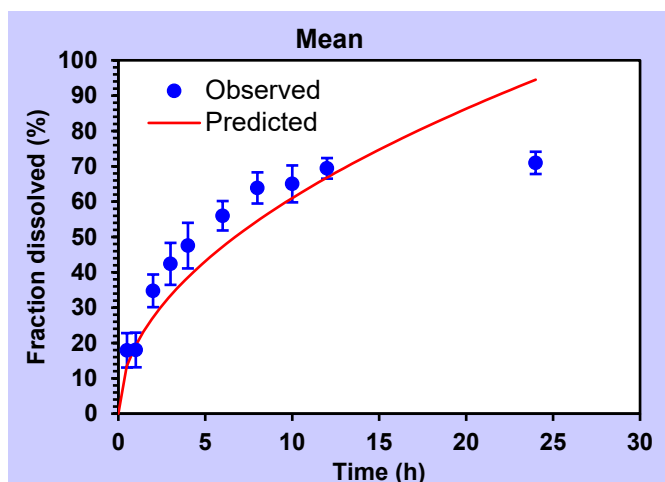


Figura 15. Modelo Higuchi para F2

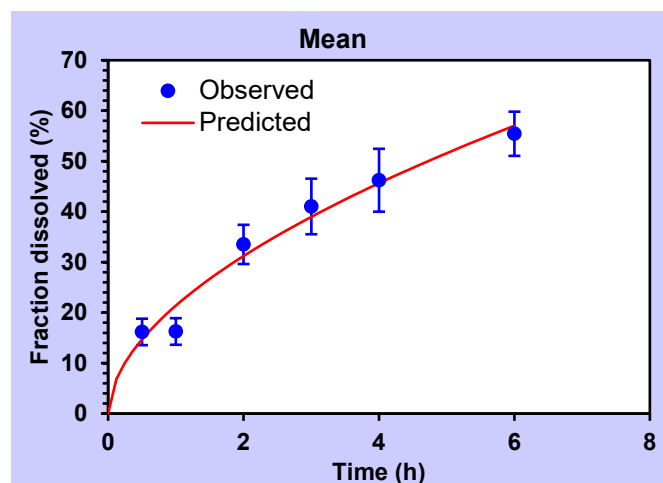


Figura 16. Modelo Korsmeyer - Peppas para F2

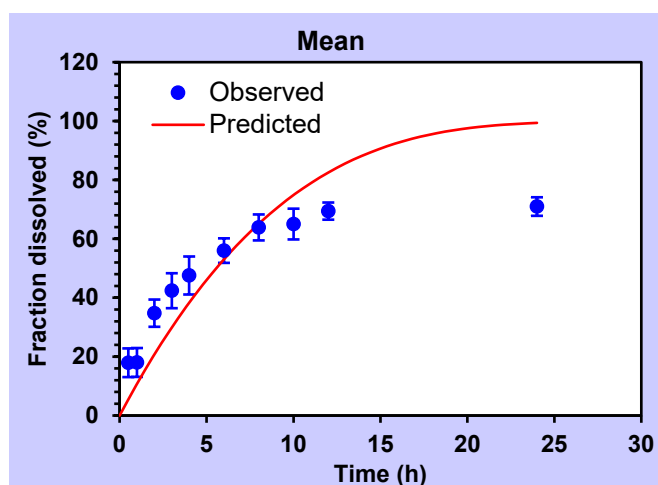


Figura 17. Modelo de Hixson-Crowell para F2

De acuerdo con las gráficas antes mencionadas y los valores de la tabla 29 se demuestra que el modelo que mejor se adapta a la formulación 2 es el modelo de Korsmeyer- Peppas ya que el valor de  $R^2$  es de 0.9562 y el de  $R^2$  ajustada es de 0.9452.

Las figuras 18, 19, 20, 21 y 22 muestran los distintos modelos de liberación para la formulación 3.

