

**Universidad Autónoma Metropolitana**  
**Unidad Xochimilco**

**Informe de Servicio Social**

**DISEÑO Y ELABORACIÓN DE UNA TABLETA MATRICIAL DE LIBERACIÓN  
SOSTENIDA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

**Autor:**

Herrera Martínez Javier

**Asesores:**

Faustino Vega Abraham

Miranda Calderón Jorge Esteban



## ÍNDICE

Capítulo I. Resumen.....	5
Capítulo II. Antecedentes .....	6
2.2 Formas farmacéuticas de liberación modificada .....	7
2.2.1 Clasificación de las FFLM.....	7
2.3 Formas farmacéuticas de liberación sostenida .....	8
2.4 Matrices hinchables .....	9
2.4.1 Matrices hidrofílicas .....	9
2.4.2 Mecanismo de cesión del principio activo.....	10
2.4.3 Limitaciones.....	11
2.4.4 Efectos del polímero sobre la liberación .....	12
2.5 Fabricación de tabletas.....	13
2.5.1 Granulación .....	13
2.5.2 Compactación del granulado .....	15
2.6 Ensayos control de los tabletas.....	16
2.6.1 Ensayos previos al proceso de compactación .....	17
2.6.2 Ensayos durante el proceso de compactación .....	17
2.6.3 Ensayos sobre el tableta.....	17
2.7 Uso de las tabletas de liberación modificada .....	18
2.8 Metformina .....	19

2.8.1 Características fisicoquímicas de la metformina .....	19
2.8.2 Propiedades farmacocinéticas .....	20
2.8.3 Mecanismo de acción .....	20
2.8.4 Indicaciones de uso .....	20
2.8.5 Efectos adversos .....	21
2.9 Diabetes .....	21
2.9.1 Impacto en la salud pública de la diabetes mellitus tipo 2 .....	22
2.9.2 Tratamientos disponibles en el mercado nacional .....	23
Capítulo III. Materiales y método .....	24
3.1 Materias primas.....	24
3.2 Reactivos .....	24
3.3 Método .....	24
3.4 Fórmula optimizada.....	25
3.4.1 Fabricación de las tabletas .....	26
3.4.2 Evaluación física de las tabletas .....	27
3.4.3 Preparación de la curva de calibración .....	28
3.4.4 Evaluación de la liberación del PA.....	28
Capítulo IV. Resultados.....	30
4.1 Características físicas de las tabletas .....	30
4.1.1 Inspección visual.....	30

4.1.2 Evaluación de friabilidad .....	30
4.2 Evaluación de la liberación.....	32
Capítulo V. Discusión .....	35
CAPÍTULO VI. Conclusiones.....	37

## Capítulo I. Resumen

La optimización del desarrollo farmacéutico se ha vuelto un tema de grandes avances, pues la implementación de las formas farmacéuticas convencionales no siempre es la mejor opción cuando se trata de formas farmacéuticas administradas por vía oral ya que su uso puede limitar la biodisponibilidad del PA, pues presenta diversas limitaciones relacionadas principalmente con las frecuencias de administración. Es por ello que el desarrollo de una forma farmacéutica sólida de liberación sostenida que reduzca la frecuencia de administración y mantenga las concentraciones de PA dentro de la ventana terapéutica, pueda mejorar la biodisponibilidad del PA, mejorando a su vez la eficacia del tratamiento, aumentando así la calidad de vida del paciente.

El desarrollo del presente documento se llevó a cabo mediante la implementación de un diseño experimental  $2^2$  en donde los parámetros críticos por evaluar fueron: La dureza y la viscosidad de la matriz polimérica utilizada. Con base en ello, se optimizó una formulación que generó tabletas con durezas de entre 7.94 y 10.59 kP, siendo las tabletas fabricadas con HPMC K100M las que presentaron valores más altos de dureza. En cuanto a la liberación, se pudo apreciar que la matriz monolítica fue capaz de extender la liberación observando una relación directamente proporcional entre la viscosidad del polímero y la dureza con respecto al tiempo, pues a mayor masa molecular y dureza, la liberación se extiende por más tiempo, tal fue el caso de la formulación 1 que liberó el 96 % de su contenido a las 10 horas de prueba, cumpliendo de esta manera con los criterios de aceptación, indicados por la USP para tabletas de liberación extendida, lo que permitió satisfacer los objetivos establecidos para la presente investigación.

## Capítulo II. Antecedentes

Uno de los aspectos más importantes en la vida de cualquier ser vivo, es el mantenimiento de la salud, por ello, desde hace miles de años, el uso de sustancias que interactúen con el organismo produciendo una acción beneficiosa en él, ha sido de especial interés. Conforme avanzó conocimiento sobre estas sustancias y mediante la aplicación de la ciencia y la tecnología, estas han adquirido el nombre de principio activo (PA), haciendo referencia a toda aquella sustancia, cualquiera sea su origen a la que se le atribuye una actividad apropiada para constituir la base de un medicamento, es decir, una sustancia con acción terapéutica. Más adelante, para que dicha sustancia pueda ser administrada de forma adecuada, se implementó el uso de las formas farmacéuticas que se definen, según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) como la disposición física que se les da a los fármacos y aditivos para constituir un medicamento y facilitar su dosificación y administración. Actualmente, las formas de dosificación más utilizadas son las llamadas “formas farmacéuticas convencionales” (FFC), caracterizadas por liberar el PA de manera inmediata en el lugar de absorción con la finalidad de obtener efectos más rápidos. Actualmente estas formas convencionales son las más utilizadas por las industrias farmacéuticas, sin embargo, su uso generalmente limita la biodisponibilidad en el caso de los PA administrados por vía oral, producto de la degradación por el pH estomacal y efecto de primer paso (López, 2020). De acuerdo con lo descrito por Unfried, E. (2020) presentan diversas limitaciones, tales como:

- Dificultad en el mantenimiento de una concentración plasmática en concentraciones terapéuticas

- Fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas con riesgo de toxicidad o inefectividad
- Tratamientos más costosos para los pacientes
- Incumplimiento por parte del paciente

Derivado de lo anterior, el tratamiento suele volverse inefectivo para el paciente, por ello y con el fin de mejorar la terapéutica, se ha impulsado el desarrollo de nuevos sistemas de administración de fármacos llamados: Formas farmacéuticas de liberación modificada o FFLM

## **2.2 Formas farmacéuticas de liberación modificada**

Las FFLM se diseñan de tal modo que se modifique el lugar o la velocidad con que se libera el PA para así evitar los problemas mencionados anteriormente. Presentan diversas ventajas sobre los sistemas convencionales, tales como:

- Reducir la frecuencia de administración
- Evitar las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas
- Controlar el sitio donde se liberará el PA

Cada FFLM presenta características diferentes y se suelen usar con el fin de alcanzar diversos objetivos establecidos, por ello, a continuación se describe la clasificación de estas formas novedosas

### **2.2.1 Clasificación de las FFLM**

Actualmente, no existe una armonización con respecto a las FFLM, sin embargo, el consejo de salubridad mexicano propone la siguiente clasificación:

- Liberación retardada: La formulación permite retrasar la liberación del PA que ocurre un determinado tiempo posterior a la administración, comportándose de manera similar a la liberación inmediata de las FFC iniciando así su absorción
- Liberación prolongada: Diseñada para que el PA permanezca biodisponible en un periodo de tiempo mayor posterior a su administración, así, dentro de estos sistemas podemos encontrar:
  - Liberación sostenida
  - Liberación controlada
  - Liberación repetida

El desarrollo de los sistemas de liberación prolongada se basa en la necesidad de mejorar el apego por parte del paciente al tratamiento reduciendo la frecuencia de administraciones además de disminuir los efectos adversos.

