

División de Ciencias Biológicas y de la
Salud Departamento de Sistemas
Biológicos

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Proyecto de servicio social:

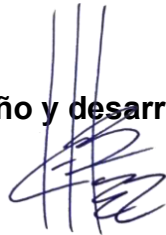
**Elaboración de coprocesados de clorhidrato de metformina al
90% en lecho fluido para su uso potencial en compresión
directa**

Perteneciente al proyecto

Umbral de percolación como parámetro de preformulación en el
diseño de comprimidos de liberación controlada

Etapas

Diseño y desarrollo de formas farmacéuticas



Luz María Melgoza C.

Asesor interno: Dra. Luz María Melgoza Contreras

Asesor externo: QFB Humberto Maximino
González Bárcena

Alumno: Azucena Albarrán Trujillo

Matrícula: 2193030065

Lugar de realización: Laboratorio de
Farmacotecnia N-110 (UIDIS) UAM Unidad
Xochimilco

Fecha de inicio y de término: 24/10/2023 al 24/04/2024

Julio 2024

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	8
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
3. JUSTIFICACION	10
4. OBJETIVOS	11
4.1. Objetivo general.....	11
4.2. Objetivos específicos	11
5. ANTECEDENTES	12
5.1. Diabetes.....	12
5.1.1. ¿Qué es la diabetes?	12
5.1.2. Tipos de diabetes	12
5.1.3. Síntomas	13
5.1.4. Causas	13
5.1.5. Índices de morbilidad y mortalidad	14
5.1.6. Diagnóstico de diabetes	14
5.1.7. Tratamiento farmacológico	15
5.2. Clorhidrato de metformina.....	16
5.2.1. ¿Qué es el clorhidrato de metformina?	16
5.2.2. Características del fármaco	16
5.2.3. Mecanismo de acción.....	17
5.2.4. Dosificación y pauta de administración	18
5.3. Comprimidos.....	18
5.4. Coprocesados.....	19
5.5. Lecho fluido.....	20
5.6. SeDeM.....	21
5.7. Polivinilpirrolidona (PVP).....	25
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	26
6.1. Formulaciones	27
6.1.1. Formulación para la elaboración del coprocesado	27
6.1.2. Formulación para la elaboración de tabletas.....	27
6.1.3 Formulación para la elaboración de capletas.....	28
6.2. Procedimiento para la elaboración del coprocesado	28

6.3.	Evaluación del coprocesado	29
6.3.1.	Densidad aparente (D_a)	29
6.3.2.	Densidad compactada (D_c)	29
6.3.3.	Índice de Carr (IC).....	30
6.3.4.	Índice de Hausner (IH)	30
6.3.5.	Porosidad entre partículas (I_e)	31
6.3.6.	Ángulo de reposo (α).....	31
6.3.7.	Velocidad de flujo del polvo (t'').....	32
6.3.8.	Partículas finas < 50 μm (%Pf).....	33
6.3.9.	Humedad relativa (%HR).....	33
6.3.10.	Higroscopicidad (%H)	34
6.3.11.	Índice de cohesividad (Icd)	34
6.3.12.	Índice de homogeneidad ($I\theta$)	34
6.3.13.	Cálculos SeDeM	35
6.4.	Evaluación de las tabletas y capletas	36
6.4.1.	Variación de peso	36
6.4.2.	Friabilidad o índice de abrasión.....	36
6.4.3.	Resistencia a la ruptura (dureza)	37
6.4.4.	Valoración de tabletas de metformina.....	38
6.4.5.	Disolución.....	39
6.4.5.1.	Curva de calibración	39
6.4.5.2.	Perfil de disolución.....	39
7.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	41
7.1.	Formulaciones	41
7.2.	Procedimiento para la elaboración del coprocesado	41
7.3.	Evaluación del coprocesado	42
7.3.1.	Densidad aparente (D_a).....	42
7.3.2.	Densidad compactada (D_c).....	43
7.3.3.	Índice de Carr (IC).....	43
7.3.4.	Índice de Hausner (IH)	44
7.3.5.	Porosidad entre partículas (I_e)	44
7.3.6.	Ángulo de reposo (α).....	45

7.3.7. Flujo del polvo (t'')	46
7.3.8. Partículas finas < 50 μm (% Pf).....	47
7.3.9. Humedad relativa (%HR)	49
7.3.10. Higroscopicidad (%H).....	50
7.3.11. Índice de cohesividad (Icd).....	51
7.3.12. Índice de homogeneidad (I Θ).....	51
7.3.13. Análisis de SeDeM	52
7.4. Evaluación de las tabletas	54
7.4.1. Variación de peso.....	54
7.4.2. Friabilidad o índice de abrasión	55
7.4.3. Resistencia a la ruptura (dureza)	56
7.4.4. Valoración de tabletas de metformina	57
7.4.5. Disolución.....	57
7.4.5.1. Curva de calibración.....	57
7.4.5.2. Perfil de disolución	58
7.5. Evaluación de las capletas	59
7.5.1. Variación de peso.....	59
7.5.2. Friabilidad o índice de abrasión	60
7.5.3. Resistencia a la ruptura (dureza)	61
7.5.4. Valoración de capletas de metformina	61
7.5.5. Perfil de disolución	62
8. CONCLUSIÓN.....	65
9. REFERENCIAS	66
10. ANEXOS	70

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características físicas del principio activo (clorhidrato de metformina). Pubchem	16
Tabla 2. Características químicas del principio activo (clorhidrato de metformina). Pubchem	17
Tabla 3. Índices, parámetros y rangos aceptables de valores de parámetros utilizadas en el Sistema experto del desarrollo de medicamentos (SeDeM)	24
Tabla 4. Características físicas del PVP	25
Tabla 5. Características químicas del PVP	25
Tabla 6. Valores e interpretación de fluidez de los índices de Carr y de Hausner de acuerdo con la FEUM	31
Tabla 7. Valores e interpretación de fluidez del ángulo de reposo de acuerdo con la FEUM	32
Tabla 8. Condiciones de proceso de elaboración de coprocesado en equipo de lecho fluido	42
Tabla 9. Resultados obtenidos de las pruebas de densidad aparente y compactada de 4 lotes de coprocesado de clorhidrato de metformina	43
Tabla 10. Índices de Carr (IC) y de Hausner (IH) de los 4 lotes de coprocesado de clorhidrato de metformina	44
Tabla 11. Resultados del índice de porosidad entre partículas de 4 lotes de coprocesado de clorhidrato de metformina	45
Tabla 12. Resultados obtenidos de las pruebas de ángulo de reposo de 4 lotes de coprocesado de clorhidrato de metformina	46
Tabla 13. Resultados obtenidos de las pruebas de flujo del polvo de 4 lotes de coprocesado de clorhidrato de metformina	46
Tabla 14. Valores de tamaño de partícula del primer lote	47
Tabla 15. Valores de tamaño de partícula del segundo lote	48
Tabla 16. Valores de tamaño de partícula del tercer lote	48
Tabla 17. Valores de tamaño de partícula del cuarto lote	49
Tabla 18. Promedio del porcentaje retenido de partículas mayores y menores a 50 μm	49
Tabla 19. Resultados obtenidos de la prueba de pérdida por secado de 4 lotes de coprocesado de clorhidrato de metformina	50
Tabla 20. Resultados obtenidos de la prueba de higroscopicidad de 4 lotes de coprocesado de clorhidrato de metformina	50

Tabla 21. Resultados obtenidos de la prueba de índice de cohesividad	51
Tabla 22. Resultados obtenidos de la prueba de índice de homogeneidad de 4 lotes de coprocesado de clorhidrato de metformina	52
Tabla 23. Resultados obtenidos de los parámetros de SeDeM	53
Tabla 24. Resultados de la prueba de variación de peso de tabletas de clorhidrato de metformina	55
Tabla 25. Resultados de la prueba de friabilidad de tabletas de clorhidrato de metformina	56
Tabla 26. Resultados de la prueba de Dureza y diámetro de tabletas de clorhidrato de metformina	56
Tabla 27. Resultados de la prueba de valoración de tabletas de clorhidrato de metformina	57
Tabla 28. Porcentaje de liberación de clorhidrato de metformina por tiempo de muestreo	58
Tabla 29. Resultados de la prueba de variación de peso de capletas de clorhidrato de metformina	60
Tabla 30. Resultados de la prueba de friabilidad de capletas de clorhidrato de metformina.....	60
Tabla 31. Resultados de la prueba de resistencia a la ruptura (dureza) y diámetro de las capletas de clorhidrato de metformina	61
Tabla 32. Resultados de la prueba de valoración de capletas de clorhidrato de metformina	62
Tabla 33. Porcentaje de liberación de clorhidrato de metformina por tiempo de muestreo	62
Tabla 34. Comparación de los resultados obtenidos en las pruebas de control de calidad de los comprimidos	64