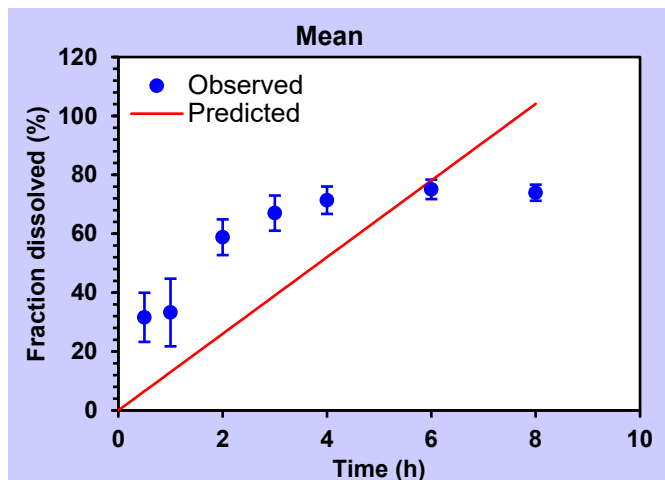


Figura 18. Modelo de orden cero para F3

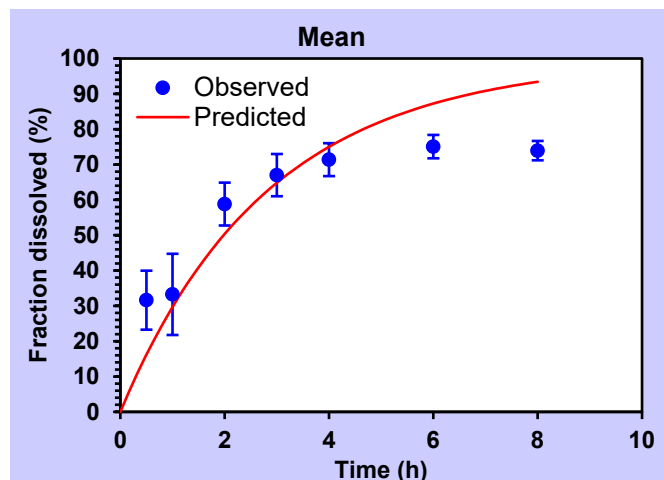


Figura 19. Modelo de primer orden para F3

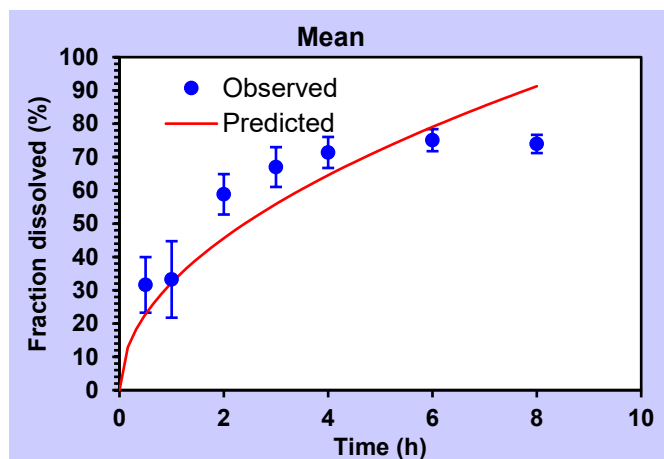


Figura 20. Modelo Higuchi para F3

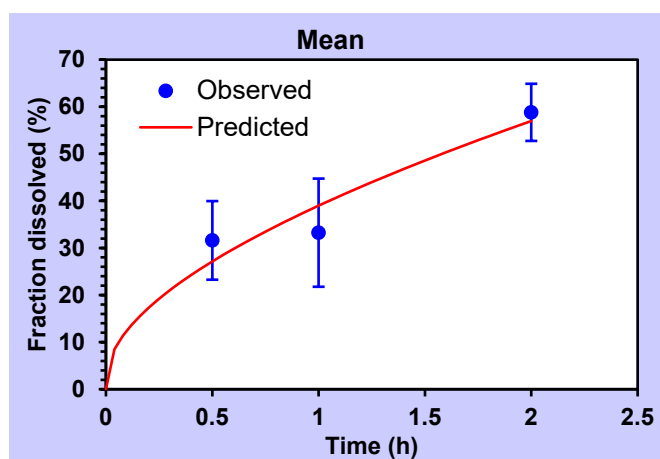


Figura 21. Modelo Korsmeyer – Peppas para F3

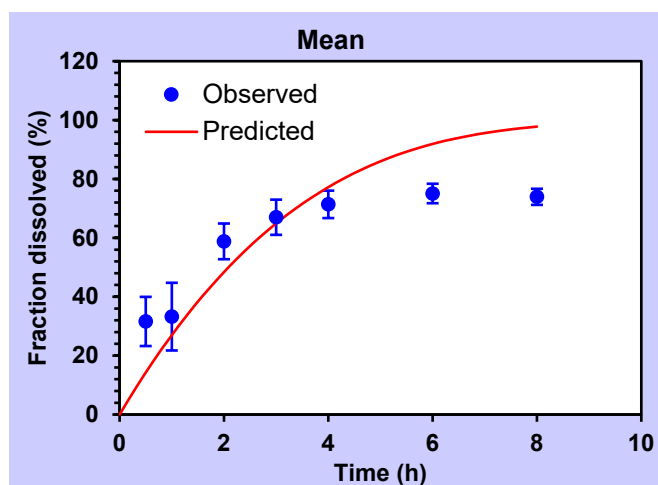


Figura 22. Modelo de Hixson-Crowell para F3



Acorde a las gráficas antes mostradas y los valores de la tabla 29 el modelo que mejor se adapta a la formulación es el modelo de Korsmeyer- Peppas ya que el valor de  $R^2$  es de 0.8740 y el de  $R^2$  ajustada es de 0.7481.

Las figuras 23, 24 ,25 ,26 y 27 muestran los distintos modelos de liberación para la formulación 4.

