

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

PROYECTO DE SERVICIO SOCIAL
PERTENECIENTE AL PROYECTO GENÉRICO

Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos

ETAPA

Diseño y desarrollo de formas farmacéuticas

Título: *“Elaboración del coprocesado de Metformina-Polividona (85:08) en lecho fluido y su posterior uso en la elaboración de tabletas por compresión directa”*

 **Asesora:** Dra. Luz María Melgoza Contreras

Asesor: QFB. Humberto Maximino González Bárcena

Alumna: *Mendoza Hernández Andrea Jocelyn*

Matrícula: 2192051300

Lugar de realización:

Laboratorio de Farmacotécnia edificio N (UIDIS)

Universidad Autónoma Metropolitana

Unidad Xochimilco

Fecha de inicio: 28/02/2023 **Fecha de término:** 27/09/2024

Índice

I. Introducción:.....	3
II. Planteamiento del problema y justificación:	3
III. Objetivos	4
3.1. Objetivo General.....	4
3.2. Objetivos específicos.....	4
IV. Antecedentes.....	4
V. Materiales y Metodología	7
5.1. Elaboración del coprocesado de Metformina-Polividona 85:08 en lecho fluido y evaluación de este utilizando la metodología SeDeM.....	9
5.2. Fabricación de comprimidos de Metformina utilizando el coprocesado de Metformina-Polividona (85:08) en una formulación farmacéutica	11
5.3. Pruebas farmacopeicas y no farmacopeicas de control de calidad en comprimidos de Metformina.	12
VI. Resultados y discusión.....	13
6.1. Elaboración del coprocesado de Metformina-Polividona 85:08 en lecho fluido y evaluación de este utilizando la metodología SeDeM	13
6.2. Pruebas farmacopeicas y no farmacopeicas de control de calidad en comprimidos de Metformina.	19
VII. Conclusiones	25
VIII. Referencias	26

I. Introducción:

La diabetes *mellitus* de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud es catalogada como una enfermedad crónica, presentada cuando el páncreas no secreta suficiente insulina o el organismo no la utiliza eficazmente. En 2019 se reportaron 1,5 millones de defunciones por esta enfermedad donde el 95% fue por diabetes tipo 2 (Diabetes, 2022); uno de los medicamentos de primera línea para tratar este tipo de diabetes, es el clorhidrato de metformina (Diabetes de tipo 2, 2022). Por lo tanto, es necesario obtener nuevas materias primas donde exista una mejora en las propiedades físicas, mecánicas y/o químicas como, por ejemplo, la elaboración de coprocesados (Villafuerte, 2011). Con el fin de obtener una nueva formulación para el tratamiento de diabetes *mellitus* tipo 2 el presente trabajo se enfocará en la elaboración y evaluación de un coprocesado de Metformina-Polividona en una proporción 85:08 utilizando un granulador de lecho fluido; así como la fabricación de tabletas de Metformina 500 y 850 mg por compresión directa y su control de calidad de acuerdo con la 13° edición de la FEUM.

II. Planteamiento del problema y justificación:

La Organización Mundial de la Salud reporta que la diabetes *mellitus* tipo 2 se encuentra en un 95% de las personas que padecen diabetes, presenta una sintomatología menos marcada lo que hace que su diagnóstico sea tardío y por ende se tengan complicaciones a la salud. El medicamento más prescrito para este tipo de diabetes es el clorhidrato de metformina que se usa para reducir la cantidad de glucosa producida por el hígado. En la actualidad la metformina se encuentra dentro del listado de la OMS de fármacos esenciales, por ello es necesario buscar nuevas formulaciones de tabletas para llevar a cabo en la industria farmacéutica como es el caso de los excipientes con funcionalidad añadida o aumentada. Por tanto, con el fin de obtener una nueva formulación para el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2 el presente trabajo de la licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco propone elaborar y evaluar el desempeño del coprocesado de Metformina-Polividona (85:08) mediante la elaboración de tabletas por compresión directa y su posterior control de calidad de acuerdo con documentación oficial y no oficial como la 13° edición de la FEUM y el estudio del sistema experto del diseño de medicamentos también conocido como metodología SeDeM para así encontrar una mejora en la eficacia y tiempo de producción, así como reducir el costo de fabricación del mismo.

III. Objetivos

3.1 Objetivo General

Elaborar y evaluar el desempeño del coprocesado de Metformina-Polividona en una proporción 85:08, así como fabricar por compresión directa y evaluar tabletas de 500mg de metformina con el coprocesado

3.2 Objetivos específicos

- Elaborar el coprocesado de Metformina-Polividona en una proporción 85:08 respectivamente, empleando el granulador de lecho fluido.
- Evaluar la reología del coprocesado de Metformina-Polividona.
- Fabricar tabletas y capletas de Metformina de 500 y 1000 mg respectivamente, utilizando el coprocesado de Metformina-Polividona (85:08) en una formulación farmacéutica.
- Realizar las pruebas de control de calidad de las tabletas y capletas de Metformina 500 y 1000 mg/tab respectivamente de acuerdo con la FEUM 13va ed.

IV Antecedentes

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) la diabetes *mellitus* es catalogada como una enfermedad crónica, presentada cuando el páncreas no secreta suficiente insulina o el organismo no la utiliza eficazmente; la insulina es una hormona que regula la concentración de glucosa o azúcar en la sangre. La alta exposición por tiempo prolongado de glucosa en sangre puede conducir a derrames cerebrales, enfermedades cardíacas, daños graves en los riñones, ojos y nervios. En 2019, esta afección fue la causa directa de 1,5 millones de defunciones, donde un 48% se presentó en personas menores a 70 años (*Diabetes*, 2022).

Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) reportan que los valores de azúcar en la sangre en ayunas que van de 99 mg/dl o menos son normales, mientras que de 100 a 125 mg/dl indican prediabetes y de 126 mg/dl o mayores indican diabetes. La prediabetes es una afección grave en la que los niveles de azúcar en la sangre son más altos que lo normal, pero todavía no han llegado a niveles lo suficientemente altos para que se diagnostique algún tipo de diabetes, principalmente la tipo 2 (*La prediabetes*, 2022) no se requiere un tratamiento

farmacéutico para tratar la prediabetes, con una dieta adecuada, actividad física y cambios en el estilo de vida del paciente se puede ayudar a regresar a la normalidad los niveles de glucosa sanguínea. (*Prediabetes - Síntomas y causas - Mayo Clinic, 2022*).