### **2.3 Formas farmacéuticas de liberación sostenida**

En estos sistemas, el PA se libera gradualmente en el tiempo a una velocidad limitada por el sistema de liberación, generalmente, a una velocidad constante con el objetivo de conseguir una velocidad de absorción también constante, lo que limita las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas del medicamento, además de disminuir el número de dosis que requiere el paciente lo que limita en gran medida la aparición de reacciones adversas y mejora el apego del paciente al tratamiento debido a que mantiene las concentraciones plasmáticas constante, contrario a las formas convencionales (Gómez, 2007)

La mayoría de los sistemas actuales de liberación extendida, hacen uso de matrices de diferentes características, dentro de las cuales encontramos a las matrices hinchables.

## **2.4 Matrices hinchables**

Estas, son sistemas monolíticos elaborados a partir de la compresión de una mezcla de polvos conformada por el polímero que regulará la liberación del PA, el PA y una mezcla de excipientes adecuados para el sistema (Sandoval, P. *et al.*, 2008).

Según sus características, pueden distinguirse 3 tipos de matrices:

1. Matrices inertes, plásticas o insolubles.
2. Matrices hidrofílicas.
3. Matrices lipídicas.

Estas matrices, son de gran interés para la industria farmacéutica y de las más utilizadas debido a la facilidad de manufactura ya que se puede utilizar la tecnología convencional de fabricación de tabletas, por ende, son fáciles de formular, de bajo coste de fabricación y de fácil escalamiento en procesos de fabricación (Maderuelo, C. 2013).

### **2.4.1 Matrices hidrofílicas**

Estas son matrices obtenidas a partir de un PA soluble y un polímero que actuará como agente gelificante. Este polímero tiene la característica de que, cuando se hidrata, se hincha formando así, una capa gelificada en el exterior del tableta que aumentará de grosor con el paso del tiempo (Costa, Arancibia & Aiache). A continuación se enlistan algunas ventajas de dichas matrices:

- La liberación no se verá influenciada por las condiciones propias del tracto gastrointestinal (TGI).
- El proceso de manufactura es simple y de bajo costo
- Existen numerosos polímeros bien conocidos por su buena tolerancia.

Algunos ejemplos de los polímeros hidrofílicos son los derivados de celulosa, derivados del ácido acrílico, almidones o polímeros naturales que actuarán como una barrera semipermeable que permitirá el paso del PA mediante el siguiente mecanismo.

#### **2.4.2 Mecanismo de cesión del principio activo**

Cuando el tableta entra en contacto con algún líquido, existirá una interacción entre el agua del medio externo y los polímeros de la formulación, de esta forma, el agua se verá embebida hacia el interior de la matriz, así, las cadenas del polímero sufren una “relajación”, pasando de su estado vítreo (estado natural) a un estado que asemeja a la goma, asimismo, el PA que se encuentre en la superficie de la tableta se liberará de manera inmediata, proveyendo así, una dosis de carga inicial (Sandoval *et al*, 2008).

Producto de la relajación del polímero se forma una capa de gel a través de la cual, difundirán moléculas de agua hacia el interior del tableta que entrará en contacto con el PA ubicado al interior de la matriz, diluyendo el PA para difundirlo hacia el exterior de la tableta, impulsada principalmente por el gradiente de concentración o presión osmótica (Sandoval *et al*, 2008).

En todos los procesos involucrados con la liberación del PA, se ven involucrados factores relacionados con el mismo fármaco, con la naturaleza y composición del polímero e incluso con el proceso de fabricación, por ello, existen algunas

consideraciones a tomar en cuenta ya que no todos los PA son aptos para estos sistemas.

### **2.4.3 Limitaciones**

Para poder desarrollar una matriz hidrofílica eficaz, es necesario que el PA a incorporar cumpla con ciertos requerimientos. Nagori *et al* (2018) los resumen de la siguiente manera:

- **Tamaño molecular:** Este está relacionado con la difusividad ya que, aquellos PA con tamaños de entre 100 y 400 Da presentan una velocidad de difusión más alta que aquellos cuyo tamaño es mayor a 500 Da.
- **Coeficiente de partición:** Aquellos PA cuyo coeficiente es muy grande o muy pequeño, no suelen ser aptos para estos sistemas, así, el valor aceptable se encuentra entre 1 y 3.
- **Ionización:** Aquellos fármacos que tiendan a ionizarse gracias al pH presente en el lugar de absorción, no son aptos debido a que la ionización de estos disminuye la velocidad de absorción.
- **Estabilidad del PA:** Cuando estas se degradan a causa del pH o por acción de enzimas, no suelen ser aptos para estas formulaciones.
- **Solubilidad:** Aquellos PA con baja solubilidad no suelen ser aptos para los sistemas de liberación prolongada.

Aunque dentro de los factores que condicionan la velocidad de liberación se encuentran los relacionados con el PA, el polímero a utilizar desempeña un papel muy importante en la velocidad de liberación, por ello, se deben tener en cuenta sus características para formular una matriz hidrofílica eficaz

#### **2.4.4 Efectos del polímero sobre la liberación**

Dentro de los factores más importantes para la liberación del PA a partir de la matriz, se encuentran aquellos inherentes al polímero utilizado, Maderuelo (2013) indica que, el peso molecular es un factor crítico, debido a que está relacionado con el grado de hinchamiento que presentará al contacto con el agua, es decir, a mayor peso molecular, mayor será el grado de hinchamiento de este. Asimismo, indica que la velocidad de liberación del fármaco se encuentra influenciada por la consistencia que tomará el polímero una vez hidratado, de esta manera, la velocidad de hidratación de este es vital y esta dependerá del grado de saturación del polímero y la naturaleza de sus sustituyentes debido a que modificará la porosidad y tortuosidad de la matriz, regulando así la salida del PA.

La correcta elección de los componentes de la matriz es vital para obtener una tableta de calidad, por ello, la elección del método de fabricación es crítico. Anteriormente, se mencionó que estos sistemas son ampliamente usados gracias a que se fabrican haciendo uso de los métodos convencionales de fabricación de tabletas; a continuación se describen los métodos más utilizados para la obtención de estas.

## **2.5 Fabricación de tabletas**

Las tabletas, son formas farmacéuticas de dosificación unitaria definidas por la FEUM como una forma sólida que contiene el o los fármacos y aditivos obtenidas por compactación, de forma y tamaño variable. Generalmente, los tabletas están destinados a la administración por vía oral para poder ser absorbidos en el TGI y en el caso del sistema hidrofílico, para hidratarse y liberar el PA.