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura de la metformina	17
Figura 2. Mecanismo del clorhidrato de metformina.....	18
Figura 3. Secador de lecho fluido Aeromatic-Fielder.	21
Figura 4. Diagrama de SeDeM con 12 parámetros	23
Figura 5. Diagrama SEDEM del coprocesado de clorhidrato de metformina	54

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Curva de calibración de clorhidrato de metformina.....	58
Gráfico 2. Promedio del porcentaje de liberación de clorhidrato de metformina por tiempo de muestreo en tabletas: Representación con barras de desviación estándar.	59
Gráfico 3. Promedio del porcentaje de liberación de clorhidrato de metformina por tiempo de muestreo en capletas: Representación con barras de desviación estándar.....	63
Gráfico 4. Comparacion de los perfiles de disolución de tabletas (línea anaranjada) y capletas (línea azul) durante 6 tiempos de muestreo a una absorbancia de 233 nm: Representación con barras de desviación estándar.....	64

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica metabólica que se caracteriza por causar niveles elevados de glucosa en la sangre. Afecta múltiples órganos y sistemas, provocando síntomas como poliuria, polifagia, polidipsia, pérdida de peso entre otros síntomas, causando un gran impacto en la vida y el bienestar de las personas en todo el mundo. (Arias Serna *et al.*, 2023)

La diabetes más frecuente es la diabetes tipo 2 conocida como no insulino dependiente, en este tipo de diabetes el cuerpo no utiliza la insulina adecuadamente y no puede mantener el azúcar en la sangre a niveles normales. Dentro de la clasificación de la diabetes se encuentra la diabetes tipo 1, la diabetes tipo 2 y la diabetes gestacional, las cuales provocan un grave problema de salud. (OMS)

La guía de práctica clínica (GPC) recomienda para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, iniciar un tratamiento farmacológico con clorhidrato de metformina, así como ejercicio constante y buenas medidas higiénico-dietéticas.

El clorhidrato de metformina es el antidiabético oral recetado con más frecuencia en la mayoría de los países ya que es el fármaco de elección en el esquema básico de tratamiento. (Flory, J., & Lipska, K, 2019)

En la actualidad los comprimidos representan la forma farmacéutica más utilizada debido a su facilidad de administración, mayor precisión de dosis y facilidad de producción a gran escala. (Muñoz de los Ríos, 2019) La vía de preferencia de elaboración de comprimidos es por compresión directa ya que es la vía más económica, e implica menos etapas de producción. (Ardiles Silva, E., & Medina Rafael, D, 2022) Sin embargo, el clorhidrato de metformina presenta ciertos retos para la elaboración de comprimidos por compresión directa. (Erdemir, *et al.*, 2023)

Por otro lado, las materias primas coprocesadas tienen mejores propiedades reológicas y son de gran utilidad para la elaboración de comprimidos por compresión directa. (Erdemir, *et al.*, 2023) Para la fabricación de coprocesados son de utilidad

equipos de lecho fluido que permiten incorporar excipientes aglutinantes a sustancias o mezclas pulverulentas para obtener un mayor tamaño de partícula. (Zurita Sánchez, 2023)

El sistema experto del desarrollo de medicamentos (SeDeM) tiene el objetivo de determinar si una sustancia es apta para ser utilizada en compresión directa. (Suñé, *et al.*, 2005)

Es por lo que en el presente trabajo se caracterizan mediante el sistema SeDeM, coprocesados de clorhidrato de metformina obtenidos mediante lecho fluido, y su posterior utilización en elaboración de tabletas y capletas por compresión directa.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus tipo 2 es una de las principales causas de muerte en México. (Soto *et al.*,2023) En 2019 se registraron 463 millones de adultos entre 20 y 79 años con diabetes, el 79.4% de esa población pertenece a países con bajos y medios recursos. (Miksi Ávila, 2022) El clorhidrato de metformina es el primer fármaco de elección para tratar la diabetes mellitus tipo 2, y tras el aumento exponencial de la diabetes, también se ha aumentado la producción del fármaco. Actualmente se encuentran varias presentaciones de medicamentos que lo incluyen, en su mayoría comprimidos. (Naspleda, 2023) Sin embargo, dicho fármaco tiene malas propiedades de fluidez y compactabilidad por lo no es posible su utilización en la elaboración de comprimidos por compresión directa, la cual es la vía de preferencia para la elaboración de tabletas por sus bajos costos y rapidez producción. Es por ello que, la elaboración de coprocesados de metformina mediante lecho fluido representa una forma eficaz para mejorar las propiedades reológicas del principio activo y favorecer la producción de tabletas y capletas por compresión directa.

3. JUSTIFICACION

En la actualidad la vía de preferencia para la elaboración de tabletas es la compresión directa, por sus bajos costos de producción y rapidez en el proceso comparada con otras vías de elaboración de comprimidos, sin embargo, muchos fármacos y excipientes tienen problemas en su reología y compresión que dificultan la posibilidad de ser utilizados por esta vía. Por lo que en esta investigación se pretende mejorar las propiedades del clorhidrato de metformina y elaborar comprimidos por compresión directa a partir de un coprocesado.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Elaborar coprocesados de clorhidrato de metformina al 90% en lecho fluido con PVP y su posterior uso en la elaboración de tabletas por compresión directa.

4.2. Objetivos específicos

Realizar coprocesados de clorhidrato de metformina con PVP mediante lecho fluido

Conocer las propiedades reológicas de los coprocesados elaborados

Evaluar las propiedades del coprocesado mediante el Sistema experto del desarrollo de medicamentos (SeDeM)

Obtener tabletas y capletas mediante compresión directa a partir de los coprocesados de clorhidrato de metformina con PVP

Evaluar las tabletas y capletas obtenidas de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

5. ANTECEDENTES

5.1. Diabetes

5.1.1. ¿Qué es la diabetes?

La diabetes mellitus es una patología crónica no transmisible que afecta múltiples órganos y sistemas, provocando un gran impacto negativo en la vida y el bienestar de las personas en todo el mundo. (Serna, *et al.*, 2023). Se identifica por ser una enfermedad que de no ser tratada a tiempo puede ser mortal, ya que se caracteriza por presentar niveles elevados de glucosa en la sangre y diversas complicaciones. Gran cantidad de estudios demuestran que esta enfermedad no solo es un problema que afecta a adultos, sino también a niños y jóvenes de todo el mundo, lo cual convierte a la diabetes en un problema mundial. (Saravia Gutierrez & Daza Calderón, 2020)

5.1.2. Tipos de diabetes

Existen tres tipos de diabetes:

Diabetes tipo 1: La diabetes tipo 1 es también llamada diabetes insulino dependiente, juvenil o de inicio en la infancia. Se caracteriza por la deficiente producción de insulina por un trastorno autoinmunitario. (Botero Delgado, 2022)

Diabetes tipo 2: Se conoce también como diabetes no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta, se caracteriza porque el cuerpo no usa la insulina correctamente y la glucosa presente en la sangre no se mantiene a niveles normales. La mayoría de los casos mundiales en diabetes se deben a este tipo de diabetes. La diabetes mellitus tipo 2 se produce por 3 causas: una disfunción en las células beta de los islotes pancreáticos en la secreción insulínica, una resistencia periférica a la insulina y sobreproducción de glucosa hepática. Otras causas son por un excesivo peso corporal y ausencia de actividad física en las personas que la padecen. (OMS)

Diabetes gestacional: Este tipo de diabetes aparece durante el embarazo y las mujeres que desarrollan este padecimiento suelen padecer diabetes tipo 2 en el futuro.

5.1.3. Síntomas

La diabetes mellitus tipo 2, es considerada un síndrome con 3 tipos de manifestaciones, el primero es un síndrome metabólico caracterizado por hiperglucemia (concentraciones elevadas de glucosa en sangre), glucosuria (presencia de glucosa en la orina), polifagia (aumento anormal del apetito), polidipsia (necesidad de ingerir cantidades excesivas de líquidos), poliuria (emisión de cantidades elevadas de orina) y alteraciones en el metabolismo de lípidos y proteínas causada por un déficit de la acción de la insulina. El siguiente síndrome es el vascular de afecta principalmente al corazón, la circulación cerebral y periférica, los riñones y la retina; por último, también se caracteriza por un síndrome neuropático o neuropatía diabética que afecta al sistema nervioso.