Acorde a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) existen 3 tipos de diabetes, la diabetes gestacional que puede ocurrir durante el embarazo y se diagnostica mediante pruebas de detección prenatales; la diabetes tipo 1 caracterizada por una producción deficiente de insulina, se desconocen las causas y los medios para prevenirla; y la diabetes tipo 2, resultado de un ineficaz uso de la insulina producida por el organismo, presente en más del 95% de las personas adultas con diabetes, con sintomatología menos marcada lo que hace que su diagnóstico sea tardío y por ende se tengan complicaciones a la salud. (*Diabetes, 2019*). Por lo general este tipo de diabetes se diagnostica mediante una prueba de hemoglobina glicosilada (HbA1c) que indica el nivel promedio de glucosa en la sangre en los últimos dos o tres meses, cuyos parámetros menores del 5.7% son considerados resultados normales, de entre 5.7 a 6.4% se diagnostica como prediabetes y del 6.5% en adelante se considera diabetes. Al tener un diagnóstico positivo a diabetes tipo 2 se inicia con un tratamiento que incluye una alimentación saludable, hacer ejercicio, y el control regular del nivel de glucosa en sangre y medicamentos de primera línea para tratar la diabetes tipo 2, el más común es el clorhidrato de metformina. (*Diabetes de tipo 2, 2022*).

El nombre IUPAC que recibe el Clorhidrato de Metformina es 3-(diaminometiliden)- 1,1-dimetilguanidina, su fórmula condensada es $C_4H_{11}N_5$, peso molecular de 129.16g/mol, con un punto de fusión de entre 223 a 226°C, coeficiente de partición n-octanol/agua (log P) de -0.5, un pKa de 12.4 y posee solubilidad alta en agua, ligeramente soluble en alcohol y prácticamente insoluble en acetona y cloruro de metileno.

La Asociación Española de Pediatría la define a la metformina como un agente anti hiperglucemiante de la familia de las biguanidas, derivado de la guanidina; se usa para reducir la cantidad de glucosa producida por el hígado, disminuir la cantidad de glucosa que absorbe el organismo e incrementa el efecto de la insulina en el organismo. (*Metformina / Asociación Española de Pediatría, 2018*). De acuerdo con la Universidad de Illinois la metformina es un medicamento que requiere de receta médica para su venta y su presentación farmacéutica en su formulación líquida es de 500 mg/mL y en tabletas orales de 500, 750, 850 o 1000 mg (Aguilera, 2019). Por otra parte, según una revisión bibliográfica narrativa de 2019 sobre la

metformina su uso clínico, el mecanismo de acción no está documentado, se conoce que gracias a la producción hepática de glucosa por inhibición de la gluconeogénesis y de glucogenólisis, se aumenta la captación de glucosa a nivel muscular y se disminuye la absorción de glucosa a nivel del tracto gastrointestinal. No hay indicios que la metformina se metabolice, su absorción principalmente ocurre en el intestino delgado a través de los receptores de monoaminas de la membrana plasmática las cuales se excretan un 90% sin modificación por el riñón mediante filtración y transporte activo de Receptores Orgánicos de Cationes; el clorhidrato de metformina no se acumula en el organismo por lo que es improbable que aparezcan concentraciones plasmáticas excesivas en presencia de una función renal normal (Aguilera, 2019).

Aunque en la actualidad la metformina se ha considerado uno de los medicamentos más prescritos para tratar la diabetes tipo 2 gracias a su mejor tolerabilidad y menor incidencia de acidosis láctica llegando a estar en el listado de la OMS de fármacos esenciales, tiene ciertas contraindicaciones de uso como son enfermedades renal, hepáticas; insuficiencia cardiaca o respiratoria, infecciones severas, consumo de alcohol, antecedentes de acidosis láctica y uso de medios de contraste; con efectos colaterales como síntomas gastrointestinales, sabor metálico, alteración en la absorción de vitamina B12 y ácido fólico. Por ello se debe llevar un estricto control médico para la dosis adecuada, lo recomendado es incrementar la dosis lentamente, tener un control por monitor de glucosa y una dosis máxima de 2550 a 3000 mg diarios. (*SciELO - Scientific Electronic Library Online*, 2020). Debido a la alta prescripción de clorhidrato de metformina para tratar la diabetes tipo 2 es necesario buscar nuevas formulaciones de tabletas para llevar a cabo en la industria farmacéutica que mejoren la eficacia y el tiempo de producción, así como reducir el costo de fabricación y de venta de los medicamentos; un ejemplo para nuevas formulaciones de tabletas es el uso de excipientes con funcionalidad añadida o aumentada.

Las tabletas se pueden elaborar por tres vías: húmeda, seca y compresión directa; el proceso más usado en la industria farmacéutica es la vía húmeda ya que permite la manipulación de sustancias que no son adecuadas para compresión directa, sin embargo este método presenta como inconveniente muchas etapas materiales; por otro lado la vía seca se emplea cuando los fármacos son sensibles al proceso de secado y empleo de solventes; mientras que de acuerdo con Superior Supplement Manufacturing (SSMFG) la compresión directa es una forma sencilla

y rápida para fabricar comprimidos, sin embargo requiere de una cuidadosa selección de los ingredientes para garantizar la buena calidad de los comprimidos. Algunas desventajas de la compresión directa son la presencia elevada de producción de polvo y cargas electrostáticas, así como materias primas costosas; por el contrario, las ventajas son la reducción del tiempo de producción, la mejora en la estabilidad del producto y la disminución en la diferencia del tamaño de partícula, por lo tanto, se tiene una mayor velocidad de liberación del fármaco por el aumento en el área superficial (Calvo, et al., 2015). Así bien es importante implementar de manera más constante en la industria farmacéutica el uso de la vía de compresión directa para la elaboración de tabletas, para esto es necesario indagar en excipientes que sean aptos para ello. De acuerdo con Villafuerte Robles de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional de México los excipientes con funcionalidad añadida o aumentada se refiere al procesamiento de los excipientes originales que se han procesado o coprocesado para mejorar o aumentar sus propiedades o para dar nuevas funcionalidades a excipientes que no las tenían. El coprocesamiento es un método utilizable sin la necesidad de pruebas toxicológicas rigurosas como la de excipientes completamente nuevos. De acuerdo al comité de expertos de monografías de excipientes 2 de la USP estos coprocesados se dan por la combinación de dos o más excipientes ya existentes a través de un procesamiento adecuado, así en comparación a una mezcla simple, existe una mejora en sus propiedades físicas, mecánicas y/o químicas, para ayudar a resolver problemas de la formulación de tabletas tales como la fluidez de los polvos, compresibilidad y compactibilidad, higroscopicidad, palatabilidad, disolución, desintegración, adhesión y generación de polvo (Villafuerte, 2011).