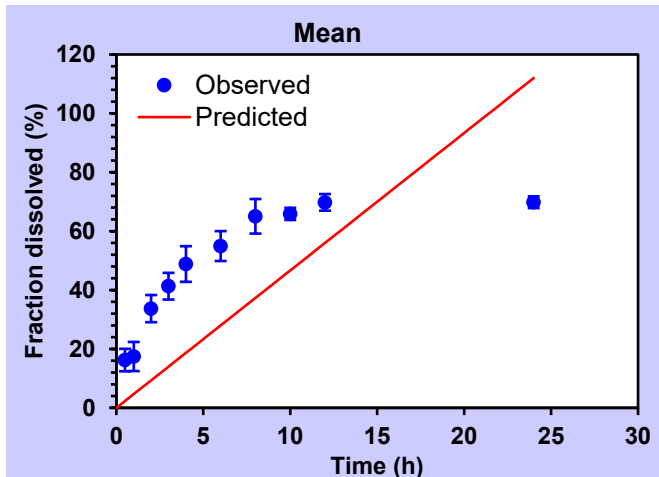


Figura 23. Modelo de orden cero para F4

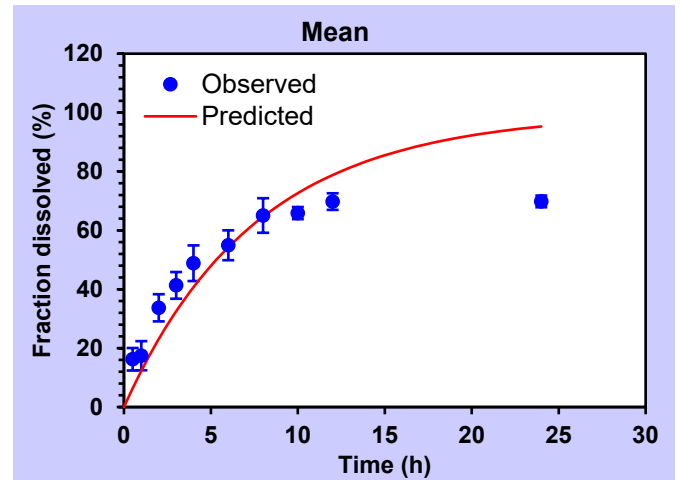


Figura 24. Modelo de primer orden para F4

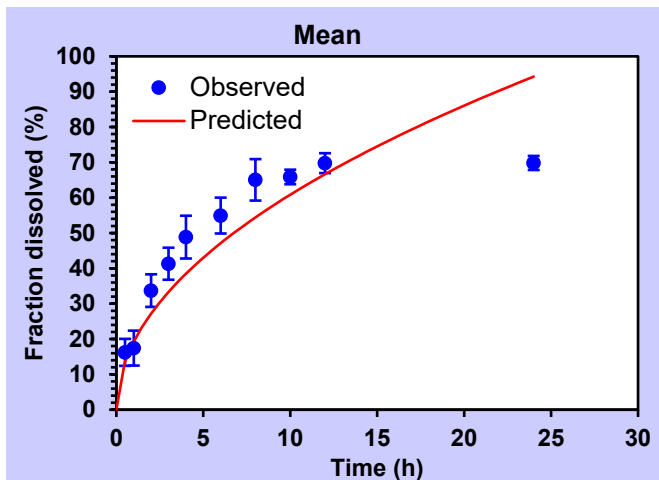


Figura 25. Modelo Higuchi para F4

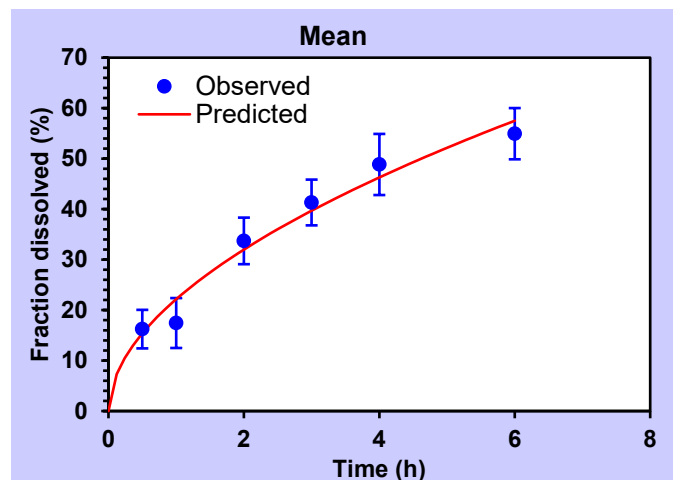


Figura 26. Modelo Korsmeyer - Peppas para F4

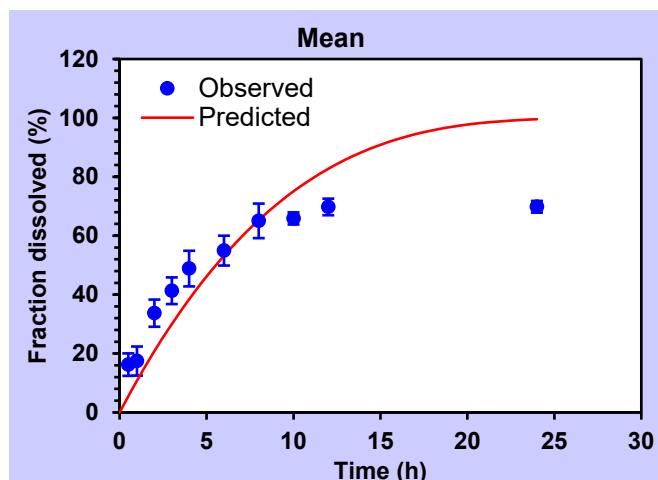


Figura 27. Modelo de Hixson-Crowell para F4

Conforme a las gráficas mostradas y los valores de la tabla 29 el modelo que mejor se adapta a la formulación 4 es el modelo de Korsmeyer- Peppas porque el valor de  $R^2$  y  $R^2$  ajustada es mayor a los demás modelos sugiriendo que la liberación es controlada por la relajación de las cadenas poliméricas generando una penetración del medio de disolución en la tableta, formando poros y erosionándola.

Como se puede observar las formulaciones 2 y 4 que contienen un alto porcentaje de HPMC tienen un tiempo de duración de mayor a las formulaciones 1 y 3 las cuales el porcentaje de HPMC es menor. Por otro lado, la MMT tuvo un impacto en el porcentaje de liberación respecto al tiempo esto perceptible en las formulaciones 3 y 4 que tienen una liberación más lenta. Por lo tanto, la combinación de alto porcentaje de HPMC y MMT retardan la liberación del fármaco.

**Tabla 29. Valores de  $R^2$  y  $R^2$  adj. de modelos de liberación de formulaciones**

		Orden cero	primer orden	Higuchi	Korsmeyer-Peppas	Hixson-Crowell
F1	R2	-2.6729	0.3153	0.0487	0.9785	-0.0120
	R2 adj.	-2.6729	0.3153	0.0487	0.9571	-0.0120
F2	R2	-0.9134	0.9086	0.6663	0.9562	0.4473
	R2 adj.	-0.9134	0.9086	0.6663	0.9452	0.4473
F3	R2	-2.4216	0.0107	0.1192	0.8740	-0.3842
	R2 adj.	-2.4216	0.0107	0.1192	0.7481	-0.3842
F4	R2	-0.7505	0.6696	0.6958	0.9624	0.5227
	R2 adj.	-0.7505	0.6696	0.6958	0.9530	0.5227

## 6.2 Evaluación de Flotación

### 6.2.1 Evaluación de Flotación

En la tabla 30 se muestran los resultados de la evaluación de los parámetros de flotación de los comprimidos, el tiempo de retardo de flotación en horas y el tiempo total de flotación en horas. Los resultados de esta evaluación revelaron que las formulaciones 1 y 4 cuentan con un mayor tiempo de retardo de flotación en comparación con las formulaciones 2 y 3 las cuales constan de un menor tiempo de retardo de flotación, esto se puede deber al porcentaje de bicarbonato presente en cada formulación ya que este se utilizó como agente generador de gas para hacer flotar la tableta. Sin embargo, solo las formulaciones 2 y 4 presentaron tiempo total de flotación de hasta de 24 horas, lo cual se puede atribuir al efecto del HPMC ya que el gas generado por quedo atrapado y protegido dentro del gel formado por la hidratación del polímero, disminuyendo la densidad del comprimido aumentando así su capacidad de flotación en el estómago.