5.1.4. Causas

Estudios realizados muestran que las principales causas de la diabetes mellitus tipo 2 se deben al estilo de vida, el sobrepeso y la obesidad, así como el tabaquismo, el sedentarismo, el estrés y la mala alimentación. Sin embargo, algunos factores como la genética familiar aumentan la probabilidad de padecer diabetes. (Peñafiel-Cruz, *et al.*, 2023)

La diabetes mellitus tipo 2 no tratada puede conducir a complicaciones en diversos órganos causando así nefropatía, neuropatía, polineuropatía, retinopatía, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, complicaciones vasculares y coronarias, lesiones en la piel, pie diabético, deterioro cognoscitivo, colecistitis y entre otras comorbilidades más.

5.1.5. Índices de morbilidad y mortalidad

La enfermedad de diabetes ha ido en aumento desde los últimos diez años y se ha observado un mayor índice de morbilidad en países con bajos ingresos económicos. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que la diabetes será la séptima causa de muerte en el 2030. (Saravia Gutierrez, & Daza Calderón, 2020)

De 536 millones de personas que representan a un 10.5 % de la población mundial, padece diabetes y se estima que aumentará a 12.2% en 2045. En el año 2018 en México, la prevalencia de diabetes fue de 16.8%, y fue la segunda causa de muerte y la primera causa de discapacidad. (Basto-Abreu, *et al.*, 2022)

En 2019, 463 millones de personas adultas con edades de entre 20 y 79 años padecían diabetes, el 79.4% de esas personas se ubican en países con bajos y medios recursos. (Miksi Ávila, 2022) La diabetes mellitus tipo 2 es la más común ocupando entre el 90 al 95 % de los casos de diabetes y generalmente se presenta en adultos resistentes a la insulina o que no produce suficiente cantidad de esta hormona. (Escobedo Silva, 2023)

5.1.6. Diagnóstico de diabetes

Un resultado positivo para diabetes mellitus consta de un valor superior o igual a 1.26 g/l de glucemia en ayunas. La Hemoglobina glicosilada (HbA1c) es una prueba útil para el diagnóstico y vigilancia de la diabetes, representa los 3 últimos meses de exposición glucémica, y es fácil la interpretación debido a que la HbA1c se eleva ante el aumento de glucosa.

Otro método de medición de la glucosa para diagnosticar diabetes mellitus tipo 2, es el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) que consta en identificar los niveles de glicemia en plasma venoso tras dos horas de ingestión de 75 g de glucosa. (Rovalino Castro, 2023)

Una de las pruebas más sensibles para diagnosticar diabetes gestacional es la SOG con una glucemia a los 120 minutos de 2 g/l, entre 1,40- 2 g/l se considera prediabetes, la SOG no es una prueba reproducible, además de que es molesta porque inmoviliza al paciente durante dos horas, se realiza en mujeres que van iniciando con el embarazo, que tiene una edad mayor a 35 años y un índice de masa corporal superior a 25, además de provenir de familia que han padecido diabetes gestacional. A partir del sexto mes de gestación la SOG no es lo suficiente sensible para detectar diabetes. (Rigalleau, *et al.*, 2021)

5.1.7. Tratamiento farmacológico

Existen numerosos medicamentos capaces de producir control glucémico en personas que padecen diabetes. Existe una extensa clasificación de medicamentos utilizadas para este padecimiento, entre estos se encuentran:

- Sulfonilureas: incluye fármacos como la tolbutamida, glipizida, gliburida y glimepirida.
- Secretagogos de insulina: meglitinidas, como repaglinida y nateglinida.
- Inhibidores de alfa glucosidasa: acarbosa, miglitol y voglibosa.
- Tiazolidinedionas: rosiglitazona y pioglitazona,
- Inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4): vildagliptina.
- Insulina
- Biguanidas: metformina

La terapia con Insulina es el tratamiento más eficaz cuando agentes orales no funcionan en el paciente, sin embargo, causan hipoglucemia y aumento de peso en las personas que la consumen. Los medicamentos más eficaces son las biguanidas como la metformina ya que a diferencia de otros fármacos como las sulfonilureas no causa aumento de peso ni efecto hipoglucemiante. (Mellado-Orellana, *et al.*, 2019)

Según la GPC se recomienda iniciar tratamiento farmacológico con clorhidrato de metformina con una dosis de 425 mg, así como cambios en el estilo de vida como el ejercicio y buenas medidas higiénico-dietéticas.

5.2. Clorhidrato de metformina

5.2.1. ¿Qué es el clorhidrato de metformina?

El clorhidrato de metformina es el antidiabético oral recetado con más frecuencia en la mayoría de los países, ya que es el fármaco de elección en el esquema básico de tratamiento. Pertenece a la familia de las biguanidas, grupo de medicamentos que proceden de la guanidina que se derivan de la planta *Galega officinalis*. (Flory, J., & Lipska, K, 2019) Reduce la producción de glucosa hepática y ayuda a disminuir complicaciones que trae consigo la diabetes, como lo es las enfermedades cardiovasculares y el síndrome metabólico. (Morantes-Caballero, *et al.*, 2017)

5.2.2. Características del fármaco

Es un fármaco que se administra vía oral, tiene una vida media de 1.5 a 3 horas y alta biodisponibilidad del 50 al 60%, se absorbe en el intestino delgado. (Srinivasan, *et al.*, 2023) Pertenece a la clase 3 (de alta solubilidad y baja permeabilidad) del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB). En la Tabla 1 se muestran las características físicas como la densidad, punto de fusión y ebullición y la solubilidad en agua del clorhidrato de metformina.

Tabla 1. Características físicas del principio activo (clorhidrato de metformina).

Pubchem

Características físicas	
Densidad	1.41 g/cm ³
Punto de ebullición	224,1 °C a 760 mmHg
Punto de fusión	223-226 °C
Solubilidad en agua	0.285 mg/mL (20°)

En la Tabla 2 se muestran las características químicas del clorhidrato de metformina y en la Figura 1, se observa la estructura del fármaco

Tabla 2. Características químicas del principio activo (clorhidrato de metformina).

Pubchem

Características químicas	
Nombre IUPAC	3-(diaminometiliden)-1,1-dimetilguanidina
Fórmula molecular	C ₄ H ₁₁ N ₅
Peso molecular	129.164 g/mol 165.63 g/mol (clorhidrato)
pH	2.7
pKa	12.4

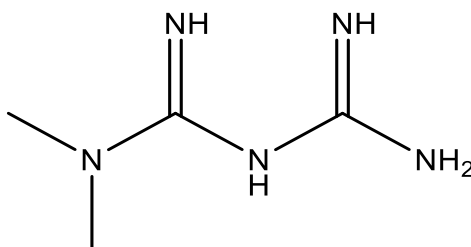


Figura 1. Estructura de la metformina

5.2.3. Mecanismo de acción

La metformina tiene distintos mecanismos de acción entre los que se encuentra la disminución de la producción de la glucosa hepática, esto es debido a que inhibe la gluconeogénesis y la glucogenólisis gracias a la interferencia en procesos enzimáticos y captura de sustratos. Así mismo eleva la sensibilidad del músculo ante la presencia de insulina y participa en retrasar la absorción intestinal de la glucosa. (Vicente Aguilera, *et al.*, 2019) Existe un transportador conocido como OCT que se encarga de llevar la metformina hacia la célula, inhibiendo la cadena respiratoria de la mitocondria en el complejo 1. La enzima cinasa activada por AMP (AMPK) se activa por un desajuste entre el consumo y la producción de ATP. El AMP se une a subunidades gamma y cambia la conformación lo cual hace que se active

la enzima e inhiba la defosforilación de treonina dentro de la subunidad catalítica alfa. Al activarse el AMPK, la célula pasa de un estado anabólico a uno catabólico, disminuyendo vías sintéticas de consumo de ATP y restaura el equilibrio energético, inhibe la síntesis de glucosa, lípidos, proteínas y crecimiento celular, estimula la oxidación de ácidos grasos y el consumo de glucosa. (Ayala-Yáñez, *et al.*, 2020). En la Figura 2 se muestra el mecanismo de acción de la metformina.