El grupo alemán DVA, proveedores de materias primas, mencionan que, en el caso de las formas farmacéuticas sólidas, la formulación tiene que facilitar la fabricación de los productos a distintas escalas de producción y crear productos que sean estables química y físicamente. (*Excipientes farmacéuticos para el diseño de productos sólidos. Parte II – DVA, 2021*). Kollitab® DC 87 L desarrollado por BASF y lanzado en México en mayo de 2022 es un claro ejemplo de formulaciones innovadoras con excipientes coprocesados que tienen las funcionalidades necesarias para la producción de tabletas por compresión directa, ya que el está compuesto únicamente por diluyente, desintegrante, aglutinante y lubricante. “Esta solución promete resolver los retos de la compresión directa de los principios activos farmacéuticos (API), al tiempo que garantiza la fluidez, compresibilidad, desintegración y lubricación, requisitos para la calidad de los comprimidos” (BASF, 2022).

V Materiales y Metodología

Las materias primas y equipos utilizadas se observan en la tabla 1 mientras que los equipos empleados se muestran en la tabla 2

Tabla 1. Materia prima utilizada para el coprocesado de Metformina-Polividona 85:08.

Materia prima	Procedencia
Clorhidrato de Metformina	Laboratorio de Farmacotécnia, UAM Xochimilco, Lote MT00160112
PVP k30	Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
Celulosa pH101	FMC Biopolymer, lote P106817006
Avicel pH 102	FMC Biopolymer, lote P207818346
Aerosil 200	Laboratorio de Farmacotécnia, UAM Xochimilco
Estearato de magnesio	Laboratorio de Farmacotécnia, UAM Xochimilco

Tabla 2. Equipo utilizado para el coprocesado de Metformina-Polividona 85:08.

Equipo
Parrilla de calentamiento Barnstead Thermolyne modelo SP131325
Tamizador electromagnético Retsch AS 200
Balanza analítica OHAUS Scout-Pro
Lecho fluido AEROMATIC-FIELDER-AG
Tableteadora rotativa Riva Piccola B10
Friabilizador TEMSA JTR-04
Durómetro ERWEKA
Disolutor Hanson Research 72 RL
Espectrofotómetro Varían 50 Bio
Vernier digital

5.1 Elaboración del coprocesado de Metformina-Polividona 85:08 en lecho fluido y su evaluación utilizando la metodología SeDeM

Se realizaron 4 lotes de coprocesado de Metformina-Polividona 85:08 cuyas cantidades utilizadas se encuentran en la tabla 3. A continuación, para todos los lotes se midieron 135 mL de agua destilada y se agregó el PVP correspondiente y se colocó en agitación hasta disolver.

Se realizó un tamizado en cascada del clorhidrato de metformina con el Avicel pH 101 y añadió al lecho fluido con una temperatura de 70°C.

Tabla 3. Lotes de coprocesado de Metformina-Polividona 85:08.

Lote	Clorhidrato de metformina (g)	Polividona (PVP) (g)	Celulosa microcristalina (g)
1	85.0119	8.0237	7.0010
2	85.042	8.0089	7.0081
3	85.00	8.0000	7.0000
4	49.13	4.6245	4.0423

5.1.1. Caracterización reológica.

5.1.1.1. Densidad aparente, densidad compactada, índice de esponjosidad (Ie), índice de Carr (Ic) e índice de Hausner (IH)

La primera prueba realizada a cada lote de coprocesado de Metformina-Polividona 85:08 fue la densidad aparente (D_a) donde se colocó el coprocesado previamente pesado en probetas de 250 mL anotando el volumen correspondiente. Posteriormente se realizó la densidad compactada (D_c), con el mismo polvo utilizado en la densidad aparente y sin retirar de la probeta se colocaron dos trapos debajo de la probeta, con una mano se sostuvo la probeta y con la otra se tapó la boquilla, a continuación, se golpeó contra la mesa un total de 250 veces con intervalos de 100, 200 y 250 golpes, observando el volumen por cada intervalo y se calcularon con sus respectivas fórmulas los índices de: Esponjosidad ($I_e = D_c - D_a / D_c * D_a$), Carr ($I_c = (D_c - D_a / D_c) * 100$) y Hausner ($I_H = D_c / D_a$).

5.1.1.2. Ángulo de reposo y Velocidad de flujo

El coprocesado previamente pesado se colocó en un embudo tapado e instalado en un soporte de manera vertical a 15 cm de distancia de la mesa con una hoja milimétrica debajo, posterior a esto se desatapó el embudo y se midió la altura, el diámetro y el tiempo de deslizamiento del polvo experimental en la hoja milimétrica.

5.1.1.3. Humedad Relativa

Para la prueba de humedad relativa se utilizó un analizador electrónico de humedad DSH-50-10 a 86°C por 5 minutos y se anotaron los resultados.

5.1.1.4. Higroscopicidad %

La prueba de higroscopicidad (%H) se realizó usando una solución saturada de NaCl con 55.2 g de NaCl en 150 mL de agua; se pesaron y añadieron las cajas Petri al humectar, con ambiente del 76% de humedad relativa y temperatura de 22°C durante 24 horas; se registró la humedad absorbida.

5.2 Fabricación de comprimidos de Metformina utilizando el coprocesado de Metformina-Polividona (85:08) en una formulación farmacéutica

Los cuatro lotes elaborados previamente del coprocesado de Metformina-Polividona se mezclaron y a partir de esta mezcla se elaboraron tabletas y capletas de acuerdo con las formulaciones descritas en la tabla 4.

Tabla 4. Formulación de coprocesado de Metformina-Polividona 85:08.