**Tabla 30. Resultados de la evaluación de flotación de los comprimidos**

Formulación	Tiempo de retardo de flotación ( $\bar{X} \pm DS$ ) (n=6)	Tiempo total de flotación ( $\bar{X} \pm DS$ ) (n=6)
1	1.66 h $\pm$ 0.12 h	10 h
2	1.49 h $\pm$ 0.32 h	24 h
3	1.48 h $\pm$ 0.32 h	8 h
4	1.80 h $\pm$ 0.28 h	24 h

n= número de tabletas

### 6.2.2 Índice de Hinchamiento y Erosión

En el anexo 1 se puede apreciar el índice de erosión e hinchamiento de cada formulación en distintos tiempos.

Como se observa en los resultados expresados para la formulación 1 (tabla 31 y figura 28), a medida que pasa del tiempo el índice de erosión aumenta rápidamente hasta un 92.72% y el índice de hinchamiento disminuye llegando a un máximo de 29.12% por lo

tanto se determina que las tabletas de esta formulación tienen un bajo porcentaje de hinchamiento y un alto porcentaje de erosión.

En la tabla 32 y en la figura 29 se reportan los resultados obtenidos formulación 2, en los cuales se percibe que el hinchamiento aumenta rápidamente hasta las 4 horas, seguido de un periodo de hinchamiento lento de solo 1.73% en un periodo de 4 horas. Las curvas de hinchamiento y erosión se cruzan en el punto de tiempo entre 6 y 10 horas, a partir del segundo punto se nota un aumento de 26.61% en el índice de hinchamiento llegando a su máximo porcentaje. Sin embargo, la pérdida de masa se produce durante todo el proceso llegando hasta un 83.45% de erosión en 12 horas.

En el caso de los resultados obtenidos en la formulación 3 (tabla 33 y figura 30) los valores indican que el porcentaje de erosión es alto y el hinchamiento bajo por lo tanto conforme pasa el tiempo la tableta se erosiona más de lo que se va hinchando, llegando a un valor máximo de 96.18% en las primeras 2 horas, en cambio el porcentaje de hinchamiento es menor con un valor máximo de 13.70% las 4 horas, después de lo cual el comprimido no muestra más hinchamiento

En la formulación 4 (tabla 34 y figura 31) se presenta un alto grado de hinchamiento (108%), así como un menor porcentaje de erosión en comparación a las otras formulaciones, esto es debido a la presencia un alto contenido de HPMC y MMT los cuales le otorgan a la tableta una película de gel que la protege de la erosión y un gran índice de hinchamiento.

**Tabla 31. Resultados de la evaluación de hinchamiento y erosión en formulación 1**

T	Wi	Ws	Wt	Hinchamiento	Erosión
0.5	1.11	1.21	0.94	9.02 %	15.22 %
1	1.11	0.94	0.48	-15.47 %	56.78 %
2	1.11	1.08	0.37	-2.38 %	66.27 %
4	1.11	1.44	0.35	29.12 %	68.78 %
8	1.12	0.81	0.10	-27.85 %	90.83 %
12	1.11	0.66	0.08	-40.46 %	92.72 %

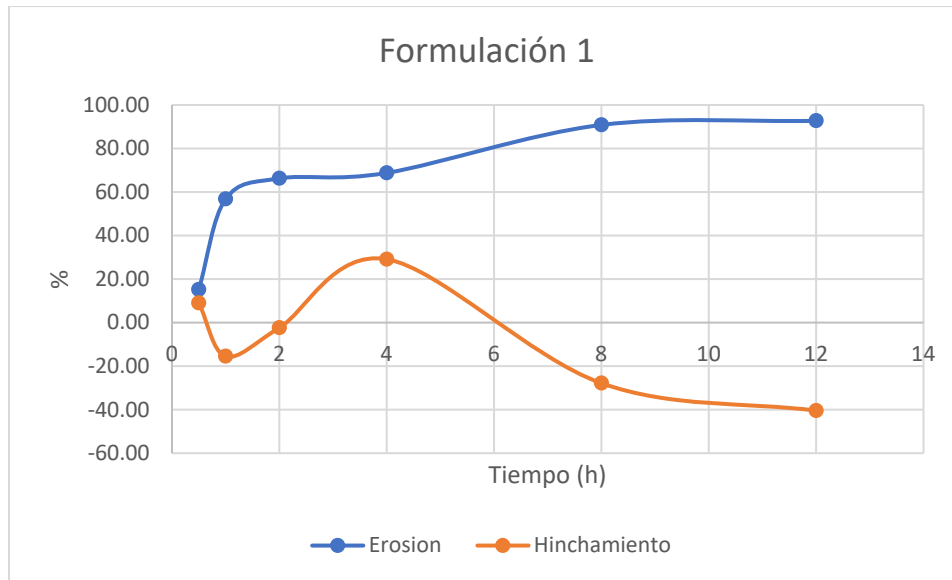


Figura 28. Gráfica de índice de hinchamiento y erosión en formulación 1.

**Tabla 32. Resultados de la evaluación de hinchamiento y erosión en formulación 2**

T	Wi	Ws	Wt	Hinchamiento	Erosión
0.5	1.21	1.46	1.02	21.38 %	15.76 %
1	1.21	1.61	0.95	33.60 %	21.71 %
2	1.20	1.70	0.75	42.17 %	37.16 %
4	1.21	1.88	0.74	55.11 %	39.30 %
8	1.20	1.89	0.39	56.84 %	67.90 %
12	1.21	2.21	0.38	83.45 %	68.33 %