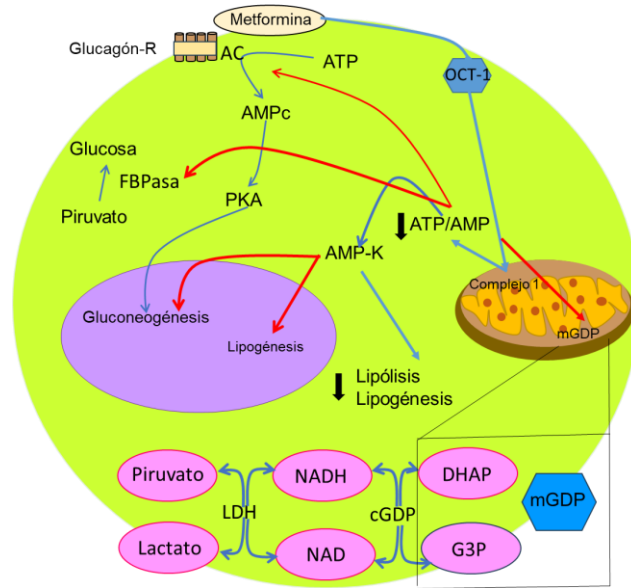


Figura 2. Mecanismo del clorhidrato de metformina

5.2.4. Dosificación y pauta de administración

Al ser diagnosticada la diabetes, se inicia con un tratamiento farmacológico que consta de un comprimido diario de 500 a 850 mg de clorhidrato de metformina, éste se deberá consumir después de la comida para disminuir los efectos adversos gastrointestinales. (IMSS, 2018)

5.3. Comprimidos

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, actualmente constituyen la forma farmacéutica más utilizada debido a su facilidad de administración, mayor precisión de dosis y facilidad de producción a gran escala

(se calcula que representan entre el 40% y el 70% de todas las formas de dosificación). La mayoría están destinados a la administración de fármacos por vía oral. Los comprimidos orales al ser deglutidos son absorbidos en el tracto gastrointestinal y causan efectos sistémicos. No obstante, algunos deben disolverse previamente en agua o permanecer en la cavidad bucal para ejercer una acción local. Los comprimidos pueden variar en lo relativo a su forma, tamaño y peso, el tamaño suele oscilar entre 0.5 y 17 mm y el peso entre 0.1 y 1.0 g. (Muñoz de los Ríos, 2019)

Los comprimidos pueden elaborarse mediante 3 vías: la vía húmeda, la vía seca y la compresión directa. Sin embargo, la vía de preferencia es la compresión directa por sus múltiples ventajas.

La compresión directa es la mezcla en seco, es decir, sin un tratamiento previo, del principio activo y excipientes, sin la generación de gránulos, permitiendo una fluidez y aumentando la adherencia de los polvos en la mezcla final, dando paso a la compresión. Este tipo de elaboración de comprimidos es muy utilizada para principios activos termosensibles y sensibles a la humedad, se ha comprobado que las tabletas producto de la compresión directa tiene tiempos de disolución más rápidos. Sin embargo, esta técnica presenta la desventaja de que los excipientes utilizados deben tener buenas propiedades de flujo y compresión.

La compresión directa ofrece los mejores resultados que pueden disminuir procedimientos y ahorrar costos, reduciendo tiempos, aumentando las capacidades de sus instalaciones y generando mayor competitividad sin alterar la calidad del producto. (Ardiles Silva, E., & Medina Rafael, 2022)

5.4. Coprocesados

El proceso más rápido para elaborar tabletas es la compresión directa, que consiste en mezclar el principio activo y los excipientes. Sin embargo, la metformina HCl tiene propiedades de compactación deficientes, lo que dificulta la formación de tabletas mediante esa técnica. (Erdemir, *et al.*, 2023)

En la actualidad se emplean otros métodos de fabricación de tabletas de metformina como lo es la granulación húmeda, sin embargo, esto conlleva a un aumento de pasos en el proceso y una gran responsabilidad cuando el fármaco es sensible al calor o la humedad.

El coprocesamiento es un método de proceso que consiste en combinar o realizar una mezcla física de dos o más sustancias como un principio activo y dos o más excipientes para crear un aglomerado con buenas características de fluidez sin cambios químicos significativos. El coprocesamiento para un principio activo se explora normalmente cuando las propiedades deseadas del polvo son difíciles de lograr. (Erdemir, *et al.*, 2023)

Existen varios métodos que se pueden utilizar para el coprocesamiento, entre ellos se encuentra el mezclado en seco/compactación con rodillo (RC), secado por aspersión, extrusión por fusión, coprecipitación, evaporación de disolventes, fresado, granulación en estado fundido, granulador por pulverización de lecho fluido (FBSG), método de gelatinización entre otros. (Bhatia, *et al.*; 2022)

Un objetivo particular de los coprocesados es obtener polvos con buenas características de fluidez para facilitar la compresión directa de principios activos difíciles de comprimir. (Erdemir, *et al.*, 2023) Esto genera excipientes con mejores propiedades reológicas, es decir, características físicas que aumenten la compresibilidad y la fluidez de la mezcla para compresión. (Molina Muñoz., & Santamaría, 2019)

5.5. Lecho fluido

El equipo de lecho fluidizado o lecho fluido es una máquina muy útil en procesos de secado de partículas sólidas y en la elaboración de coprocesados. El fundamento del proceso consiste en suspender un conjunto de partículas en la corriente de un fluido, generalmente aire para que la superficie de las partículas se exponga a ese fluido y transmitan calor o se expongan a una sustancia que favorezca la unión de

las partículas para formar un coprocesado. (Zurita Sánchez, 2023) En la Figura 3 se aprecia una representación del equipo de Lecho fluido.

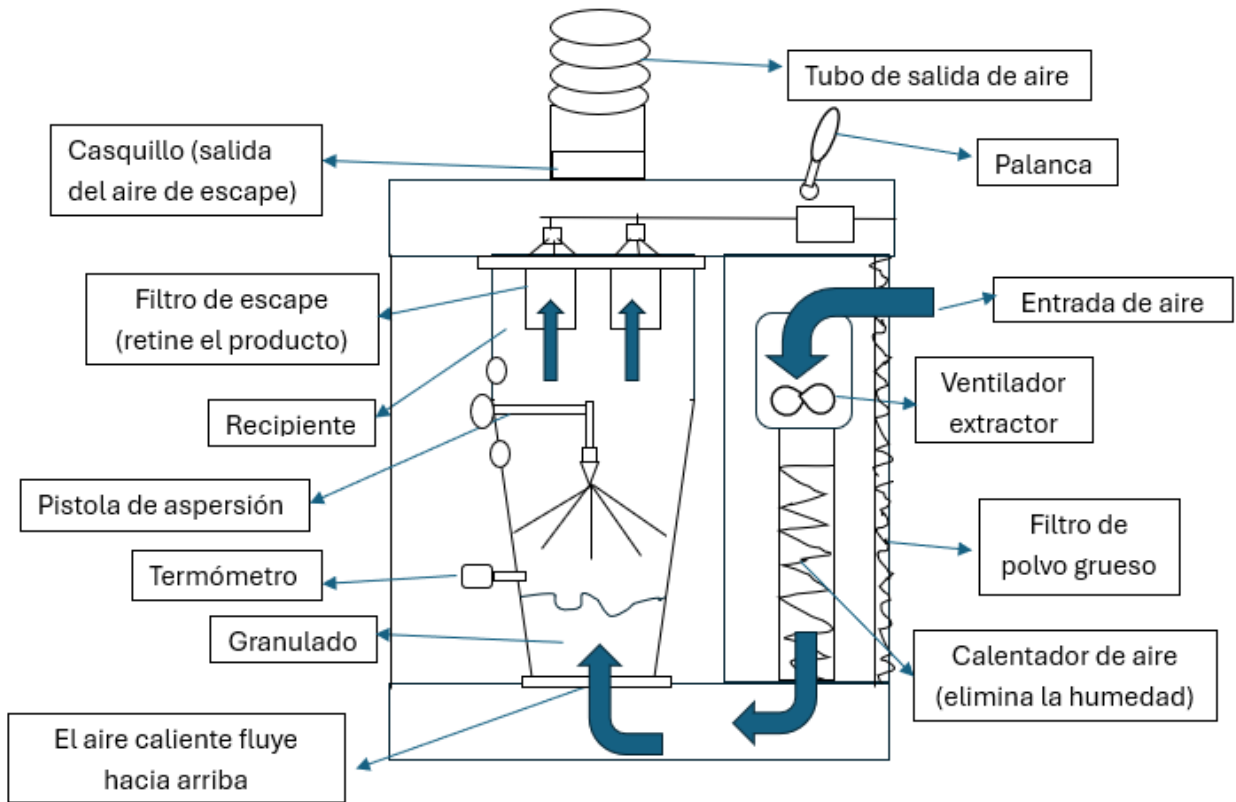


Figura 3. Secador de lecho fluido Aeromatic-Fielder.