Tabletas Metformina 500 mg			
	Peso teórico (mg)	%	Peso real (mg)
MPVP8508	588	90.96	72.37
Avicel pH 102	52.25	8.03	6.43
Aerosil 200	3.25	0.5	0.4
StMg	6.5	1	0.8
Capletas Metformina 1000 mg			
	Peso teórico (mg)	%	Peso real (mg)
MPVP8508	1000	99.009	99.01
Avicel pH 102	0	0	0
Aerosil 200	5	0.495	0.496
StMg	5	0.495	0.494

Se realizó el procedimiento de desarmado, limpieza y armado de la tableteadora rotativa con punzones cóncavos de 13 mm y punzones capleta de 18.9 x 10 mm. A continuación, se colocó el polvo previamente mezclado en el mezclador de pantalón por 4 minutos, se ajustó la velocidad de rotación del equipo, así como la presión hasta obtener tableta de 500 mg y capleta de 1 g de metformina con una dureza mínima de 12.87 kp y 14.99 kp respectivamente.

5.3 Pruebas farmacopeicas y no farmacopeicas de control de calidad en comprimidos de Metformina.

5.3.1 Pruebas no farmacopeicas

A ambos lotes de comprimidos se les realizaron pruebas organolépticas para determinar uniformidad en apariencia, color y tamaño; diámetro y espesor a 10 comprimidos con un vernier digital.

5.3.2. Pruebas farmacopeicas

5.3.2.1. Friabilidad

Esta prueba se realizó con 10 unidades de comprimidos respectivamente, se incorporaron a un Friabilizador a una velocidad de 25 rpm \pm 1 en un periodo de tiempo de 4 minutos para reportar el porcentaje de pérdida de peso de las tabletas, de acuerdo con la FEUM MGA 1041

5.3.2.2. Resistencia a la Ruptura

En esta prueba se ocupó un durómetro Erweka tbh 220 utilizando 10 comprimidos. Con los datos obtenidos de dureza se calculó la desviación estándar y el coeficiente de variación para reportar la resistencia a la fractura de las tabletas de acuerdo con la FEUM MGA 1051

5.3.2.3. Variación de peso

Se utilizaron 10 comprimidos de cada lote y se verificó que su peso se mantuviera entre el \pm 5% sobre el promedio.

5.3.2.4. Perfil de Disolución

En el ensayo de disolución se utilizó fosfato monobásico de potasio al 0,68 % con hidróxido de sodio 1 N a pH 6,8, a $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y 50 rpm, tomando alícuotas de 2 mL en los tiempos de 10, 15, 20, 30 y 45 min reponiendo el volumen retirado, para después tomar alícuotas de 0.2 mL y aforar a 10 mL para leer en el espectrofotómetro de UV a 233 nm para identificar el porcentaje máximo de liberación; con los datos de los perfiles se calculó el Tiempo Medio de Disolución (TMD), donde se realizó la sumatoria del tiempo medio del intervalo de tiempo (T_i) y la cantidad de principio activo disuelto en cada intervalo de T_i (ΔQ_i) entre la concentración final.

5.3.2.5. Valoración

Finalmente se realizó la prueba de valoración a partir de 10 tabletas y 10 capletas; promediando el peso y adicionando a un matraz aforado de 100 mL lo equivalente a 100 mg de metformina, se realizaron dos aforos con alícuotas de 10 mL y se leyeron en el espectrofotómetro de UV 3 muestras a 233 nm.

VI Resultados y discusión

6.1 Elaboración del coprocesado de Metformina-Polividona 85:08 en lecho fluido y su evaluación utilizando la metodología SeDeM

El tamaño de partícula (Tabla 5) obtenidos en cada lote del coprocesado de Metformina-Polividona 85:08 se encuentran en un parámetro de entre 200 a 270 μm , con una forma esférica lo que justifica el criterio adecuado en el ángulo de reposo y la velocidad de deslizamiento constante entre lotes.

6.1.1. Caracterización reológica

6.1.1.1. Densidad aparente, densidad compactada, índice de esponjosidad (Ie), índice de Carr (Ic) e índice de Hausner (IH)

Los valores de cada lote por triplicado obtenidos en la densidad aparente y compactada se muestran en la tabla 6. En ambos casos en la tabla 7 se observa que los 4 lotes del coprocesado de Metformina-Polividona 85:08 muestran, en su mayoría, índices de Carr y Hausner con criterios buenos y aceptables de acuerdo con la FEUM MGA 1031, lo cual indica que la fluidez de dicho coprocesado es la necesaria para realizar los comprimidos por compresión directa.

Tabla 6. Resultados de densidad aparente de cada lote de coprocesado de Metformina-Polividona 85:08

Densidad aparente (Da)					
Lote	Repetición	Masa (g)	Volumen (mL)	Densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)
1	1	88	170	0.518	0.629
	2		168	0.524	0.69
	3		162	0.543	0.706
2	1	91.8	172	0.534	0.729
	2		170	0.54	0.748
	3		166	0.553	0.756
3	1	89.5	176	0.509	0.668
	2		176	0.509	0.675
	3		174	0.514	0.684
4	1	48.5	124	0.391	0.460
	2		120	0.404	0.464
	3		118	0.411	0.484

Tabla 7. Índice de Esponjosidad, índice de Carr, Índice de Hausner de los 4 lotes des coprocesado de Metformina-Polividona 85:08

Lote	Indice de esponjosidad	Indie de Carr		Indice de Hausner	
	le	IC	criterio	IH	criterio
1	0.318	16.471	Bueno	1.197	Aceptable
	0.341	17.647	Bueno	1.214	Aceptable
	0.364	18.824	Aceptable	1.232	Aceptable
	0.428	22.443	Aceptable	1.289	Aceptable
	0.474	24.829	Aceptable	1.33	Aceptable
	0.474	24.829	Aceptable	1.33	Aceptable
	0.378	20.536	Aceptable	1.258	Aceptable
	0.424	23.019	Aceptable	1.299	Aceptable
	0.469	25.503	Aceptable	1.342	Aceptable
2	0.479	25.581	Aceptable	1.344	Aceptable
	0.501	26.744	Pobre	1.365	Pobre
	0.523	27.907	Pobre	1.387	Pobre
	0.5	26.979	Pobre	1.369	Pobre
	0.521	28.157	Pobre	1.392	Pobre
	0.521	28.157	Pobre	1.392	Pobre
	0.456	25.22	Aceptable	1.337	Aceptable
	0.5	27.632	Pobre	1.382	Pobre
	0.5	27.632	Pobre	1.382	Pobre
3	0.0023	22.727	Aceptable	1.294	Aceptable
	0.0024	23.864	Aceptable	1.313	Aceptable
	0.0025	25	Aceptable	1.333	Aceptable
	0.0024	23.864	Aceptable	1.313	Aceptable
	0.0025	25	Aceptable	1.333	Aceptable
	0.0025	25	Aceptable	1.333	Aceptable
	0.0024	24.053	Aceptable	1.317	Aceptable
	0.0025	25.204	Aceptable	1.337	Aceptable
	0.0025	25.204	Aceptable	1.337	Aceptable
4	0.0015	14.516	Buenas	1.17	Buenas
	0.0015	14.516	Buenas	1.17	Buenas
	0.0016	16.129	Buenas	1.192	Aceptable
	0.0008	8.333	Excelente	1.091	Aceptable
	0.0013	13.333	Buenas	1.154	Buenas
	0.0017	16.667	Buenas	1.2	Aceptable
	0.0014	14.003	Buenas	1.163	Buenas
	0.0016	15.689	Buenas	1.186	Buenas
	0.0016	15.689	Buenas	1.186	Buenas