Los procesos para la obtención de los tabletas se pueden clasificar según el método de obtención, Vila (2001) describe los siguientes:

- Compactación de un granulado
  - Granulación húmeda
  - Granulación seca
- Compactación directa

Se sabe que solo un pequeño número de sustancias son candidatas para la compactación directa, por ello, se han ideado diferentes alternativas para evitar la compactación directa siendo la granulación una de ellas.

### **2.5.1 Granulación**

La granulación es un proceso por el cual los sólidos pulverulentos se unen en agregados que adquieren el nombre de “gránulos”. Esta se realiza con el fin de mejorar las características de los sólidos pulverulentos, tales como sus propiedades reológicas con el fin de mejorar procesos como la compactación ya que este proceso mejora las características de compresibilidad del sólido, vuelve más manejable al polvo y mejora el proceso de mezclado (Lozano, 2012).

Un granulado se puede fabricar, esencialmente de dos formas diferenciadas principalmente por el uso de un aglutinante para formar los gránulos, de esta manera se tienen dos formas de prepararlos que se describen a continuación

#### **2.5.1.1 Granulación por vía húmeda**

La granulación por vía húmeda es la más utilizada en el ámbito farmacéutico, debido a la calidad de los gránulos finales, sin embargo, su uso suele ser complejo ya que requiere de equipo especializado y costoso, además de ser una técnica larga y con muchos pasos.

El proceso comienza con un mezclado del sólido pulverulento para evitar la coalescencia de las partículas, posteriormente se incorpora el aglutinante que no debe sobrepasar el 10% de la masa total del sólido y se procede a realizar la mezcla del aglutinante más el sólido. A continuación, esta mezcla se pasará a un granulador que posee una malla a través de la cual se hará pasar la mezcla humectada con ayuda de una paletas montadas en un eje oscilatorio, esta mezcla será recogida con ayuda de bandejas para finalmente someter a la mezcla a un proceso de desecación para eliminar la humedad excesiva (Lozano, 2012).

Aunque es el método más efectivo, existen diversas limitaciones ya que, cuando el PA es sensible a la humedad (hidrolizable), es sensible a las altas temperaturas o es altamente soluble, este método es contraproducente, por ello, se implemente el siguiente método.

### **2.5.1.2 Granulación por vía seca**

También conocido como el método de doble compactación, es muy poco usado pero tiene la ventaja de ser más sencillo ya que comprende solo dos pasos: La compactación y el triturado-tamizado.

El proceso comienza mezclando el PA con diluyente si es requerido y lubricante siendo alguno de estos dos excipientes los que posean las propiedades cohesivas, después se hace pasar a través de una máquina de compactar excéntrica compuesta de matrices de gran diámetro, una vez terminado esta primera compactación, se hace pasar el producto a través de un molino para obtener el granulado que se someterá a una doble tamización para conseguir una uniformidad de tamaño (Vila, 2001).

Finalmente, una vez obtenido el granulado por el método más eficaz, se procede a realizar la compactación.

### **2.5.2 Compactación del granulado**

La compactación es un proceso por el cual, un conjunto de partículas, adquieren una nueva forma estable ejerciendo una fuerza externa sobre ellas, para ello, se utilizan máquinas de compactar que ejercen fuerzas determinadas sobre la mezcla de los componentes.

El proceso de compactación se puede dividir en 3 etapas (Villar, 2017). En la primera fase, el punzón inferior desciende dentro de la matriz generando una cavidad en la que el polvo fluirá y se llenará por gravedad. En la segunda fase, se le aplicará presión al sólido pulverulento, esta presión podrá ser ejercida por el punzón superior, o bien, por ambos punzones generando así la fuerza suficiente para dar paso al tableta y

finalmente, en la tercera fase, el punzón superior ascenderá, permitiendo que el inferior también ascienda para así expulsar al tableta resultante.

Sin embargo, al término de la fabricación, no se asegura que los tabletas posean la calidad necesaria para ser comercializados, por ello, es necesario realizar evaluaciones que garanticen la calidad deseada para ello. Derivado de esto, se exponen a continuación los ensayos más importantes que se necesitan aplicar a los tabletas para garantizar la calidad.

## **2.6 Ensayos control de los tabletas**

Para que un medicamento pueda considerarse de calidad, este deberá haber sido fabricado bajo estrictas normas, en este caso, las farmacopeas constituyen las normas oficiales de calidad ya que recogen los estándares de calidad, tanto del PA como de la forma final del medicamento, estos deben ser cumplidos obligatoriamente, así, el control de calidad se debe realizar de acuerdo con las monografías correspondientes (Guillermina y Quiroga, 2013).

Es necesario que todos los medicamentos posean un índice de calidad óptimo que asegure una uniformidad de dosis, una buena estabilidad y sobre todo que proporcione una buena biodisponibilidad, por ello, es necesario realizar una serie de ensayos y controles indicados en la farmacopea sobre los medicamentos antes de llegar al paciente (Lozano, 2012). A continuación, se describen los principales ensayos para tabletas:

### **2.6.1 Ensayos previos al proceso de compactación**

Son técnicas derivadas de la ingeniería farmacéutica que se utilizan como parte del proceso de preformulación que permiten determinar las propiedades reológicas de los polvos haciendo uso de métodos sencillos y fácilmente reproducibles. La FEUM los describe como ensayos de carácter “recomendatorio” puesto que los resultados y sus respectivos límites de aceptación se determinan con base en la experiencia del fabricante y el desempeño de la formulación. Estos son: Determinación del ángulo de reposo, velocidad de flujo, área superficial, densidad tanto aparente como compactada, entre otros.

### **2.6.2 Ensayos durante el proceso de compactación**

En este caso, se controlan los caracteres morfológicos durante el proceso de compactación, verificando la correcta obtención de la tableta. Algunos de los caracteres evaluados incluyen el tamaño, altura de la tableta y diámetro de la tableta. Además, se evalúa la presencia o ausencia de olor y color, textura y marcas de identificación legibles (si es aplicable).

Por otro lado, se deben realizar las pruebas de resistencia a la fractura y friabilidad para asegurar que los caracteres obtenidos durante el proceso son los esperados (Lledó, 2019).

### **2.6.3 Ensayos sobre la tableta**

Estos, a diferencia de los ensayos realizados durante el proceso, se realizan en un lote completo aplicando un muestreo adecuado. Dentro de estos ensayos podemos encontrar los indicados por la FEUM 13 edición:

- Uniformidad de dosis
- Uniformidad de contenido
- Resistencia a la fractura
- Friabilidad
- Disgregación
- Velocidad de disolución
- Liberación controlada

Por otro lado, Lledó (2019) recomienda realizar pruebas a las características organolépticas del tableta ya que una alteración de estas podría significar una alteración química del PA lo que resultaría inconveniente.

## **2.7 Uso de las tabletas de liberación modificada**

La implementación de una terapia racional adecúa la administración de un medicamento de tal forma que, usando cantidades óptimas y mínimas del PA se consiga el control del estado patológico (Campiñez, 2017), por ello, las matrices hidrofílicas proporcionan una respuesta terapéutica continua y uniforme, lo que permite obtener concentraciones plasmáticas uniformes gracias a la reducción del número de tomas diarias mejorando así, el cumplimiento por parte del paciente.