5.6. SeDeM

El sistema SeDeM es una herramienta de preformulación que se basa en el estudio experimental y determinación cuantitativa de los parámetros de caracterización de sustancias en polvo, tiene el objetivo de determinar si una sustancia es apta para la producción de tabletas mediante tecnología de compresión directa, reduciendo el tiempo de espera para estudios de preformulación. Este sistema también proporciona formulaciones con un número mínimo de excipientes. (Nègre, JMS, *et al.*; 2013; Castañeda *et al.*, 2021) SeDeM puede disminuir tiempos de preformulación, al predecir una formulación sin preparar combinaciones de excipientes. Los resultados obtenidos de cada una de las pruebas arrojan valores de radio que forman un polígono con valores de radio máximo de 10. Si un valor de

radio es menor a 5, significa que existe una carecía en dicho parámetro. (Scholtz, *et al.*, 2017)

Los 12 parámetros de caracterización de sustancias en polvo son los siguientes:

- Densidad aparente (D_a)
- Densidad compactada (D_c)
- Índice de Carr (IC)
- Índice de Hausner (IH)
- Porosidad entre partículas (I_e)
- Índice de Cohesión (I_{cd})
- Angulo de reposo (α)
- Flujo de polvo (t'')
- Pérdida por secado (%HR)
- Higroscopicidad (%H)
- Tamaño de partícula (%Pf)
- Índice de homogeneidad (I_{θ})

Cuando todos los valores de radio son 10, el diagrama SeDeM toma la forma de un polígono regular circunscrito, dibujado conectando los valores de radio con segmentos lineales como se ve en la Figura 4. (Galdón Cabrera, 2023)

El diagrama SeDeM es de gran utilidad para conocer 3 índices, el índice paramétrico, el índice de perfil paramétrico y el índice de buena compresión, este último es el que indica si la sustancia o mezcla es de utilidad para compresión directa.

En la Tabla 3 se muestran los parámetros, así como los valores aceptables utilizados en SeDeM.

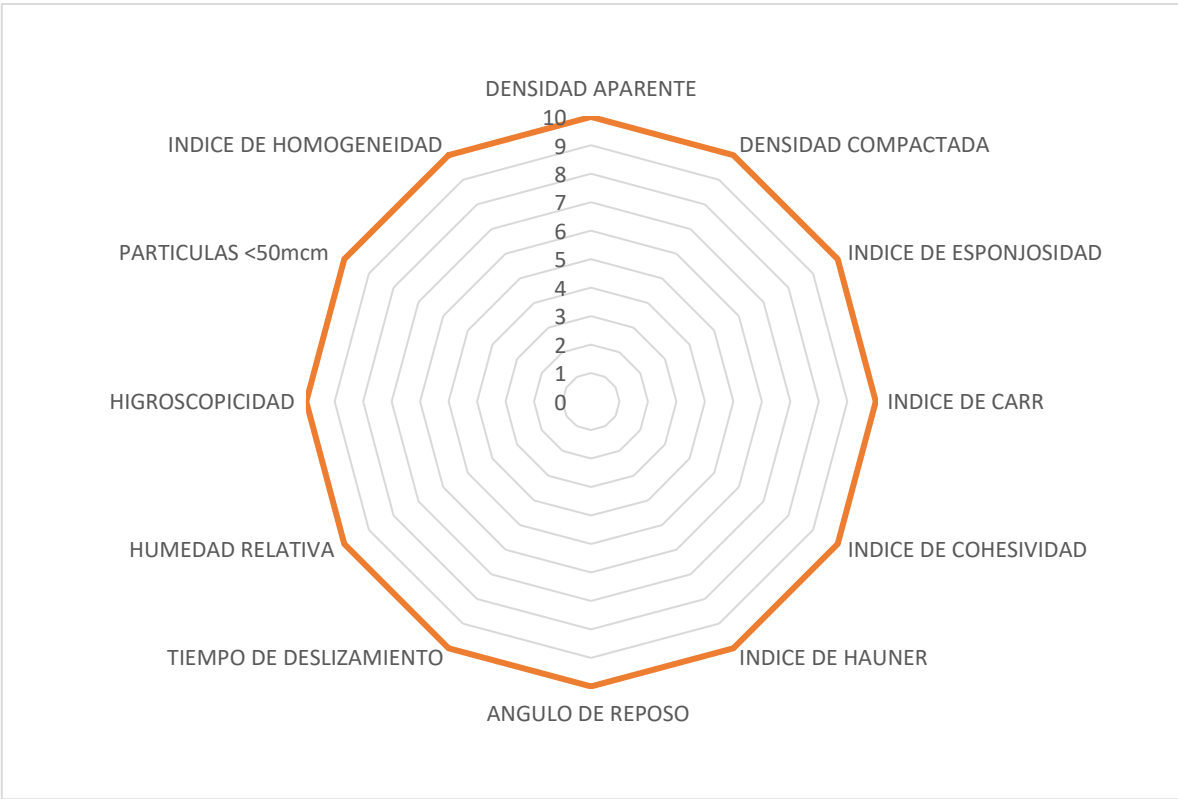


Figura 4. Diagrama de SeDeM con 12 parámetros

Tabla 3. Índices, parámetros y rangos aceptables de valores de parámetros utilizadas en el Sistema experto del desarrollo de medicamentos (SeDeM)

Índice	Parámetro	Símbolo	Unidades	Valor límite	Radio (r)	Factor aplicado
Dimensiones	Densidad aparente	Da	g/mL	0-1	0-10	10v
	Densidad compactada	Dc	g/mL	0-1	0-10	10v
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	le	-	0-1.2	0-10	10v/1.2
	Índice de Carr	IC	%	0-50	0-10	v/5
	Índice de cohesividad	Icd	N	0-200	0-10	v/20
Fluidez/deslizamiento	Índice de Hausner	IH	-	1-3	10-0	$5(3-v)^4$
	Ángulo de reposo	A	°	50-0	0-10	$10-(v/5)$
	Tiempo de deslizamiento	t''	s	20-0	0-10	$10-(v/2)$
Lubricación/estabilidad	Humedad relativa	HR%	%	0-10	10-0	10-v
	Higroscopicidad	H%	%	20-0	0-10	$10-(v/2)$
Lubricación/dosificación	Partículas <50µm	PF%	%	50-0	0-10	$10-(v/5)$
	Índice de homogeneidad	Iθ	-	$0-2 \times 10^{-2}$	0-10	500v

Scholtz, et al., 2017

5.7. Polivinilpirrolidona (PVP)

PVP es encontrado en la literatura con diversos sinónimos entre los que se encuentran: polividona; polivinilpirrolidona; povidona; povipharm; Polímero de 1-vinil-2-pirrolidinona etc.

Es un polímero sintético lineal que se obtiene por polimerización de 1-vinil-2-pirrolidinona y su grado de polimerización puede producir polímeros de diversos pesos moleculares. (Ardiles Silva, & Medina Rafael, 2022) En las Tablas 4 y 5 se muestran las características fisicoquímicas de polímero PVP.

Tabla 4. Características físicas del PVP

Características físicas	
Color	Polvo o escamas, de color blanco o blanco-amarillento
Olor	Inodoro o casi inodoro
Sabor	Ligeramente amargo
Punto de fusión	150 °C.
Solubilidad	Fácilmente soluble en agua, en etanol al 96 %, en metanol, muy poco soluble en acetona.
Viscosidad	Depende tanto de la concentración como del peso molecular del polímero empleado.

Tabla 5. Características químicas del PVP

Características químicas	
Nombre	Homopolímero de 1-etnil-2-pirrolidinona
Fórmula	$(C_6H_9NO)_n$
Peso molecular	2.500 – 3.000.000
pH	Acidez/alcalinidad pH = 3,0–7,0 (solución acuosa al 5 % p/v); pH = 4,0–7,0 (solución acuosa al 5 % p/v) para Povipharm K90.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

Sustancias:

- Clorhidrato de metformina donada por la compañía Helm de México S.A. con número de lote 1M9OP2005
- Clorhidrato de metformina sustancia de referencia obtenida de la FEUM con número de lote 1503116
- PVP K 29/30 obtenido de la UNAM (Universidad Nacional Autónoma de México)
- Celulosa microcristalina (Avicel PH101) obtenido de FMC Biopolymer con número de lote P106817006
- Celulosa microcristalina (Avicel PH102) obtenido de FMC Biopolymer con número de lote P207818346
- Dioxido de Silicio (Aerosil 200) obtenido del laboratorio de Farmacotecnia
- Estearato de magnesio obtenido del laboratorio de Farmacotecnia
- Fosfato de potasio monobásico obtenido de Meyer con número de lote M0823706
- Hidróxido de sodio. J.T Baker. Lote M16C58.