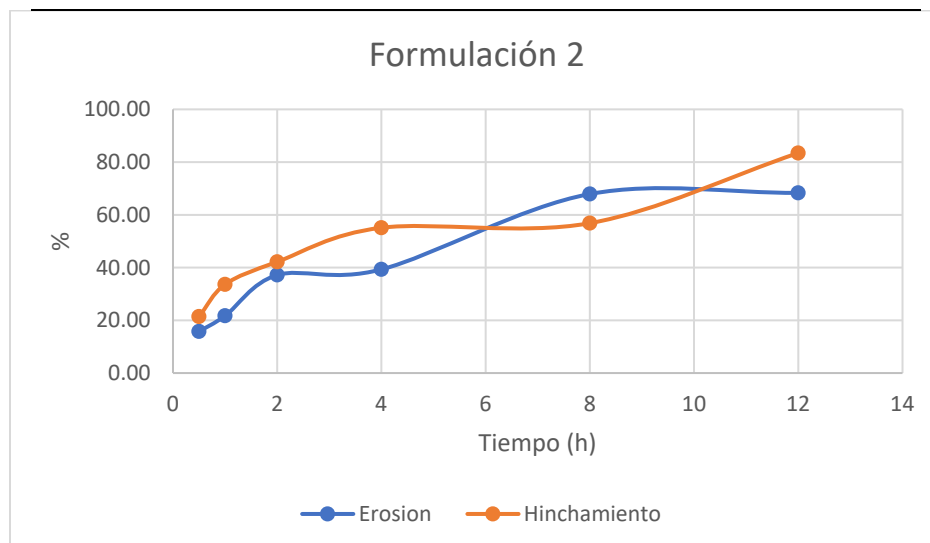
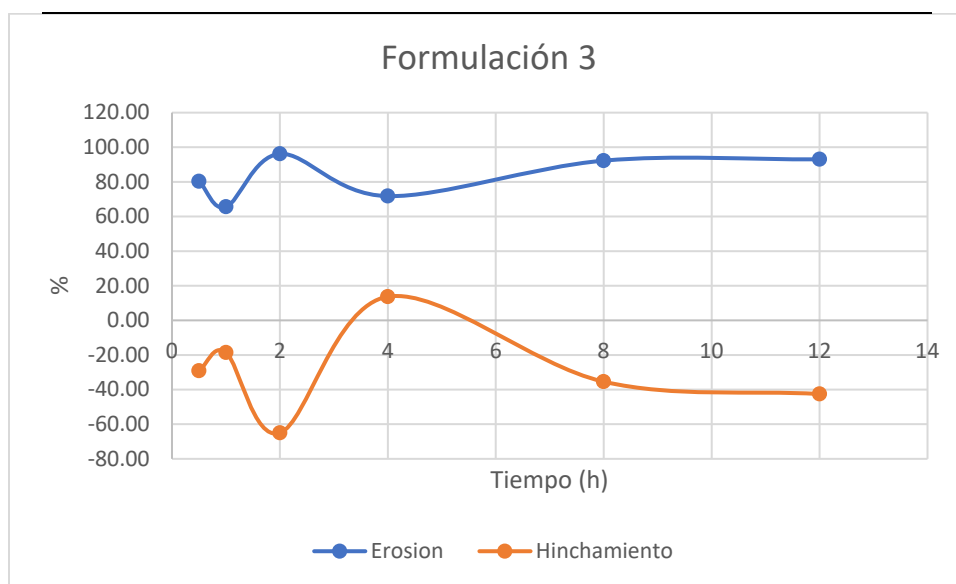


Figura 29. Gráfica de índice de hinchamiento y erosión en formulación 2

**Tabla 33. Resultados de la evaluación de hinchamiento y erosión en formulación 3**

T	Wi	Ws	Wt	Hinchamiento	Erosión
0.5	1.19	0.85	0.23	-29.10 %	80.35 %
1	1.19	0.97	0.41	-18.61 %	65.57 %
2	1.19	0.42	0.05	-65.00 %	96.18 %
4	1.19	1.35	0.33	13.70 %	71.76 %
8	1.20	0.77	0.09	-35.43 %	92.27 %
12	1.19	0.68	0.08	-42.56 %	93.02 %



*Figura 30. Gráfica de índice de hinchamiento y erosión en formulación 3*

**Tabla 34. Resultados de la evaluación de hinchamiento y erosión en formulación 4**

T	Wi	Ws	Wt	Hinchamiento	Erosión
0.5	1.24	1.57	1.05	26.43 %	14.84 %
1	1.24	1.66	1.02	33.65 %	17.85 %
2	1.23	1.88	0.88	52.37 %	28.75 %
4	1.23	2.11	0.74	71.79 %	39.69 %
8	1.24	2.59	0.60	108.89 %	51.58 %
12	1.24	2.32	0.43	87.61 %	64.85 %