Este tipo de sistemas se implementan en fármacos cuya vida media de eliminación sea de entre 2 y 4 horas, además, su velocidad de absorción debe ser igual o mayor que su velocidad de liberación, su coeficiente de partición debe ser de entre 1 y 3 y una solubilidad acuosa mayor a 0.1 mg/mL (Nagori *et al*, 2018). Es por ello, que medicamentos tales como el dinitrato de isosorbida usadas para el tratamiento de dolor

de pecho en personas con enfermedad en las arterias coronarias, maleato de clorfenamina usado para tratar los síntomas de resfriados y alergias y el cloruro de potasio usado para tratar la hipopotasemia, son candidatos a la implementación de sistemas matriciales. Con base en lo anterior, las características fisicoquímicas del PA objetivo deben ser tomadas en cuenta con el fin de desarrollar una tableta de calidad, por ello, dichas características se exponen a continuación

## 2.8 Metformina

La metformina pertenece al grupo de las biguanidas, que actúa como un hipoglucemiante reduciendo la producción hepática de glucosa inhibiendo los procesos de gluconeogénesis y glucogenólisis, actualmente usada como primer tratamiento ante la diabetes mellitus tipo 2 (Aguilera, *et al.*, 2019).

### 2.8.1 Características fisicoquímicas de la metformina

<b>Tabla 1.</b> Características fisicoquímicas del clorhidrato de metformina		
Forma	Cristales	NCBI, 2022
Color	Blanco	
Olor	Inodoro	
pH	6.7 a 10 g/L, 20 °C	
Solubilidad en agua	350 g/L a 20 °C	
Coeficiente de reparto	3.5	
Temperatura de descomposición	> 230 °C	

### 2.8.2 Propiedades farmacocinéticas

<b>Tabla 2.</b> Propiedades farmacocinéticas del clorhidrato de metformina		
Biodisponibilidad	50%-60%	DrugBank, 2022
Volumen de distribución	654 +/- 358 L	
Tiempo de vida media	6.2 horas	
Vía de eliminación	Renal	

### 2.8.3 Mecanismo de acción

A la fecha, no se conoce por completo el mecanismo de acción de la metformina, pero se sabe que actúa a nivel hepático, reduciendo la producción de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y glucogenólisis, además de aumentar la captación de glucosa a nivel muscular, disminuyendo a su vez la absorción a nivel gastrointestinal (Aguilera, *et al.*, 2019).

### 2.8.4 Indicaciones de uso

La metformina no solo se usa como tratamiento ante la diabetes mellitus tipo 2, sino como prevención, ya que Martínez (2019) ha demostrado que este fármaco es capaz de disminuir la progresión de la prediabetes, en adición, en estudios tales como el programa para la prevención de la diabetes (DPP) y el estudio de modificaciones en el riesgo cardiovascular en sujetos obesos y con sobrepeso (CARMOS) han demostrado que el uso de la metformina además de realizar un cambio en el estilo de vida, disminuye en aproximadamente un 31% la aparición de diabetes en pacientes con prediabetes.

Por otro lado, es un tratamiento usado contra el ovario poliquístico, una enfermedad que suele venir acompañada de hiperinsulinemia, por ello, la metformina se suele usar para tratar esta afección.

A pesar de sus múltiples usos, la metformina viene acompañada de múltiples efectos adversos, mencionados a continuación.

### **2.8.5 Efectos adversos**

Aguilera (2019) menciona que los efectos adversos más frecuentes son alteraciones digestivas producto de la acumulación del fármaco en los enterocitos en el intestino delgado y estos abarcan principalmente: Náuseas, vómito, diarrea, dolor cólico y molestias abdominales. Algunos efectos menos comunes son el riesgo de desarrollar acidosis láctica y la disminución progresiva de la vitamina B12

Gracias a sus escasos efectos adversos y su mecanismo de acción efectivo, la metformina se ha convertido en el tratamiento de elección y por ende el más recetado en la mayoría de los países para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, un padecimiento cada vez más presente en el mundo.

## **2.9 Diabetes**

La diabetes es una enfermedad crónica que surge cuando el páncreas no secreta suficiente insulina o bien, no se utiliza de forma efectiva por el organismo. Producto de esta insuficiencia, se produce hiperglucemia que si no se controla a tiempo, produce grandes daños en los capilares sanguíneos y las terminaciones nerviosas lo que repercute en el daño a diversos órganos y sistemas del cuerpo humano. Las

manifestaciones clínicas de esta enfermedad incluyen a la polidipsia, poliuria, polifagia y la alteración repentina del peso, entre otros síntomas (Díez, 2016).

La organización mundial de la salud (OMS) clasifica a la diabetes en 4 categorías: La diabetes mellitus tipo 1 y 2, diabetes gestacional y mellitus secundaria siendo la diabetes mellitus tipo 2 la más común ya que representa, aproximadamente entre el 90% y 95% de los casos totales de diabetes en el mundo.

### **2.9.1 Impacto en la salud pública de la diabetes mellitus tipo 2**

De acuerdo con la organización panamericana de la salud (OPS), se estima que alrededor de 62 millones de personas en el continente americano viven con diabetes mellitus de tipo 2 estimando que, para 2040 el número de pacientes aumente a 109 millones, afectando principalmente a los países de bajos y medianos ingresos. Tan solo en 2019 la diabetes fue la sexta causa principal de muerte con un aproximado de 244,084 defunciones causadas directamente por esta afección. Cabe resaltar que la prevalencia de esta enfermedad en comparación con el resto del mundo fue de más del doble en el continente americano producto del sobrepeso y la inactividad física que son los principales factores de riesgo ya que se calcula que, entre los adolescentes, el 80.7% son insuficientemente activos (OPS, 2022).

Debido a la gran prevalencia de la enfermedad y el uso de la metformina como fármaco de primera opción para el tratamiento de esta, se pueden encontrar diversas presentaciones en el mercado nacional descritos brevemente en la siguiente sección

### 2.9.2 Tratamientos disponibles en el mercado nacional

De acuerdo con datos del instituto mexicano del seguro social (IMSS), el uso de metformina tiene la mayor efectividad, además de ser el tratamiento con la mejor relación costo-beneficio (Villarreal *et al*, 2012). Gracias a ello, la metformina se usa generalmente sola o acompañada de otros medicamentos, sin embargo, el foco de atención se centra en la metformina gracias a que presenta bajos efectos secundarios además de ser sumamente eficaz.

En la tabla 3 se agrupan algunos de los tratamientos que se comercializan en México

<b>Tabla 3. Principales presentaciones en México</b>			
<b>Denominación genérica</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Presentación</b>	<b>Laboratorio</b>
Metformina	Tabletas	850 mg, envase con 30 tabletas	Alpharma
Metformina	Tabletas	850 mg, frasco con 30 tabletas	Apotex
Metformina	Tabletas	850 mg, envase con 40 tabletas	Farmacias del ahorro
Metformina	Tabletas	850 mg, envase con 30 tabletas	Pisa
Metformina	Tabletas	850 mg, caja con 30 tabletas	Winthrop pharmaceuticals
Metformina	Tabletas	850 mg, caja con 30 tabletas	Winthrop pharmaceuticals

## **Capítulo III. Materiales y métodos**

### **3.1 Materias primas**

- Clorhidrato de metformina granulado
- Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) K4M
- HPMC K100M
- Polivinilpirrolidona (PVP)
- Celulosa microcristalina (CMC)
- Estereato de magnesio
- Aerosil

### **3.2 Reactivos**

- Fosfato dibásico de sodio
- Fosfato monobásico de potasio
- Ácido clorhídrico

### **3.3 Métodos**

Se desarrolló un diseño experimental  $2^2$  indicado en la tabla 4 en donde los parámetros críticos estudiados fueron: Dureza de las tabletas y masa molecular de la matriz polimérica. Asimismo, el desarrollo experimental se llevó a cabo en dos fases, la primera, enfocada en la obtención de las tabletas y la segunda comprende la evaluación de las características obtenidas.