Materiales y equipos:

- Parrilla de calentamiento marca 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 TBH-220d
- Disolutor Hanson Research 72 RL
- Espectrofotómetro Varian 50 Bio

- Vernier digital Stainless Hardened
- Potenciómetro marca Roca, modelo PHS-3CU
- Termobalanza ROCA

Se propone la siguiente formulación y procedimiento para la elaboración de 100 g de coprocesado y la obtención de 4 lotes:

6.1. Formulaciones

6.1.1. Formulación para la elaboración del coprocesado

Clorhidrato de Metformina.....	90 g
PVP K29/30.....	5 g
Avicel PH101.....	5 g
Agua destilada	135 mL

6.1.2. Formulación para la elaboración de tabletas

Las tabletas deberán tener un peso ideal de 650 mg, aceptando un intervalo de peso de 619.9 a 681.8 mg. Se mezclan los 4 lotes de coprocesado y se toman las siguientes cantidades para elaborar tabletas con tamaño de lote de 80 gramos:

Mezclas de coprocesados.....	68.367 g
Avicel PH 102.....	10.58595 g
Aerosil 200	0.45226 g
Estearato de magnesio.....	0.8914 g

6.1.3 Formulación para la elaboración de capletas

El peso ideal de las capletas es de 1000 mg, aceptando un intervalo de peso de 950 a 1050 mg. Para obtener un tamaño de lote de 100 gramos se siguió la siguiente formulación:

Mezclas de coprocesados..... 94.44 g

Avicel PH 102 4.56 g

Aerosil 200..... 0.5 g

Estearato de magnesio..... 0.5 g

6.2. Procedimiento para la elaboración del coprocesado

1. Pesar en un vaso de precipitados de 1 L, 5 g de PVP K30
2. Agregar lentamente 135 mL de agua destilada y agitar durante 15 minutos con ayuda de un agitador magnético y una parrilla de agitación
3. Pesar y tamizar en una malla de 20, 90 g de clorhidrato de metformina y 5 g de Avicel PH101
4. Agregar las materias primas (90 g de clorhidrato de metformina y 5 g de Avicel PH101) a la cámara del granulador de lecho fluido (previamente armado y sanitizado)
5. Con ayuda de la pistola de aspersión del lecho fluido se adicionará la solución de PVP K29/30. Cuidar la presión en el lecho fluido y la temperatura dentro de la cámara para evitar la formación de aglomerados.

6.3. Evaluación del coprocesado

6.3.1. Densidad aparente (Da)

La densidad aparente se define como la relación que existe entre la masa de un polvo sin asentar y su volumen, se expresa en (g/mL). Depende en gran medida de la densidad y la distribución espacial de las partículas de la muestra del polvo.

Para conocer la densidad aparente se debe tamizar cuidadosamente una cantidad de polvo, en un tamiz con abertura de malla igual o mayor que 1.0 mm, esto para que los aglomerados que pudieron haberse formado no interfieran con la medición.

En una probeta de vidrio de 250 mL medir sin compactar, 100 g de la muestra de polvo (M) y nivelar para tener mayor exactitud en la medición, observar el volumen que ocupa el polvo (V0) y calcular la densidad aparente en g/mL, utilizando la fórmula que se muestra a continuación:

$$Da = \frac{M}{V_0} (1)$$

Repetir el procedimiento por triplicado. Si la densidad de la muestra tiene un volumen aparente sin asentar de más de 250 mL, seleccionar una muestra con volumen aparente sin asentamiento de 150 a 250 mL equivalente al 60% del volumen de la probeta. Cuando el volumen aparente sea menor a 100 mL utilizar una probeta de 100 mL y especificar en los resultados.

6.3.2. Densidad compactada (Dc)

La densidad compactada es el resultado de golpear un recipiente graduado con una determinada cantidad de muestra en polvo, usualmente la prueba de densidad compactada se realiza después de realizar la prueba de densidad aparente, utilizando la misma muestra sin retirarla del recipiente de medición.

El procedimiento consta de cubrir la boca de la probeta e impactarla 250 veces a una altura de 10 ± 5 cm a ritmo constante. Registrar el volumen en que se encuentra el polvo después de ser compactado (V_f). Calcular la densidad compactada en (g/mL) utilizando la fórmula la siguiente fórmula:

$$D_c = \frac{m}{V_f} \quad (2)$$

6.3.3. Índice de Carr (IC)

Se calcula mediante la fórmula 3

$$IC = 100 (V_0 - V_f)/V_0 \quad (3)$$

Donde:

V_f : volumen que ocupa el polvo compactado

V_0 : volumen que ocupa el polvo sin compactar

6.3.4. Índice de Hausner (IH)

Se calcula mediante la fórmula 4

$$IH = \frac{V_0}{V_f} \quad (4)$$

En la Tabla 6 se muestran los valores que corresponden a distintas propiedades de flujo para los índices de Carr y de Hausner

Tabla 6. Valores e interpretación de fluidez de los índices de Carr y de Hausner de acuerdo con la FEUM

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

6.3.5. Porosidad entre partículas (I_e)

Se calcula a partir de la ecuación que se muestra a continuación:

$$I_e = \frac{D_c - D_a}{(D_c)(D_a)} \quad (5)$$

Donde:

D_c : Densidad compactada

D_a : densidad aparente

6.3.6. Ángulo de reposo (α)

El ángulo de reposo es el ángulo máximo que se forma entre la superficie de un cono de una muestra de polvo respecto a un plano horizontal. El ángulo de reposo depende directamente de la distribución y forma del tamaño de partícula y la rugosidad de la superficie de las partículas de un polvo. Generalmente partículas con forma esférica y superficie lisa tienen mejores propiedades de flujo que aquellas que no presentan estas características

En la Tabla 7 se pueden observar los valores del ángulo de reposo que corresponde a la capacidad del flujo.

Tabla 7. Valores e interpretación de fluidez del ángulo de reposo de acuerdo con la FEUM

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

El procedimiento empleado para medir el ángulo de reposo consiste en utilizar un embudo de vidrio o acero inoxidable y colocarlo sobre un soporte para que de esta forma se obtenga un ángulo perpendicular a la superficie utilizada. Entre el borde inferior del embudo y la superficie de prueba debe de existir una distancia de 12.5 cm. Esta prueba se realiza por triplicado y consta en introducir dentro del embudo previamente obstruido de la superficie de salida, una cantidad de la muestra de polvo sin compactar de 50 ± 0.25 g. Se destapa la parte inferior del embudo y se deja fluir la muestra. Se mide la altura (h) y el diámetro (D) de la base del cono.

$$a = \tan^{-1} \frac{(2h)}{D} \quad (6)$$

Donde

h=altura del cono y D= diámetro del cono

6.3.7. Velocidad de flujo del polvo (t'')

La velocidad de flujo de un polvo es una manifestación de sus propiedades reológicas, y se define como el desplazamiento de una cantidad de muestra por unidad de tiempo. Se expresa en segundos y décimas de segundo por 100 g de

muestra, con un valor medio de tres medidas. Se efectúa simultáneamente a la prueba de ángulo de reposo. El procedimiento consiste en tomar el tiempo (t) con ayuda de un cronómetro, desde que se destapa la salida del embudo hasta que termina de salir el polvo. Utilizando la fórmula que se observa a continuación se calcula la velocidad de flujo.

$$t'' = \frac{P}{t} (7)$$

Donde:

P=Peso en gramos

t =Tiempo en segundos.

6.3.8. Partículas finas < 50 µm (%Pf)

El tamizado es un método que permite conocer el tamaño y la distribución de las partículas, gracias a un movimiento vibratorio que permite que el material fluya a través de los tamices. La prueba de partículas finas consiste en tamizar 100 g de polvo en tamices de varios tamaños con apertura de 850, 600, 425, 300, 250, 180, 125 y 53 µm, los tamices se colocan uno sobre otro de manera descendente. La muestra se tamiza durante 10 minutos.

Las partículas con un tamaño menor a 50 µm suele representar un problema en el proceso de fluidez y compresión. (Puñal Peces, 2014)

6.3.9. Humedad relativa (%HR)

La prueba de humedad relativa es de utilidad para determinar la cantidad de materia volátil presente en una muestra de polvo y que se elimina bajo ciertas condiciones. El contenido de humedad también influye en las propiedades reológicas y la estabilidad del polvo. La prueba se efectúa con 1 g de muestra del polvo colocada en una termobalanza. Para calcular la pérdida por secado se emplea la siguiente fórmula.

$$\%HR = P_i - P_f \quad (8)$$

Donde:

P_i=Peso inicial de la muestra en gramos.