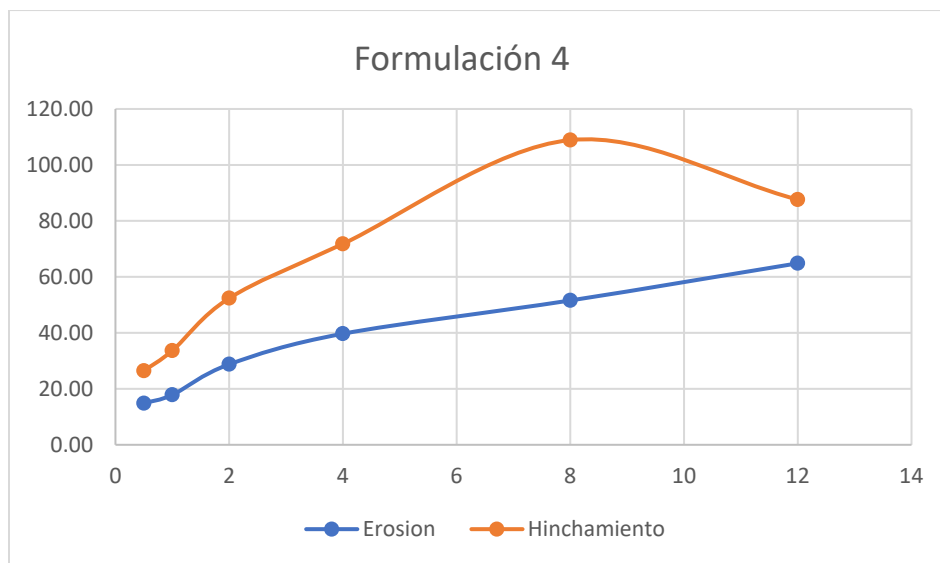


Figura 31. Gráfica de índice de hinchamiento y erosión en formulación 4

## 7. Conclusión

- Se logro establecer mediante revisión bibliográfica la formulación de un sistema de liberación controlada empleando montmorillonita como excipiente para modificar la liberación de un fármaco modelo.
- Al desarrollar diferentes formulaciones mediante un diseño Taguchi  $L3^2$  por método de granulación de vía húmeda, se encontró que el diseño 3 fue el que presento los mejores resultados debido a que este presentaba mayor dureza a diferencia de los demás diseños teniendo potencial para soportar condiciones de manipulación y transporte.
- Se determino que las granulaciones del diseño 3 presentaban de buenas a excelentes propiedades reológicas comprobando que reunían las características adecuadas para su posterior compresión.
- Al evaluar las tabletas desarrolladas por medio de pruebas de control de calidad establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos se determinó que la arcilla MMT en combinación con los factores B y C tuvo un impacto significativo en las formulaciones mejorando las características físicas y cinéticas de los comprimidos de Clorhidrato de metformina, esto se ve reflejado en los resultados de índice de

hinchamiento , índice de erosión, tiempo total de flotación y perfil de disolución, esto es debido al polímero utilizado (HPMC) y al bicarbonato, ya que ambos mejoraron sus propiedades mecánicas, estabilidad dimensional, resistencia al medio, propiedades superficiales y biocompatibilidad. Cabe recalcar que se observó una alta carga del fármaco en la formulación que constaban de una mayor cantidad de MMT y HPMC.

- La formulación con las mejores características fue la formulación 4 la cual contiene 16% MMT, 12% HPMC y 6% Bicarbonato. Los comprimidos de esta formulación cumplieron con las pruebas de dureza, friabilidad, variación de peso y presentaron apropiados atributos de hinchamiento, así como un bajo porcentaje de erosión. Sin embargo, no cumple con los parámetros establecidos por la USP para liberación prolongada. Cabe recalcar que las tabletas presentaron una liberación lenta durante 24 horas con la característica de flotación en fluido gástrico simulado

## **8. Recomendaciones**

Realizar nuevas formulaciones basándose en la formulación 4 aumentando las proporciones de HPMC, para evaluar si con una mayor cantidad de polímero se logra una retención más prolongada del fármaco en los medios de disolución.



## 9. Bibliografía

10. Cui, J., Zhang, Z., & Han, F. (2020). Effects of pH on the gel properties of montmorillonite, palygorskite and montmorillonite-palygorskite composite clay. *Applied Clay Science*, 190(February), 105543. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2020.105543>
11. Harreiter, J., & Roden, M. (2019). Diabetes mellitus—Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019). *Wiener Klinische Wochenschrift*, 131, 6–15. <https://doi.org/10.1007/s00508-019-1450-4>
12. INEGI. (2021). Estadísticas a propósito del día mundial de la Diabetes (14 de noviembre). Datos nacionales. Comunicado de Prensa. No. 645/21, 645/21, 1–5. <https://www.paho.org/es/campanas/dia-mundial-diabetes-2020>
13. Isabel, I., Aguilera, D. V., Betancourt, M. O., Rodríguez, L. A., Betzabel, S., Gallardo, R., Alejandra, M., Guifarro, R., & Mar, D. (2019). Metformina: Uso clínico y actualización. 87(1).
14. Joshi, G. V., Kevadiya, B. D., Patel, H. A., Bajaj, H. C., & Jasra, R. V. (2009). Montmorillonite as a drug delivery system: Intercalation and in vitro release of timolol maleate. *International Journal of Pharmaceutics*, 374(1–2), 53–57. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.03.004>
15. León-Ortiz, A. G., Pérez-Martínez, P., Pozas-Ocampo, L. E., De Jesús Sánchez-Zúñiga, M., & Carrillo-Esper, R. (2021). Replacement therapy for metabolic acidosis with hyperlactatemia secondary to acute metformin intoxication. *Medicina Interna de Mexico*, 37(6), 1114–1119. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i6.3951>
16. Mesc, T. G. K. (2007). *Clay and Clay Minerals* (Issue October).
17. Misra, A., & Shahiwala, A. (2021). Applications of Polymers in Drug Delivery. In

- Applications of Polymers in Drug Delivery. <https://doi.org/10.1016/c2018-0-05118-x>
18. Nanjwade, B. K., Mhase, S. R., & Manvi, F. V. (2011). Formulation of extended-release metformin hydrochloride matrix tablets. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 10(4), 375–383. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v10i4.2>
  19. Raut, S. Y., Gahane, A., Joshi, M. B., Kalthur, G., & Mutalik, S. (2019). Nanocomposite clay-polymer microbeads for oral controlled drug delivery: Development and, in vitro and in vivo evaluations. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 51(March), 234–243. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.03.001>
  20. Reis, G. M., Di, G., Rezende, L., De, A. C. R., Augusto, V., Pereira, N., Maia, M., Filho, V., Camila, E., Silva, D. A., Gravata, R., Teixeira, L., & Mól, P. A. (2021). A PREVENÇÃO DA DIABETES MELLITUS EM EVIDENCE ON DRUG USE FOR THE PREVENTION OF DIABETES MELLITUS IN OBESE PATIENTS. 36, 77–84.
  21. Scobie, I. N., Campbell, I. W., & Samaras, K. (2009). Diabetes Mellitus. In Ian N. Scobie and Katherine Samaras (Vol. 3rd). <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-67254-2.00255-2>
  22. Secretaría de salud. (2014). FEUM vol I (Vol. 1).
  23. Sen, T. K. (2017). *Clay Minerals : Properties, Occurrence, and Uses*. Nova Science Publishers, Table 1, 4–103.
  24. Sicras-Mainar, Antoni, & Navarro-Artieda, R. (2014). COMBINACIÓN DE METFORMINA FRENTE A INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDILPEPTIDASA Y SULFONILUREAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2: IMPACTO CLÍNICO Y ECONÓMICO. 31(4), 626–634.
  25. Someshwar, K., Chithaluru, K., Ramarao, T., & Kumar, K. K. (2011). Formulation and evaluation of effervescent floating tablets of tizanidine hydrochloride. *Acta Pharmaceutica*, 61(2), 217–226. <https://doi.org/10.2478/v10007-011-0015-5>
  26. Thakur, G., Singh, A., & Singh, I. (2016). Chitosan-montmorillonite polymer