<b>Tabla 4. Diseño experimental implementado</b>			
	Factor 2. Masa molecular de la matriz polimérica		
		HPMC K100M	HPMC K4M
Factor 1. Dureza de las tabletas	8 kp	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 3</i>
	10 kp	<i>Formulación 2</i>	<i>Formulación 4</i>

### 3.4 Fórmula optimizada

La fórmula que se utilizó en el desarrollo del presente documento se indica a continuación

<b>Tabla 5. Formulación utilizada</b>		
<b><i>Materia prima</i></b>	<b><i>Función</i></b>	<b><i>Porcentaje</i></b>
Clorhidrato de metformina	Principio activo	66.67 %
HPMC (K4M y K100M)	Matriz hidrofílica	21.33 %
PVP	Aglutinante	5 %
CMC	Aglutinante	5 %
Estereato de magnesio	Deslizante	1 %
Aerosil	Deslizante	1 %

### **3.4.1 Fabricación de las tabletas**

Para la obtención de las tabletas iniciales, se siguió el método de compactación directa. Para ello, se realizó una primera formulación que contenía clorhidrato de metformina granulada, HPMC de diferente viscosidad, PVP y CMC como aglutinante, estereato de magnesio y aerosil como deslizante. Cada materia prima se pesó por separado.

Posteriormente, se usó un tamiz del número 30 por el cual se hizo pasar el PA, el HPMC y la PVP cuya mezcla se realizó en un mezclador de pantalón durante 3 minutos. De igual forma, se realizó el tamizado del aerosil y el estereato de magnesio y se procedió a realizar una premezcla entre ambos componentes, esta premezcla se agregó al mezclador de pantalón donde ya se encontraban el resto de las materias primas y se volvió a mezclar durante 90 segundos.

La mezcla obtenida anteriormente, se retiró del mezclador haciendo uso de un recipiente adecuado y se colocó en la tolva de la tableteadora previamente armada y limpia.

Finalmente, se realizó el ajuste manual de la masa el cual se ajustó a 350 mg y la dureza se ajustó a 8 kp o 10 kp. Una vez ajustados ambos parámetros, se realizó el tableteo automático, monitoreando continuamente los parámetros para asegurarse que continúen constantes y se dejó tabletear de manera automática hasta haber gastado aproximadamente el 90% del polvo.

Las tabletas obtenidas se colocaron en una bolsa plástica completamente seca y se etiquetaron según correspondía.

El proceso se repitió de la misma forma para cada una de las formulaciones indicadas.

### **3.4.2 Evaluación física de las tabletas**

Se extrajeron 10 tabletas al azar y se realizó una inspección ocular evaluando el color, la forma, la textura superficial y la integridad de sus bordes. Por otro lado, se realizaron las pruebas compendiales indicadas en la FEUM 13° edición mencionadas a continuación:

- MGA 1041. Friabilidad: Para esta prueba se utilizó el friabilizador erweka para ello, se pesaron las suficientes tabletas para alcanzar los 6.5 gramos de peso, estas tabletas se limpiaron con ayuda de una brocha suave para eliminar cualquier remanente de polvo y se colocaron en el friabilizador el cual se hizo funcionar a 25 revoluciones por minuto (RPM) durante 4 minutos. Al terminar el tiempo, las tabletas se retiraron del aparato y se volvieron a limpiar con la brocha para eliminar el polvo generado y finalmente, se volvieron a pesar para calcular el porcentaje de friabilidad resultante.
- MGA 1051. Resistencia a la ruptura (dureza): Se utilizó el durómetro Van Kel VK200 el cual hace uso de dos platinas colocadas una frente a otra de manera horizontal, en el medio de ambas platinas se coloca la tableta a la que se le aplica una carga diametral hasta que ocurre la fractura, así, la fuerza aplicada es registrada por el aparato y se puede reportar en unidades de Newtons (N), kilogramos (kg) o kilopounds (kp). Esta prueba se realizó a 10 tabletas tomadas de forma aleatoria.

Cabe recalcar que ambas pruebas se realizaron por triplicado para asegurar los resultados obtenidos

### **3.4.3 Preparación de la curva de calibración**

Para cuantificar la liberación del PA, se construyó una curva de calibración mediante una disolución madre de 500 µg/mL de PA en una disolución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.

Una vez obtenida la disolución madre, se realizaron los cálculos necesarios, con base en la ley de Lambert-Beer, para determinar la relación entre la concentración y la absorbencia y se procedió a realizar las diluciones y leer en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 232 nm.

### **3.4.4 Evaluación de la liberación del PA**

Para esta prueba, se siguió el método descrito en la *United States pharmacopoeia* “clorhidrato de metformina, tabletas de liberación prolongada” prueba 2. Para ello, se prepararon 8 litros de solución amortiguadora de fosfatos a pH 6.8, esta se preparó litro por litro, pesando 3.55 g/L de fosfato dibásico de sodio y 3.40 g/L de fosfato monobásico de potasio y diluyendo el total de sales en un matraz volumétrico de 1 L con agua destilada hasta la mitad de su capacidad y llevando a aforo posterior a la disolución total.

Una vez obtenida la solución, esta se filtró con ayuda de un sistema de filtración con membrana para eliminar cualquier residuo insoluble y se almacenó en frascos ámbar hasta su posterior uso.

Se agregaron 900 mL de solución amortiguadora de fosfatos a cada frasco del disolutor donde se realizaría la prueba y se ajustó la temperatura a 37.5 °C. Una vez que se alcanzó la temperatura deseada, se comenzó la prueba agregando una tableta a cada

frasco y ajustando a 100 las RPM del sistema. Posteriormente, se tomaron muestras cada 15 minutos durante la primera hora y cada hora posterior a esta.

De las muestras tomadas se tomó una alícuota de 130  $\mu$ l y se llevó al aforo en matraces volumétricos de 5 mL con el mismo medio de disolución, estas muestras se leyeron en un espectro UV a una longitud de onda de 232 nm.

Finalmente, se hizo utilizó la ecuación de la línea recta para cuantificar la cantidad de PA liberado con respecto al tiempo.

## Capítulo IV. Resultados

### 4.1 Características físicas de las tabletas

Mediante la evaluación física de las tabletas obtenidas, se logaron obtener los siguientes resultados:

#### 4.1.1 Inspección visual

Todas las tabletas fabricadas fueron sometidas a una evaluación óptica, previa al ensayo de dureza, donde todas resultaron con un color blanco, de superficie plana, suave y brillante, sin olor ni presencia de despostillamientos visibles o alguna otra imperfección.