P_f=Peso final de la muestra en gramos.

6.3.10. Higroscopicidad (%H)

Es la determinación del porcentaje de aumento de peso de la muestra después de ser mantenida en un desecador a una humedad relativa de 76% (±2%), la cual se obtuvo al preparar una solución saturada de cloruro de sodio (38g NaCl en 100 g de agua a una temperatura de 20 °C durante 24 horas). (Salim *et al.*, 2021)

$$\%H = \frac{P_f - P_i}{P_i} \times 100 \quad (9)$$

6.3.11. Índice de cohesividad (Icd)

Se determina comprimiendo el polvo deseado. Se calcula la dureza media (N) de las tabletas. Si el polvo crudo no se puede comprimir, se agrega a la mezcla un 3.5% de la siguiente mezcla: talco (2.36%), Aerosil 200 (0.14%) y estearato de magnesio (1.0%). Se comprime a una fuerza máxima de compresión.

6.3.12. Índice de homogeneidad (I₀)

Se basa en la distribución de las partículas del polvo, indicando el tamaño del tamiz (en mm), tamaño de partícula promedio en cada fracción y la diferencia en el tamaño de partícula promedio en la fracción. Se utiliza la fórmula que se muestra a continuación.

$$I_y = \frac{F_m}{100 + (d_m - d_{m-1})F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m)F_{m+1} + (d_m - d_{m-2})F_{m-2} + (d_{m+2} - d_m)\dots} \quad (10)$$

Dónde

F m: Porcentaje de partículas en el rango mayoritario

F m -1: Porcentaje de partículas en el rango inmediatamente inferior al rango mayoritario

F m + 1: Porcentaje de partículas en el rango inmediatamente superior al rango mayoritario

d m: Diámetro medio de las partículas en la fracción mayoritaria

d m - 1: Diámetro medio de las partículas en la fracción del rango inmediatamente debajo del rango mayoritario

d m + 1: Diámetro medio de las partículas en la fracción del rango inmediatamente superior al rango mayoritario

6.3.13. Cálculos SeDeM

Para determinar si el producto es aceptable o no para compresión directa, se evalúan los 12 parámetros antes mencionados, así como 3 índices; el índice paramétrico, el índice de perfil paramétrico y el índice de buena compresión como se muestra a continuación.

El perfil de parámetros (IP): indica el número de parámetros con valores de radios de polígono iguales o superiores al umbral mínimo aceptable de 0.5. Este punto teórico requiere que hasta el 50% de los parámetros estudiados alcancen valores de radios de polígono aceptables.

$$\text{índice de parámetros (IP): } (No.p \geq 5)/(No.Pt) \text{ (11)}$$

Donde:

No. p \geq 5: Indica el número de parámetros cuyo valor es igual o superior a 5.

No. Pt: Indica el número total de parámetros estudiados.

El índice de perfil paramétrico (IPP) es el promedio de todos los valores de radios medios y tiene un valor mínimo aceptable de 5.0.

$$IPP = \frac{\sum_{i=1}^n r_i}{n} \quad (12)$$

Donde:

$\sum_{i=1}^n r_i$: suma de los valores de radio de todos los parámetros estudiados

n: número de parámetros totales estudiados

Un buen índice de compresión (IGC) predice el rendimiento general de compresión directa de los materiales. El valor mínimo aceptable para el IGC es 5.0 y se calcula de la siguiente manera:

$$IGC = IPP \times f \quad (13)$$

Donde:

F: es el factor de confiabilidad. (Salim, *et al.*, 2021)

6.4. Evaluación de las tabletas y capletas

6.4.1. Variación de peso

El método de variación de masa se basa en la medición de la masa individual de las unidades de dosis y el cálculo de la variación entre ellas, tomando en cuenta una distribución homogénea y el contenido del principio activo.

El criterio para realizar la prueba de variación de masa es que las tabletas contengan 25 mg o más de un principio activo.

El procedimiento consta en pesar 10 tabletas individualmente, obtener el promedio, la desviación estándar y conocer el coeficiente de variación entre el peso de cada una de las tabletas.

6.4.2. Friabilidad o índice de abrasión

La friabilidad indica la fuerza que mantiene unidas a las partículas de una tableta o forma farmacéutica obtenida por compresión. La prueba de fiabilidad es de gran utilidad para conocer la capacidad de un comprimido para resistir la abrasión o el

desgaste por fricción al aplicarles alguna fuerza, manipularlos, envasarlos o transportarlos. El procedimiento consiste en pesar y sacar el promedio de una cantidad de unidades libres de polvo e introducir las dentro del tambor de un friabilizador, el cual se hará girar a 25 ± 1 rpm por 4 min. La cantidad de comprimidos utilizados dependerá de su peso, para aquellos con una masa igual o menor a 650 mg se utilizará la cantidad para que el peso final sea equivalente a 6.5 g sin exceder las 25 unidades. Si el peso es mayor a 650 mg se utilizarán 10 comprimidos para la prueba. Si la tableta es higroscópica se deberán controlar las condiciones del ambiente. El criterio de aceptación para la prueba consiste en que después de un ciclo de rotaciones no se observen unidades agrietadas laminadas o rotas y que la pérdida de masa promedio sea menor o igual al 1%. Para calcular el porcentaje de friabilidad se utiliza la ecuación 11 que se observa a continuación.

$$\left(\frac{P_i - P_t}{P_i}\right) \times 100 \quad (14)$$

Donde

P_i = peso total de las unidades antes de poner en el friabilizador

P_t = peso total de las unidades después de la prueba de friabilidad

Si el porcentaje de friabilidad es superior al 1% la prueba se repetirá dos veces más y se obtendrá el promedio de las tres pruebas.

6.4.3. Resistencia a la ruptura (dureza)

La dureza es la medida de la fuerza de unión mecánica de las tabletas. Las tabletas se colocan entre dos platinas, una de las cuales se mueve y aplica suficiente fuerza a la tableta hasta provocar su ruptura.

El procedimiento consiste en realizar la medición a 10 comprimidos, colocando individualmente un comprimido de forma diametral entre las dos platinas y aumentar la presión hasta que se produzca una ruptura. Los resultados se expresan como el valor promedio, registrando el valor máximo y el mínimo de las fuerzas medidas,

indicando el tipo de aparato y cuando corresponda, la orientación del comprimido
Los resultados se pueden expresar en N, kg o Kp. (FEUM)

6.4.4. Valoración de tabletas de metformina

Para realizar el proceso de valoración se debe preparar una solución de referencia de clorhidrato de metformina disolviendo 10 mg de SRef-FEUM en 10 mL de agua, tomar 100 µL de la solución anterior y llevar al aforo a 10 mL con agua. Leer la muestra en un espectrofotómetro a 233 nm usando agua como blanco.

Para realizar la valoración de los comprimidos realizar el procedimiento que se muestra a continuación:

1. Pesar 20 comprimidos y calcular su peso promedio
2. Triturar hasta obtener un polvo fino
3. Pesar una muestra equivalente a 100 mg de clorhidrato de metformina.
4. Tomar una muestra y colocarla en un matraz volumétrico de 100 mL
5. Agregar 70 mL de agua y agitar por 15 min
6. Llevar a aforo con agua.
7. Filtrar la solución anterior con papel filtro y descartar los primeros 20 mL.
8. Pasar una alícuota de 10 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 100 mL
9. Llevar al aforo con agua y mezclar
10. Transferir una alícuota de 10 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL
11. Llevar al aforo con agua y mezclar
12. Determinar la absorbancia al UV de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra a una longitud de onda máxima de absorción de 232 nm, utilizar celdas de 1 cm y agua como blanco.

Calcular la cantidad de clorhidrato de metformina en la porción de muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula

$$CD \left(\frac{Am}{Aref} \right) (15)$$

Donde:

C=cantidad de clorhidrato de metformina por mililitro, en la preparación de referencia

D=factor de dilución de la muestra

Am=Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra

Aref=absorbancia obtenida con la preparación de referencia

6.4.5. Disolución

6.4.5.1. Curva de calibración

Preparar 6 L de un medio de solución de fosfato monobásico de potasio, disolver 44.24 g de fosfato monobásico de potasio y 5.82 g de hidróxido de sodio, ajustar hasta obtener un pH de 6.8; si el pH está por debajo o por encima de este valor se ajusta con hidróxido de sodio 0.2 M o con solución de ácido fosfórico 0.1 M respectivamente. Desgasificar el medio por vacío.

Cuantificar el clorhidrato de metformina presente en los comprimidos con ayuda de una curva de calibración.