6.1.1.2. Ángulo de reposo y Velocidad de flujo

Los resultados por triplicado de ángulo de reposo (Tabla 8) y velocidad de deslizamiento (Tabla 9) en los cuatro lotes del coprocesado de Metformina-Polividona 85:08 muestran datos constantes, indicando así que el coprocesado consta de una fricción entre partículas individuales con criterios adecuados de acuerdo con la FEUM MGA 1061 para una compresión directa.

Tabla 8. Ángulo de reposo de cada lote de coprocesado de Metformina-Polividona 85:08

Ángulo de reposo					
Lote	Repetición	Altura (mm)	Diámetro (mm)	Ángulo de reposo	Criterio
1	1	44.59	123.7	35.789	Bueno
	2	41.91	121.52	34.596	Bueno
	3	48.56	123.38	38.208	Adecuado
2	1	48.53	124.48	37.944	Adecuado
	2	46.1	123.43	36.759	Adecuado
	3	49.92	124.42	38.745	Adecuado
3	1	47.19	124.91	37.074	Adecuado
	2	45.34	121.01	36.846	Adecuado
	3	46.1	124.57	36.507	Adecuado
4	1	27.9	110.58	26.776	Buenas
	2	28.01	110.8	26.821	Buenas
	3	28.75	108.62	27.895	Buenas

Tabla 9. Velocidad de deslizamiento (g/s) de los 4 lotes del coprocesado de Metformina-Polividona 85:08

Velocidad de deslizamiento (g/s)				
Lote	Repetición	Masa (g)	Tiempo(s)	Velocidad de deslizamiento
1	1	87.5	4.81	18.191
	2		8.27	10.58
	3		5.06	17.292
2	1	91.7	8.14	11.265
	2		6.05	15.157
	3		9.13	10.044
3	1	89.4	7.07	12.645
	2		6.83	13.089
	3		5.06	17.668
4	1	89.7	7.09	12.652
	2		6.17	14.538
	3		5.03	17.833

6.1.1.3. Higroscopicidad % y Humedad relativa

La higroscopicidad del coprocesado de Metformina-Polividona 85:08 (Tabla 10) es constante en un 2% de humedad absorbida al mantenerse en condiciones de 76% de humedad relativa y temperatura de 22°C durante 24 horas, mientras que la humedad relativa (Tabla 11) del polvo colocado en el desecador electrónico de humedad DSH-50-10 a 86°C por 5 minutos no sobrepasan el 2% por lo tanto la humedad del coprocesado se considera óptima para una compresión directa.

Tabla 10. Higroscopicidad de cada lote de coprocesado de Metformina-Polividona 85:08

Higroscopicidad					
Lote	Repetición	Peso de la caja Petri	Peso caja Petri con granulado	Humedad absorbida	
1	1	31.844	32.858	32.878	2%
	2	37.15	38.156	38.175	2%
	3	39.942	40.969	40.987	2%
2	1	42.351	43.457	43.471	1%
	2	40.956	42.028	42.045	2%
	3	31.352	32.367	32.385	2%
3	1	29.045	30.048	30.067	2%
	2	40.078	41.134	41.152	2%
	3	39.191	40.237	40.251	1%
4	1	48.741	49.799	49.816	2%
	2	40.067	41.092	41.108	2%
	3	44.428	45.477	45.494	2%

Tabla 11. Humedad relativa mostrada en el desecador de cada lote de coprocesado de Metformina-Polividona 85:08

Humedad Relativa		
Lote	Gramos	%HR
1	0.53	1.89
2	0.57	1.76
3	0.54	1.86
4	0.52	1.89

6.2 Pruebas farmacopeicas y no farmacopeicas de control de calidad en comprimidos de Metformina.

6.2.1. Pruebas no farmacopeicas

Las tabletas (A) presentaron un color blanco, una forma cilíndrica y convexa, diámetro de 13 mm y altura de 3.96 mm. Las capletas (B) presentaron un color blanco brillante, forma ovalada con un promedio de tamaño de largo 19 mm, ancho 10.16 mm y altura 6.28 mm.

Las dimensiones (Tabla 12) de tabletas muestran un promedio de 5.34 mm de altura con 13.05 mm de diámetro, mientras que las capletas tienen un promedio de altura de 6.28 mm, ancho de 10.16 mm y largo de 19.11 mm. La diferencia visible entre ambos comprimidos se debe a los punzones utilizados ya que para tabletas se utilizó de 13mm y para capletas de 18.9 x 0 mm.

Tabla 12. Dimensiones en tabletas y capletas

Dimensiones						
Tableta	Altura (mm)	Diámetro	Capleta	Altura(mm)	Ancho (mm)	Largo (mm)
1	5.42	13.17	1	6.08	10.47	18.94
2	5.28	13.06	2	6.29	10.17	19.98
3	5.42	13.03	3	6.25	10.16	19.07
4	5.3	13.02	4	6.26	10.13	19.04
5	5.27	13.04	5	6.51	10.09	19.04
6	5.34	13.03	6	6.16	10.11	19.09
7	5.29	13.04	7	6.29	10.12	18.99
8	5.39	13.04	8	6.24	10.09	18.98
9	5.35	13.04	9	6.36	10.16	18.96
10	5.35	13.06	10	6.42	10.19	19.03
Promedio	5.341	13.053	Promedio	6.286	10.169	19.112

6.2.2. Pruebas farmacopeicas

6.2.2.1. Friabilidad

La prueba de friabilidad (Tabla 13) indica que la pérdida de peso en tabletas y capletas es menor al 1% así que de acuerdo con la MGA 1041 de la 13ª edición de la FEUM el parámetro es aceptado.