#### 4.1.2 Evaluación de friabilidad

Al término de la prueba de friabilidad, se realizó una segunda inspección visual, de donde se descartó la presencia de unidades agrietadas, laminadas, segmentadas o rotas y, con base en lo indicado en la FEUM, estas pasan la prueba. Asimismo, el porcentaje de friabilidad se calculó conforme lo indica la farmacopea y cuyos resultados se indican en la tabla 6.

<b>Tabla 6.</b> Friabilidad media obtenida por formulación				
	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>	<i>Formulación 3</i>	<i>Formulación 4</i>
Porcentaje de friabilidad	0.13 %	0.08 %	0.31 %	0.10 %
Interpretación	Sí cumple	Sí cumple	Sí cumple	Sí cumple

Con la finalidad de evaluar la correlación existente entre la dureza y la masa molecular del polímero en relación con la friabilidad de la tableta, se elaboró un ANOVA de dos vías cuyos resultados se indican en la siguiente tabla:

<b>Tabla 7.</b> Análisis de varianza entre dureza y masa molecular para friabilidad de la tableta					
<b>Fuente</b>	<b>GL</b>	<b>SC Ajust.</b>	<b>MC Ajust.</b>	<b>Valor F</b>	<b>Valor p</b>
Dureza	1	0.016900	0.016900	2.64	0.035
Masa molecular	1	0.010000	0.010000	1.56	0.430
Error	1	0.006400	0.006400		
Total	3	0.033300			

Se establecen las siguientes hipótesis nulas:

- a) No hay diferencias significativas en la media de los grupos del primer factor
- b) No hay diferencias significativas en la media entre los grupos del segundo factor.

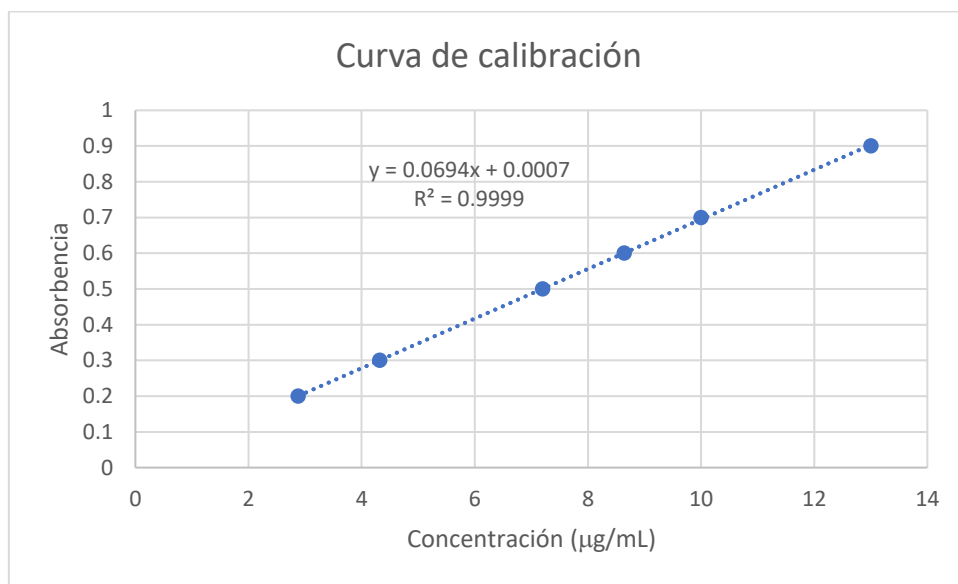
Además, se establecen las siguientes hipótesis alternas:

- a) Hay una diferencia significativa en la media de los grupos del primer factor
- b) Hay una diferencia significativa en la media entre los grupos del segundo factor.

Y como se puede observar, el valor de P es menor a 0.05 para la dureza, pero no para la masa molecular, por ello, se puede afirmar que, para el desarrollo de la presente formulación, la masa molecular del polímero no tiene un efecto significativo sobre la friabilidad de la tableta obtenida, caso contrario con la dureza, pues esta si demostró tener un efecto sobre la friabilidad de la tableta, así, se confirma que a una mayor dureza, menor es la friabilidad obtenida.

## 4.2 Evaluación de la liberación

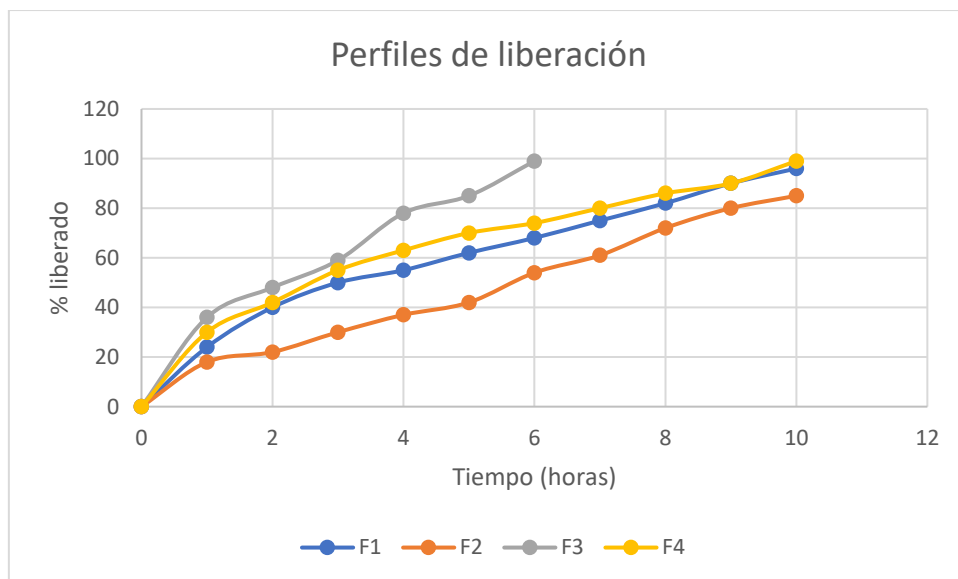
Para realizar la prueba de liberación, se realizó una curva de calibración para cuantificar la liberación del PA, esta se construyó a partir una disolución madre, cuya concentración inicial fue de 500 µg/mL. Esta se indica en la figura 1.



**Figura 1.** Curva de calibración para la cuantificación de PA

A partir de la curva de calibración, se cuantificó la cantidad de PA liberado de la tableta con respecto al tiempo. Los resultados obtenidos se resumen en la figura 2, en donde se puede observar que existe una relación entre masa molecular de la matriz y la dureza que se interpreta como: A menor masa molecular y dureza, la liberación es más rápida. Por ende, las formulaciones F1 y F3 presentan las velocidades más rápidas, siendo la F3 la que presenta una liberación sumamente rápida, por lo que no cumple con los requisitos para ser considerada de liberación extendida de acuerdo con la prueba utilizada.

Por otro lado, las F2 y F4 presentan una liberación más lenta y constante.