- composites: Formulation and evaluation of sustained release tablets of aceclofenac. *Scientia Pharmaceutica*, 84(4), 603–617. <https://doi.org/10.3390/scipharm84040603>
27. Vila-Jato, J. L. (2001). *TECNOLOGIA FARMACÉUTICA Volumen II : Formas Farmacéuticas* (1st ed.).
28. Wang, L., Wang, X., Liao, L., Wu, Q., Yin, H., & Li, Z. (2020). Interactions between Active Ingredient Pharmaceutical Formulations. *Materials*, 13, 1–12.
29. Yi, H., Hu, M., Yao, D., Lin, H., & Zheng, B. (2020). Tribological and thermomechanical properties of epoxy-matrix nanocomposites containing montmorillonite nanoclay intercalated with polybutadiene-based quaternary ammonium salt. *Plastics, Rubber and Composites*, 49(9), 389–399. <https://doi.org/10.1080/14658011.2020.1776921>
30. Yin, X., Li, H., Guo, Z., Wu, L., Chen, F., De Matas, M., Shao, Q., Xiao, T., York, P., He, Y., & Zhang, J. (2013). Quantification of swelling and erosion in the controlled release of a poorly water-soluble drug using synchrotron x-ray computed microtomography. *AAPS Journal*, 15(4), 1025–1034. <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9498-y>