Tabla 13. Friabilidad de A y B

Friabilidad			
	Peso prom. Inicial (g)	Peso prom. Final (g)	Pérdida de peso
Tabletas	0.6785	0.6743	0.424%
Capletas	1.0182	1.0163	0.185%

6.2.2.2. Resistencia a la Ruptura

Los datos obtenidos en la prueba de resistencia a la ruptura (Tabla 14) demuestra que el coeficiente de variación de tabletas y capletas es igual, por lo que podemos afirmar que no existe una diferencia entre las mediciones de la dureza entre ambos comprimidos.

Tabla 14. Resistencia a la ruptura de A y B

Resistencia a la ruptura			
Tableta	Dureza (kp)	Capleta	Dureza (kp)
1	17.77	1	15.19
2	14.84	2	21
3	18.16	3	19.78
4	13.51	4	21.72
5	12.81	5	19.88
6	18.48	6	19.17
7	16.18	7	21
8	17.14	8	18.15
9	18.09	9	14.99
10	16.25	10	19.88
Promedio	16.323	Promedio	19.076
σ	1.9076	σ	2.2101
CV	12%	CV	12%

6.2.2.3. Variación de peso

La prueba de variación de peso (Tabla 15) demuestra que el promedio de tabletas y capletas se encuentran en los intervalos de peso, por lo tanto, se cumplen los parámetros establecidos en la 13° edición de la FEUM.

Tabla 15. Variación de peso de 10 tabletas y capletas

Variación de peso			
Tabletas	Peso (g)	Capletas	Peso (g)
1	0.6824	1	0.9861
2	0.6768	2	1.0379
3	0.6813	3	1.0337
4	0.6556	4	1.0384
5	0.6453	5	1.0332
6	0.6879	6	1.0116
7	0.6658	7	1.0399
8	0.6821	8	1.0277
9	0.6823	9	1.0291
10	0.6733	10	1.0322
Promedio	0.67328	Promedio	1.02698
Intervalo	0.6175 0.6825	Intervalo	0.9895 1.0905

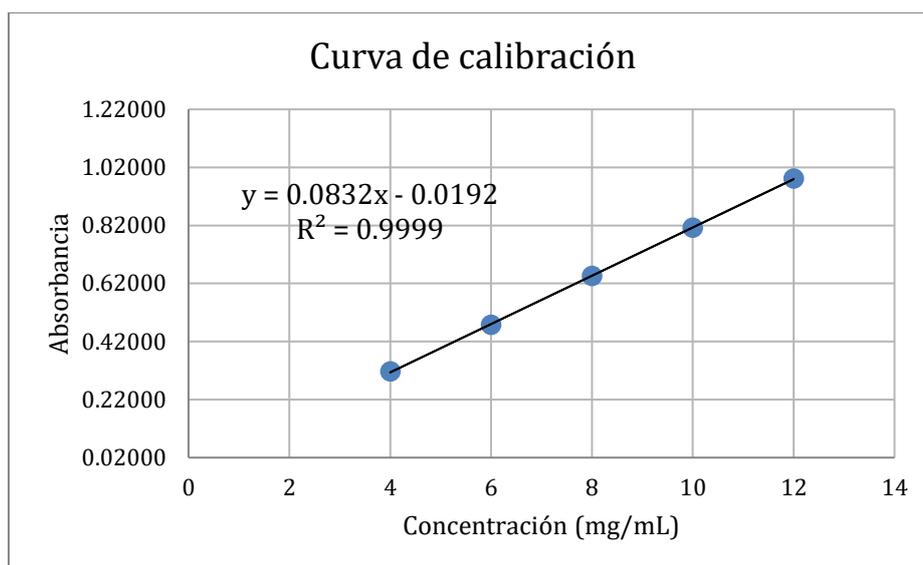
6.2.2.4. Perfil de Disolución

En la tabla 16 se muestran las absorbancias y concentraciones obtenidas para la curva de calibración a partir de una referencia de metformina de la FEUM; en el gráfico 1 se observa una linealidad con una R^2 de 0.9973.

Tabla 16. Curva de calibración a partir de referencia de metformina de la FEUM.

Curva de calibración		
	Absorbancia	Concentración (mg/mL)
1	0.31633	0.004
2	0.47787	0.006
3	0.64577	0.008
4	0.81163	0.01
5	0.98180	0.012

Gráfico 1. Curva de calibración a partir de referencia de metformina de la FEUM.



La tabla 17 muestra los porcentajes máximos de liberación de metformina en los perfiles de disolución de tabletas con un lapso de 60 minutos. Por lo que se puede observar que el porcentaje de liberación máximo sobrepasa en su mayoría el 81.11% en el tiempo establecido. Por otro lado, los porcentajes máximos de liberación de metformina en los perfiles de disolución de capletas (tabla 18) con un lapso de 60 minutos demostraron que el porcentaje de liberación máxima sobrepasa en su mayoría el 86.68% en un lapso de 60 minutos; lo cual significa que la vida media de la forma farmacéutica se alcanzará aproximadamente a los 15 minutos.