**Figura 2.** Perfiles de liberación de las formulaciones utilizadas.

Mediante el análisis de los resultados obtenidos comparados con los criterios de aceptación establecidos (tabla 8), se puede denotar que 3 de las 4 formulaciones cumplen con los criterios de aceptación (exceptuando a la F3) la cual ya ha liberado por completo su contenido de PA. Por otro lado, la F4, aunque no ha liberado la totalidad de PA, sí ha perdido gran parte de él, habiendo liberado un total del 99% al paso de las 10 horas.

En el caso de las fórmulas elaboradas con HPMC K100M, se esperaba una liberación más lenta, dado que la matriz utilizada tiene una mayor masa molecular y una dureza más elevada, lo que retrasa la liberación. Por ello, la F2 presenta la liberación más lenta de todas, incumpliendo con dos de los tres criterios de aceptación y quedando justo en el límite inferior para el tercero.

Finalmente, la F1 presenta una liberación que cumple con los 3 criterios de aceptación, al igual que la F4, con la única diferencia de ser una liberación un poco más lenta.

<b>Tabla 8.</b> Comparación de los resultados obtenidos					
<b>Tiempo (Horas)</b>	<b>Criterios de aceptación</b>	<b>Resultados obtenidos (%)</b>			
		<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>	<b>F4</b>
1	20 – 40%	24	18	36	30
3	45 – 65%	50	30	59	55
10	No menos 85 %	96	85	x	99

Con la finalidad de obtener un análisis más robusto, se realizó la prueba de ANOVA de dos factores; las hipótesis nulas y alternas establecidas se indican en el numeral 4.2.2 del presente documento y los resultados de la prueba de ANOVA se indican en la siguiente tabla:

<b>Tabla 9.</b> Análisis de varianza entre dureza y masa molecular para liberación de contenido					
<b>Fuente</b>	<b>GL</b>	<b>SC Ajust.</b>	<b>MC Ajust.</b>	<b>Valor F</b>	<b>Valor p</b>
Dureza	1	30.25	30.25	1.00	0.048
Masa molecular	1	72.25	72.25	2.39	0.036
Error	1	30.25	30.25		
Total	3	132.75			

De acuerdo con los resultados obtenidos, ambas hipótesis alternas se aceptan, concluyendo así que, para la liberación del P.A, tanto la dureza como la masa molecular tienen un efecto directo sobre la liberación del activo.

## Capítulo V. Discusión

El objetivo central de la presente investigación fue desarrollar una formulación que cumpliera, de manera satisfactoria, con los requerimientos para ser considerada como una forma farmacéutica de liberación extendida y para ello, se utilizaron dos tipos de polímeros: el HPMC K4M con menor viscosidad y el HPMC K100M con mayor viscosidad, compactados a una dureza de 8 y 10 Kp.

Los resultados obtenidos para la F3 muestran una liberación completa a las 6 horas aproximadamente, comportamiento que se puede explicar debido a la viscosidad de la matriz, ya que Paudel P., *et al.*, (2014) expone que el desempeño de una matriz con baja viscosidad no es efectiva para extender la liberación por más de 5 horas, a menos que la concentración de esta se vea aumentada. Por otro lado, cuando se utiliza una matriz polimérica con mayor viscosidad, el tiempo de liberación se ve afectado, tal y como se observa en la formulación 2; este comportamiento es atribuible enteramente a la viscosidad, pues Fitriani L. *et al.*, (2017) consiguieron extender la liberación de la metformina hasta 6 horas utilizando HPMC K100M, que formó una barrera de gel altamente viscosa, lo que provocó una resistencia al proceso de difusión del P.A., provocando un aumento en el tiempo de liberación.

Sin embargo, las aseveraciones anteriores no son limitativas, puesto que diversos autores han logrado optimizar formulaciones utilizando solamente HPMC K4M, tal es el caso de Alam, S., Bishal, A., & Bandyopadhyay, B. (2021) quienes lograron extender la liberación hasta 12 horas utilizando el polímero con menor viscosidad aunque cabe recalcar que se menciona que, el HPMC K4M, por sí solo, no es capaz de mantener la liberación durante el tiempo requerido, por ello, se deben considerar más factores a la

hora de diseñar una tableta de liberación extendida. Así, en el artículo publicado por Roy H. *et al.*, (2013) se puede apreciar que, las tabletas que presentan una liberación que se extiende durante más tiempo, no solo utilizan polímeros de más alta viscosidad, sino que se ven acompañados por durezas más altas gracias a la acción aglutinante del HPMC K100M; lo anterior, explica el comportamiento de la F2, fabricada con una mayor dureza y un polímero de mayor viscosidad y es que la dureza desempeña un papel de suma importancia durante la liberación, ya que Hirun N., & Kraisit P., (2022) investigaron el comportamiento del HPMC posterior a su compactación y determinaron que, la porosidad del comprimido se ve alterada dependiendo de la matriz utilizada, siendo mayor en las tabletas obtenidas con HPMC K4M y mucho menor en aquellas obtenidas con HPMC K100M, además, los tamaños de poro varían, pues en las tabletas fabricadas con HPMC K100M el tamaño medio de poro es más grande que en aquellas fabricadas con HPMC K4M, sin embargo, hay una cantidad mayor de poros en aquellas tabletas obtenidas con K4M, lo que aumenta la penetración del líquido en estas últimas. Lo anterior explica el comportamiento de liberación en las tabletas obtenidas, pues aquellas fabricadas con HPMC K4M (Formulaciones 3 y 4) liberaron el PA más rápido ya que la penetración del líquido fue más rápida gracias a la existencia de una mayor cantidad de poros en la superficie de la tableta y una menor resistencia a la penetración del líquido gracias a la baja viscosidad del polímero, caso contrario con las tabletas fabricadas con HPMC K100M (Formulaciones 1 y 2), ya que si bien, hay presencia de poros más grandes, el número de estos es menor y adicionalmente, la penetración del líquido al interior de la tableta se ve obstaculizado por la viscosidad de la matriz.

Con base en lo que se ha expuesto hasta el momento, se aprecia que tanto la dureza como la viscosidad son parámetros críticos para obtener una liberación adecuada. Por ello, y de acuerdo con Kakad, S.B., *et al* (2022) el uso de una matriz compuesta por HPMC K100M, optimizada con PVP K30, para mejorar la dureza de la tableta puede llevar a liberaciones de hasta 12 horas. Tal fue el caso de la formulación 1, que obtuvo los mejores resultados en cuanto a la liberación, debido principalmente a la alta viscosidad y la baja dureza, que permitió tanto la penetración del líquido como la disolución y liberación del P.A. en un equilibrio adecuado, permitiendo una liberación que cumpla satisfactoriamente con los criterios de aceptación.