### 31. Anexos

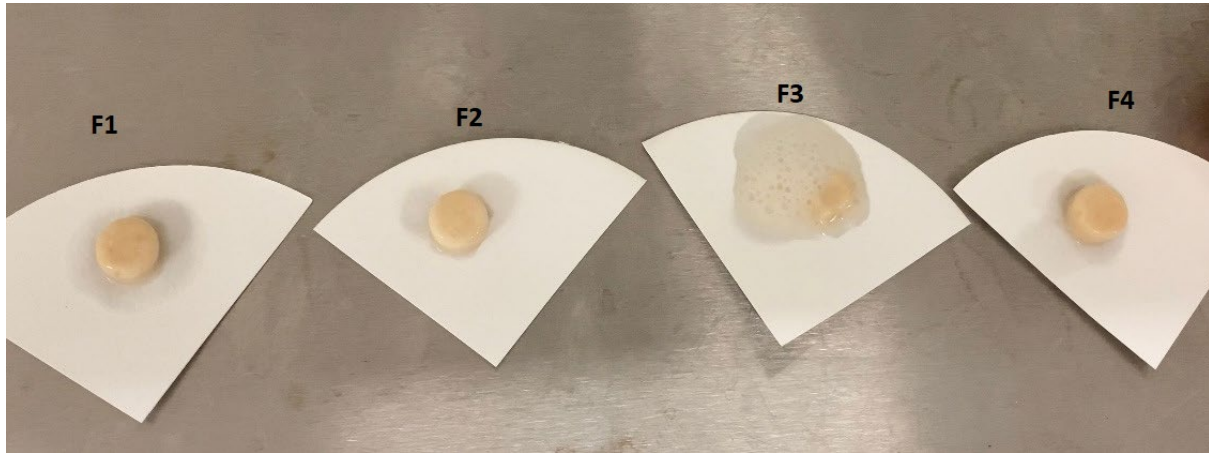


Figura 1. Índice de hinchamiento y erosión a 0.5 h

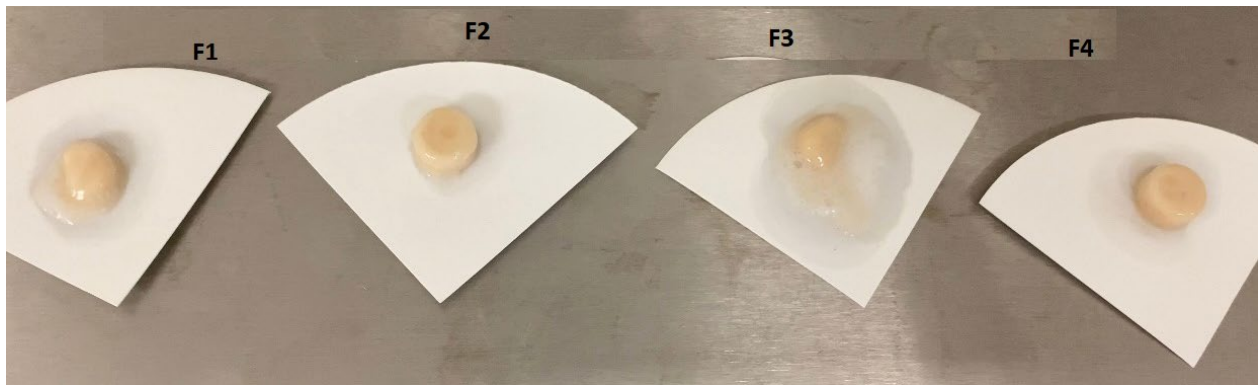


Figura 2. Índice de hinchamiento y erosión a 1 h



Figura 3. Índice de hinchamiento y erosión a 2 h

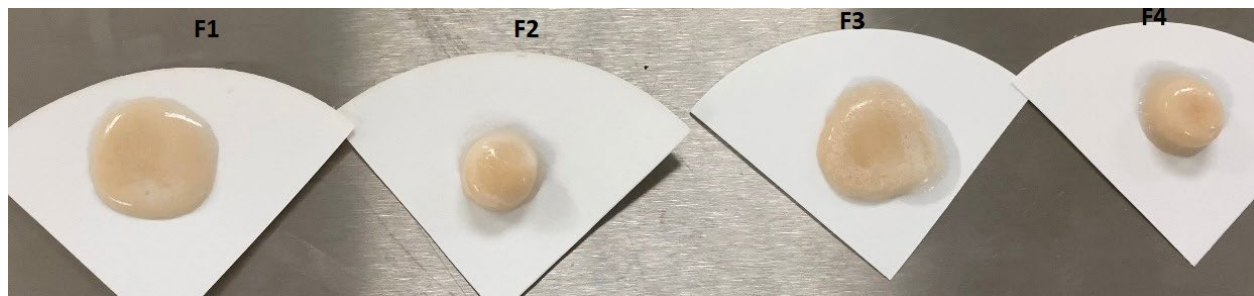


Figura 4. Índice de hinchamiento y erosión a 4 h

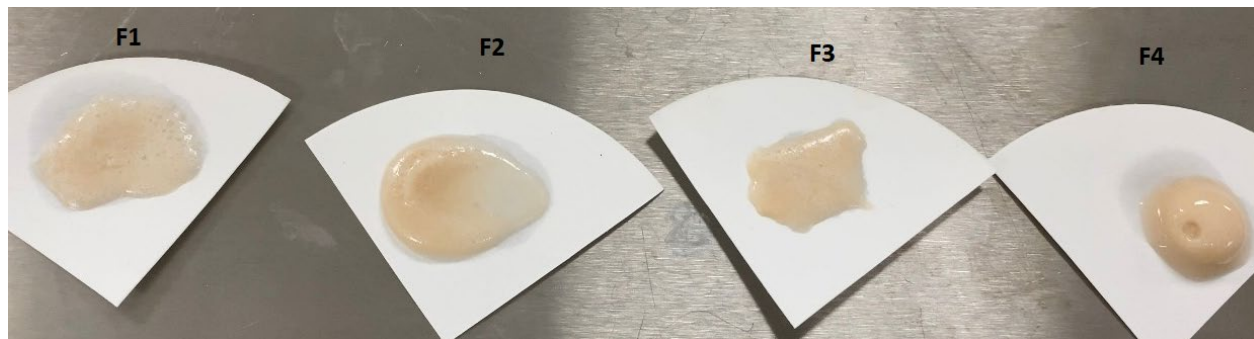


Figura 5. Índice de hinchamiento y erosión a 8 h

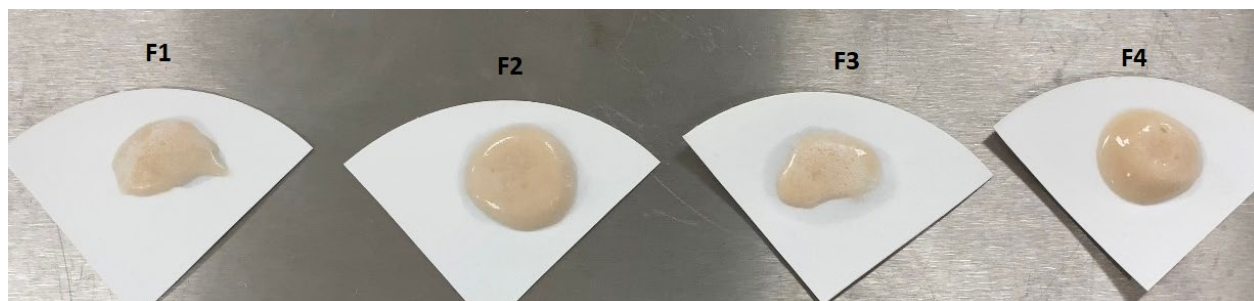


Figura 6. Índice de hinchamiento y erosión a 12 h

## 32. Resumen

Debido a la alta incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en la actualidad y a la importancia de la metformina como tratamiento de primera línea es que constantemente se trabaja en el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas para mejorar los tratamientos existentes para esta enfermedad. En la actualidad se han desarrollado numerosos sistemas de liberación modificada y uno de los más novedosos, son los que emplean las arcillas debido a su capacidad para encapsular o adsorber moléculas de interés como principios activos y liberarlos controladamente al medio, por ello se busca explotar estas características integrándolas a los sistemas de flotación ya que son los más empleados para liberación prolongada de fármacos. La ventaja que ofrece este tipo de sistemas es el tiempo prolongado de residencia gástrica y la liberación gradual del fármaco, favoreciendo así la absorción en la parte superior del intestino delgado, tal es el caso de la metformina. El objetivo del presente estudio fue desarrollar un sistema de liberación prolongada usando montmorillonita como excipiente y clorhidrato de metformina como principio activo. Para la evaluación de estos sistemas, primero se realizaron pruebas reológicas de los excipientes de las materias primas con el fin de determinar qué proceso de elaboración será llevado a cabo para mejorar el tamaño de partícula, la densidad y el flujo. Posteriormente se obtuvieron tres diseños que se elaboraron mediante el método de granulación por vía húmeda, de los cuales solo el diseño tres fue apto para realizar pruebas reológicas del granulado, evaluación farmacotécnica, y su evaluación de flotación.

### 33. Resumen de Referencias

1. Harreiter, J., & Roden, M. (2019). Diabetes mellitus—Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019). *Wiener Klinische Wochenschrift*, 131, 6–15.  
<https://doi.org/10.1007/s00508-019-1450-4>
2. Isabel, I., Aguilera, D. V., Betancourt, M. O., Rodríguez, L. A., Betzabel, S., Gallardo, R., Alejandra, M., Guifarro, R., & Mar, D. (2019). Metformina: Uso clínico y actualización. 87(1).
3. Mesc, T. G. K. (2007). *Clay and Clay Minerals* (Issue October).
4. Secretaría de salud. (2014). FEUM vol I (Vol. 1).
5. Thakur, G., Singh, A., & Singh, I. (2016). Chitosan-montmorillonite polymer composites: Formulation and evaluation of sustained release tablets of aceclofenac. *Scientia Pharmaceutica*, 84(4), 603–617. <https://doi.org/10.3390/scipharm84040603>
6. Vila-Jato, J. L. (2001). *TECNOLOGIA FARMACÉUTICA Volumen II : Formas Farmacéuticas* (1st ed.).

---

Dra. Perla García Guzmán  
No. Económico: 44171

---

M.C. Leticia Ortega Almanza  
No. Económico: 35538