Tabla 17. Perfiles de disolución A

Resultados obtenidos en perfiles de disolución tabletas (500 mg)								
Tiempo	Vaso 1				Vaso 2			
	Absorbancia	Concentración (mg/mL)	mg Liberados	%liberado	Absorbancia	Concentración (mg/mL)	mg Liberados	%liberado
05.00 min	0.8008	0.469514027	422.5626239	84.51%	0.8021	0.470294948	423.2654532	84.65%
15.00 min	0.9060	0.532708596	479.4377365	95.89%	0.8319	0.488196071	439.3764642	87.88%
30.00 min	0.8980	0.527902925	475.1126329	95.02%	0.8421	0.494323301	444.8909713	88.98%
45.00 min	0.8942	0.525620232	473.0582087	94.61%	0.8410	0.493662522	444.2962696	88.86%
60.00 min	0.7790	0.456418574	410.7767165	82.16%	0.8312	0.487775575	438.9980177	87.80%
Tiempo	Vaso 3				Vaso 4			
	Absorbancia	Concentración (mg/mL)	mg Liberados	%liberado	Absorbancia	Concentración (mg/mL)	mg Liberados	%liberado
05.00 min	0.7929	0.464768427	418.2915841	83.66%	0.8047	0.471856791	424.6711119	84.93%
15.00 min	0.8555	0.5023728	452.1355199	90.43%	0.8532	0.50099117	450.8920526	90.18%
30.00 min	0.8606	0.505436415	454.8927735	90.98%	0.8177	0.479666006	431.6994053	86.34%
45.00 min	0.8315	0.487955788	439.160209	87.83%	0.8332	0.488976993	440.0792936	88.02%
60.00 min	0.8227	0.48266955	434.4025951	86.88%	0.8208	0.481528203	433.375383	86.68%
Tiempo	Vaso 5				Vaso 6			
	Absorbancia	Concentración (mg/mL)	mg Liberados	%liberado	Absorbancia	Concentración (mg/mL)	mg Liberados	%liberado
05.00 min	0.7693	0.450591698	405.5325284	81.11%	0.8160	0.478644801	430.7803208	86.16%
15.00 min	0.8006	0.469393885	422.4544963	84.49%	0.8516	0.500030035	450.0270319	90.01%
30.00 min	0.8178	0.479726077	431.7534691	86.35%	0.8142	0.477563525	429.8071725	85.96%
45.00 min	0.7907	0.463446867	417.1021806	83.42%	0.8018	0.470114735	423.1032618	84.62%
60.00 min	0.8176	0.479605935	431.6453415	86.33%	0.8139	0.477383312	429.6449811	85.93%

Tabla 18. Perfiles de disolución B

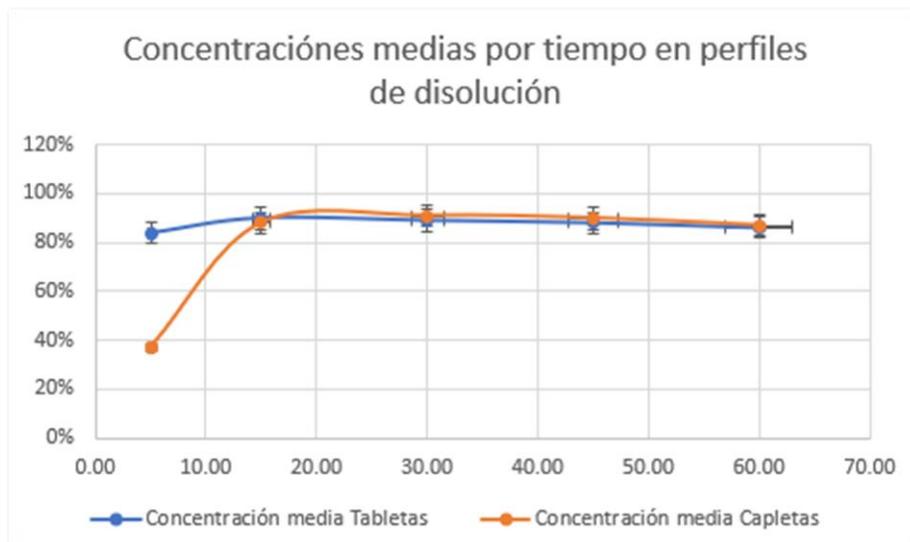
Resultados obtenidos en perfiles de disolución capletas								
Tiempo	Vaso 1				Vaso 2			
	Absorbancia	Concentración (mg/mL)	mg Liberados	%liberado	Absorbancia	Concentración (mg/mL)	mg Liberados	%liberado
05.00 min	0.8320	0.488256142	439.430528	43.94%	0.8722	0.512404637	461.1641737	46.12%
15.00 min	0.8534	1.002222623	902.0003604	90.20%	0.8779	1.031657356	928.4916201	92.85%
30.00 min	0.8397	0.985763201	887.1868805	88.72%	0.9080	1.067820028	961.0380249	96.10%
45.00 min	0.8364	0.981798522	883.61867	88.36%	0.8412	0.987565327	888.8087944	88.88%
60.00 min	0.8208	0.963056407	866.7507659	86.68%	0.8250	0.968102361	871.2921247	87.13%
Tiempo	Vaso 3				Vaso 4			
	Absorbancia	Concentración (mg/mL)	mg Liberados	%liberado	Absorbancia	Concentración (mg/mL)	mg Liberados	%liberado
05.00 min	0.4826	0.278368475	250.5316273	25.05%	0.5761	0.334534751	301.0812759	30.11%
15.00 min	0.8555	1.0047456	904.2710398	90.43%	0.7515	0.879798162	791.8183456	79.18%
30.00 min	0.8663	1.017720911	915.9488196	91.59%	0.8584	1.008229711	907.40674	90.74%
45.00 min	0.8622	1.012795098	911.5155884	91.15%	0.8498	0.997897519	898.1077672	89.81%
60.00 min	0.8193	0.96125428	865.128852	86.51%	0.8625	1.013155524	911.8399712	91.18%
Tiempo	Vaso 5				Vaso 6			
	Absorbancia	Concentración (mg/mL)	mg Liberados	%liberado	Absorbancia	Concentración (mg/mL)	mg Liberados	%liberado
05.00 min	0.6308	0.367393524	330.6541719	33.07%	0.7948	0.465909774	419.3187962	41.93%
15.00 min	0.7932	0.929897279	836.9075509	83.69%	0.8588	1.008710278	907.8392503	90.78%
30.00 min	0.8435	0.990328588	891.295729	89.13%	0.8416	0.988045894	889.2413047	88.92%
45.00 min	0.9010	1.059410104	953.4690935	95.35%	0.8167	0.958130594	862.3175347	86.23%
60.00 min	0.8202	0.962335556	866.1020004	86.61%	0.8045	0.943473298	849.1259686	84.91%

En la tabla 19 se pueden observar las concentraciones medias de tabletas y capletas; en el gráfico 2 se encuentra de manera más clara dicha diferencia.

Tabla 19. Concentraciones medias de A y B

Concentraciones medias por tiempo en perfiles de disolución		
Tiempo (minutos)	Concentración media Tablet	Concentración media Capletas
5	84%	37%
15	90%	88%
30	89%	91%
45	88%	90%
60	86%	87%

Gráfico 2. Concentraciones medias de A y B



El Tiempo medio de Disolución o TMD (tabla 20) calculado en las tabletas fue de 1.24 minutos y en las capletas de 5.63 minutos. Mientras más alto sea el TMD más lento será la velocidad de liberación y por ende de disolución, por ello podemos afirmar que las capletas tendrán una liberación y disolución más lenta que las tabletas.