Finalmente, habrá que considerar que hay factores adicionales que pueden modificar la liberación del P.A. a partir de la matriz, tal es el caso de los excipientes que acompañan a la formulación. En este caso, se utilizó un lubricante hidrofóbico: Estereato de magnesio el cual, de acuerdo con lo expuesto por Ariyasu, A. *et al.*, (2018) es capaz de formar una película hidrofóbica alrededor de la tableta, limitando la disolución del P.A. pues se observa que el uso de dicho excipiente disminuye la velocidad de disolución en medio ácido por lo que es un factor para tomar en cuenta, principalmente en cuanto a la liberación del P.A se trata. Adicionalmente, el uso de CMC como aglutinante mejora la dureza de la tableta gracias a la deformación plástica que sufre durante la compactación (Zhao, H. *et al.*, 2022) sin interferir con el proceso de desintegración ya que, de la compactación, se obtiene una tableta con una porosidad que permite la penetración del líquido exterior hacia el interior de la matriz, lo que permite obtener tabletas con una alta resistencia mecánica que en contacto con el agua pueda comenzar con el proceso de liberación del P.A. (Yassin S., *et al.*, 2015)

## **CAPÍTULO VI. Conclusiones**

Se recopiló información satisfactoriamente de diferentes fuentes bibliográficas que permitieron obtener una fórmula robusta, haciendo uso racional de los excipientes, mejorando la compactibilidad del polvo utilizado lo que permitió aplicar una menor fuerza de compactación de la tableteadora, permitiendo conservar en buenas condiciones el equipo utilizado.

Se eligió una matriz polimérica adecuada para la fabricación de la tableta, que en combinación con los excipientes elegidos, permitió obtener tabletas de calidad de acuerdo con las especificaciones establecidas en la FEUM.

Fue posible determinar los factores críticos que intervienen en la liberación del PA, lo que permitió aplicar un diseño factorial  $2^2$  y que a su vez, permitió optimizar la formulación para alcanzar los factores señalados.

La calidad de las tabletas obtenidas a partir de la formulación optimizada permitió la realización de las pruebas establecidas por la FEUM y que garantizan la obtención de tabletas de calidad.

Fue posible realizar una prueba de liberación conforme con lo estipulado en los métodos compendiales actuales para determinar el comportamiento de la liberación.

Se investigó e implementó un método analítico fácil y eficaz, que permitió cuantificar la cantidad de PA liberado con respecto al tiempo del análisis.

## Referencias bibliográficas

- Aguilera, I.I., Betancourt, M.O., Rodríguez, L.A., Gallardo, S.B., Ramos, M.A. y Ávila, D.M. (2019). Metformina: Uso clínico y actualización. *Revista médica de Honduras*. 87(1). 28-32.
- Campiñez, M.D. (2017). Diseño y caracterización de medicamentos de liberación prolongada utilizando nuevos polímeros biodegradables. *Tesis de doctorado*. Sevilla, España.
- Consejo Mexicano de salubridad. (2016). Guía de estudios de bioequivalencia de medicamentos sólidos orales de liberación modificada.
- Costa, E., Arancibia, A. y Aiache, J.M. (2004). Sistemas matriciales. *Acta farmacéutica bonaerense*. 23(2). 259-265.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). 13° ed. México; 2021. Secretaría de salud. Comisión permanente de la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- Fiatriani, L., Abdillah, R. y Sahlan B. (2017). Formulation of Metformin HCl Floating Tablet using HPC, HPMC K100M, and the Combinations. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 4 (2), 79-84.
- Gómez, A.E. (2007). Manipulación de especialidades farmacéuticas. *Farmacia comunitaria*. 21(4). 44-48.
- Guillermina, M. y Quiroga, P. (2013). Análisis farmacéutico. *Editorial de la universidad de la Plata*.

- Hirun, N., & Kraisit, P. (2022). Drug-polymers composite matrix tablets: Effect of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) k-series on porosity, compatibility, and release behavior of the tablet containing a bcs class I drug. *Polymers*, 14(16), 3406.
- Kakad, S. B., & Rachh, P. R. (2022). Effect of hydrophilic polymer and binder on drug release of metformin HCl sustained release tablet. *International Journal Of Health Sciences*, (III), 3343-6635.
- López, E. (2020). Formas farmacéuticas de liberación modificada: Adalat-oros. Tesis de grado. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España.
- Lozano, M.C. (2012). Manual de tecnología farmacéutica. *Elsevier España*.
- Lledó, M. (2019). Control de calidad de tabletas genéricos. *Tesis de grado*.
- Maderuelo, C. (2013). Optimización de matrices hidrófilas de liberación sostenida: Factores críticos y evaluación biofarmacéutica. *Tesis doctoral*. Universidad de salamanca.
- Mura, P., Valleri, M., Baldanzi, S., & Mennini, N. (2019). Characterization and evaluation of the performance of different calcium and magnesium salts as excipients for direct compression. *International Journal of Pharmaceutics*, 567.
- Nagori, S., Asija, R., Gupta, A. y Garg, A. (2018). Sustained release matrix drug delivery system: A review. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 7(4). 262-273.

National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 4091, Metformin. Recuperado Agosto 2, 2022 sitio web: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metformin>.

OPS (2021). Diabetes. Organización mundial de la salud. Sitio web: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>.

Paudel, P., Mujtaba, H., Kumar, B., Shakya, S., Bhatta, P., y Lamichhane S. (2014). Influence of different grades and concentrations of hydroxypropyl methyl cellulose on the release of metformin hydrochloride. *World Journal of pharmaceutical sciences*. 2(9), 966-980.

Puckhaber, D., Finke, J.H., David, S., Serratoni, M., Zafar, U., John, E., Juhnke, M., Kwade, A., Puckhaber, D., Finke, J.H., David, S., Serratoni, M., Zafar, U., John, E., Juhnke, M., (2022). Prediction of the impact of lubrication on tablet compactibility. *Int. J. Pharm.* 617, 121557.

Roy, H., Nandi, S., Parida, K., & Brahma, C. (2013). Formulation and design of sustained release matrix tablets of metformin hydrochloride: Influence of hypromellose and polyacrylate polymers. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 3(1), 55.

Alam, S., Bishal, A. & Bandyopadhyay, B. (2021). Formulation and evaluation of metformin hydrochloride sustained release matrix tablets. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 82-88.

Sandoval, P.A., Baena, Y., Aragón, M., Rosas, J.E. y Ponce, L.F. (2008). Mecanismos generales de cesión de principios activos a partir de matrices monolíticas

hidrofílicas preparadas con éteres de celulosa. *Revista colombiana de ciencias químicas farmacéuticas*. 37(2). 105-121.

Unfried, E. (2020). Boletín terapéutico institucional. Dirección de farmacoepidemiología. Costa Rica.

Vila, J.L (2001). Tecnología farmacéutica volumen 1: Formas farmacéuticas. *Editorial síntesis*.

Villar, J. (2017). Factores que afectan a la compresión de tabletas. *Tesis de grado*. Universidad de Sevilla, España.

Villarreal, E., Romero, K.G., Vargas, E.R., Galicia, L., Martínez, L. y Ramos, J.M. (2012). Coste-efectividad del uso de esquemas de tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. *Revista clínica de medicina familiar*. 5(3). 158-165.

Yassin, S., Goodwin, D.J., Anderson, A., Sibik, J., Wilson, D.I., Gladden, L.F. y Zeitler A. (2015). The disintegration process in microcrystalline cellulose based tablets, part 1: Influence of temperature, porosity and superdisintegrants. *Pharmaceuticals, drug delivery and pharmaceutical technology*. 104. 3440-3450.

Zhao, H., Zhao, L., Lin, X. y Shen, L. (2022). An update on microcrystalline cellulose in direct compression: Functionality, critical material attributes, and co-processed excipients. *Carbohydrate polymers*.