Tabla 20. TMD de A y B

TMD Tablet					TMD Capleta				
	Concentración (mg/mL)	Ti(min)	ΔQ_i (mg)	$ T_i * \Delta Q_i $	Tiempo	Concentración (mg/mL)	Ti(min)	ΔQ_i (mg)	$ T_i * \Delta Q_i $
5	0.4676	2.5	0.4676	1.1690	5	0.4078	2.5	0.4078	1.0195
15	0.4989	10.0	0.0313	0.3134	15	0.9762	10.0	0.5684	5.6836
30	0.4941	22.5	-0.0048	-0.1090	30	1.0097	22.5	0.0335	0.7533
45	0.4883	37.5	-0.0058	-0.2178	45	0.9996	37.5	-0.0101	-0.3769
60	0.4776	52.5	-0.0107	-0.5635	60	0.9686	52.5	-0.0310	-1.6294
TMD				1.2399	TMD				5.6270

6.2.2.5. Valoración

Para la prueba de valoración (Tabla 21) se tomó lo equivalente a 100 mg de metformina, en tabletas se utilizaron 0.1299 g del polvo triturado, mientras que en capletas se utilizó 0.1209 g y como referencia se utilizó SRef-FEUM de Clorhidrato de Metformina, 200mg; de acuerdo con la NOM-177-SSA1-2013 el valor entre A, B y la referencia no debe diferir en más del 5% por ende la valoración de tabletas (0.3259%) y capletas (0.1090%) es aceptable

Tabla 21. Valoración de A y B.

Valoración A			
Muestra	Absorbancia	Absorbancia sol. referencia	Cálculo (mg/mL)
1	0.9046	1.116	81.05734767
2	0.9088	1.1151	81.49941709
3	0.9032	1.1147	81.0262851
Promedio			81.1943
σ			0.2647
CV			0.3259%
Valoración B			
Muestra	Absorbancia	Absorbancia sol. referencia	Cálculo (mg/mL)
1	0.8888	1.116	79.64157706
2	0.8864	1.1151	79.49062864
3	0.8861	1.1147	79.49224006
Promedio			79.5415
σ			0.0867
CV			0.1090%

VII Conclusión

El coprocesado de Metformina-Polividona (85:08) se elaboró utilizando un granulador de lecho fluido y se evaluó su reología cuyas pruebas demostraron que la formulación es óptima para la fabricación por compresión directa de tabletas y capletas de Metformina de 500 y 850 mg respectivamente. Las pruebas de control de calidad de las tabletas y capletas arrojan en su mayoría resultados aceptables o dentro de los parámetros, con una liberación máxima de 95.89% para tabletas y 96.10% para capletas en un lapso de 60 minutos. Dado que en las disoluciones se obtuvieron resultados mayores a la valoración aun siguiendo la técnica indicada, se recomienda para futuras réplicas que las muestras se mantengan en agitación, con ayuda de un agitador de ultrasonido. Por lo tanto, el coprocesado de Metformina-Polividona (85:08) demostró cumplir con los requisitos mínimos para su fabricación, optimizando tiempo y recursos, por ende, se considera apto para la comercialización de dicha formulación.

VIII Referencias

- Aguilera, I. I. D. V. (2019, 7 marzo). *Metformina: Uso clínico y actualización* | *Revista Médica Hondureña*. <https://www.camjol.info/index.php/RMH/article/view/11935>
- BASF lanza nuevo excipiente coprocesado todo en uno para la producción de comprimidos por compresión directa. (2022). <https://www.basf.com/ar/es/media/news-releases/2022/mayo/basf-lanza-nuevo-excipiente-coprocesado-todo-en-uno-para-la-prod.html>

- Calvo B, Esquisabel A, Hernández R, Igartua M. (2015). Tecnología Farmacéutica: Formas Farmacéuticas [2015/12] [eus]: Vol. TEMA 5.-Métodos de obtención de comprimidos [OpenCourseWare]. <https://ocw.ehu.eus/course/view.php?id=352>
- Diabetes de tipo 2 (2022, 19 noviembre). *Diagnóstico y tratamiento - Mayo Clinic* <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/type-2-diabetes/diagnosis-treatment/drc-20351199>
- *Diabetes*. (2019). Organización Panamericana de la Salud. Recuperado 25 de enero de 2023, de <https://www.paho.org/es/temas/diabetes#:~:text=La%20diabetes%20es%20una%20enfermedad,los%20riñones%20y%20los%20nervios>.
- *Diabetes*. (2022). Organización Mundial de la Salud. Recuperado 25 de enero de 2023, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Excipientes farmacéuticos para el diseño de productos sólidos. Parte II – DVA. (2021). <https://dva.com/mx/blog-mx/excipientes-farmaceuticos-para-el-diseno-de-productos-solidos-parte-ii/>
- La prediabetes. (2022, 2 marzo). Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/diabetes/spanish/basics/prediabetes.html>
- Prediabetes - Síntomas y causas - Mayo Clinic. (2022, 19 noviembre). <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/prediabetes/symptoms-causes/syc-20355278>
- Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 13 ed. México; 2020.
- Ssmfgad. (2023, 7 septiembre). Fabricación de tabletas // masticables, recubiertas y de liberación temporal. SSMfg. <https://www.superiorsupplementmfg.com/es/tablet-manufacturing/#:~:text=Los%20tres%20m%C3%A9todos%20m%C3%A1s%20comunes,la%20molienda%20y%20la%20mezcla>.
- *Metformina | Asociación Española de Pediatría*. (2018). <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/metformina>
- *SciELO - Scientific Electronic Library Online*. (2020). Recuperado 27 de enero de 2023, de <https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0300-90412020000300006>
- NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. (1999, 7 mayo). Diario Oficial de la Federación. Recuperado 13 de noviembre de 2023, de https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4948161&fecha=07/05/1999#gsc.tab=0
- University of Illinois. (2018a, diciembre 18). *Metmorfina, Tableta oral*. Healthline. <https://www.healthline.com/health/es/metformina>
- Villafuerte Robles, L. (2011). Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. REVISTA MEXICANA DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS, 42(1), 24-29. <https://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v42n1/v42n1a3.pdf>