Preparar una solución Stock agregando 10 mg de Sref de clorhidrato de metformina en un matraz de 10 mL y aforar con un medio de disolución de fosfato de pH 6.8. La solución Stock deberá encontrarse en una concentración de 100 µg/mL,

De la solución stock tomar alícuotas de 40, 60, 80, 100 y 120 µL y llevar al aforo en un matraz de 10 mL utilizando el mismo medio de disolución de la solución stock, preparar las muestras por triplicado. Se obtendrán concentraciones de 4, 6, 8, 10 y 12 µg/mL, leer en el espectrofotómetro a 233 nm utilizando medio de disolución como blanco.

6.4.5.2. Perfil de disolución

Colocar 900 mL del medio en cada uno de los vasos del disolutor, colocar un comprimido dentro de cada vaso del disolutor (6 vasos) y se accionar el equipo a 50

rpm durante 60 min. Tomar muestras a los 5,15,30,45 y 60 min y filtrar con ayuda de acrodiscos de la marca Whatman con poro de 0.45 µm. Diluir cada alícuota con medio de disolución para tener una concentración similar a la de la preparación de referencia. Tomar 200 µL de las alícuotas y aforar con medio de disolución en matraces de 10 mL. Leer la preparación de la muestra y de la referencia a 233 nm, usando medios de disolución como blanco. Calcula el porcentaje de clorhidrato de metformina disuelta por medio de la siguiente fórmula.

$$\frac{100 CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{M} \quad (16)$$

Donde:

C=cantidad de clorhidrato de metformina por mililitro, en la preparación de referencia

D=factor de dilución de la muestra

Am=Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra

Aref=absorbancia obtenida con la preparación de referencia

M=Cantidad de clorhidrato de metformina indicada en el marbete

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1. Formulaciones

Cuatro lotes de coprocesados de clorhidrato de metformina al 90%, se elaboraron en lecho fluido; utilizando clorhidrato de metformina, Avicel PH 101 y una disolución de PVP y agua. Los 4 lotes resultaron adecuados para la elaboración de tabletas y capletas por compresión directa. Las tabletas elaboradas fueron de 650 mg, (dosis 500 mg) la formulación consistió en una mezcla de cierta cantidad del lote elaborado a partir de la mezcla de los 4 lotes de coprocesado, Avicel PH 102, Aerosil 200 y estearato de magnesio. También se elaboraron capletas de 1000 mg (dosis 850 mg) con los mismos excipientes utilizados para la elaboración de tabletas.

7.2. Procedimiento para la elaboración del coprocesado

Los 4 lotes de coprocesado fueron elaborados en un equipo de lecho fluido en donde se colocó una mezcla de clorhidrato de metformina y Avicel PH 101 y se asperjó una solución de PVP en agua.

En el primer lote se obtuvo un rendimiento del 97.05%, el segundo de 96.76%, el tercero de 96.48 % y por último en el cuarto coprocesado se obtuvo un rendimiento del 96.94%. El rendimiento obtenido de los 4 lotes fue aceptable ya que se obtuvieron pérdidas menores al 5%.

El promedio del tiempo empleado en cada uno de los procesos de elaboración de coprocesado fue de 1 hora con 50 minutos. Las condiciones del proceso de elaboración de los 4 lotes de coprocesado en lecho fluido se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Condiciones de proceso de elaboración de coprocesado en equipo de lecho fluido

Temperatura de trabajo	45 -55°C
Velocidad de aspersión de la solución aglutinante	3 rpm
Presión de aire comprimido	3 bar
Presión de aire de atomización	1 bar
Salida de aire de presión	2 bar
Tiempo promedio de elaboración del coprocesado	1 hora con 50 minutos

7.3. Evaluación del coprocesado

A cada uno de los lotes de coprocesado se le realizaron distintas pruebas para evaluar sus propiedades de flujo mediante pruebas descritas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), las pruebas fueron la medición de la densidad aparente y compactada, el ángulo de reposo y la velocidad de flujo, para conocer el índice de Carr y de Hausner. También se realizaron otro tipo de pruebas como humedad relativa, higroscopicidad, porosidad entre partículas, índice de cohesividad, e índice de homogeneidad. De acuerdo con los resultados, los 4 lotes del coprocesado cumplen con las propiedades adecuadas de fluidez.

7.3.1. Densidad aparente (Da)

Se realizaron pruebas descritas en la FEUM para conocer la fluidez de los lotes de coprocesados. La primera prueba realizada fue la densidad aparente. La densidad del polvo en la probeta no ocupó un volumen mayor a 250 mL ni menos de 150 mL.

La densidad aparente de los 4 lotes se encontró en un intervalo de 0.49 a 0.54 g/mL. Los resultados se pueden observar en la Tabla 9.

7.3.2. Densidad compactada (Dc)

Al impactar la probeta contra una superficie se observó que el volumen del coprocesado disminuyó. Los resultados de la prueba de densidad compactada se encuentran en un intervalo entre 0.59 a 0.69 g/mL. Los resultados se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9. Resultados obtenidos de las pruebas de densidad aparente y compactada de 4 lotes de coprocesado de clorhidrato de metformina

Lotes	Densidad aparente (g/mL)	Promedio de densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)	Promedio de densidad compactada (g/mL)
Lote 1	0.48	0.49	0.57	0.59
	0.51		0.59	
	0.51		0.61	
Lote 2	0.56	0.49	0.69	0.69
	0.58		0.69	
	0.58		0.69	
Lote 3	0.57	0.57	0.68	0.69
	0.57		0.69	
	0.57		0.69	
Lote 4	0.54	0.54	0.65	0.66
	0.54		0.67	
	0.54		0.66	

7.3.3. Índice de Carr (IC)

La compresibilidad del coprocesado se determinó mediante dos índices, el índice de Carr y el de Hausner. El índice de Carr de los 4 lotes se encuentra en un intervalo de 15.72 a 18.29. Los lotes 1, 2 y 3 obtuvieron valores correspondientes a un flujo bueno, el cual según las especificaciones para ser considerado de esta forma debe encontrarse entre 12 a 17. Por otro lado, el lote 4 confirma propiedades de flujo aceptables ya que se encuentra dentro del índice de Carr que marcan las especificaciones, entre 18 a 22. Los datos pueden observarse en la Tabla 10.

7.3.4. Índice de Hausner (IH)

El índice de Hausner se encuentra en un intervalo de 1.19 y 1.22. Los 4 lotes resultaron tener propiedades de flujo aceptables como se observa en la Tabla 10.

Tabla 10. Índices de Carr (IC) y de Hausner (IH) de los 4 lotes de coprocesado de clorhidrato de metformina

Lotes	IC	Promedio IC	IH	Promedio IH
Lote 1	15	15.72	1.18	1.19
	15.10		1.18	
	17.01		1.21	
Lote 2	19.54	17.82	1.24	1.22
	16.67		1.2	
	17.26		1.20	
Lote 3	16.47	17.25	1.19	1.21
	17.65		1.21	
	17.65		1.21	
Lote 4	17.78	18.29	1.22	1.22
	19.10		1.24	
	17.98		1.22	

7.3.5. Porosidad entre partículas (Ie)

La porosidad entre partículas fue baja, lo cual señala que puede formar estructuras más compactas.

En la Tabla 11 se muestra el índice de porosidad entre partícula, el cual va de 0.30 a 0.34.

Tabla 11. Resultados del índice de porosidad entre partículas de 4 lotes de coprocesado de clorhidrato de metformina

Lotes	Porosidad entre partículas	Promedio de porosidad entre partículas
Lote 1	0.31	0.31
	0.29	
	0.33	
Lote 2	0.35	0.31
	0.29	
	0.30	
Lote 3	0.29	0.30
	0.31	
	0.31	
Lote 4	0.33	0.34
	0.35	
	0.33	

7.3.6. Ángulo de reposo (α)

El ángulo de reposo también es un parámetro para evaluar las propiedades de fluidez de los polvos. Los 4 lotes arrojaron resultados que se encuentran en un intervalo de 25.58 a 29.48 °, los cuales corresponden a una capacidad de flujo excelente. En la Tabla 12 se encuentran los resultados.

Tabla 12. Resultados obtenidos de las pruebas de ángulo de reposo de 4 lotes de coprocesado de clorhidrato de metformina

Lotes	Ángulo de reposo (°)	Promedio ángulo de reposo (°)
Lote 1	29.49	28.43
	28.09	
	27.70	
Lote 2	26.41	25.58
	24.49	
	25.85	
Lote 3	27.09	26.05
	23.90	
	27.15	
Lote 4	33.03	29.48
	30.96	
	24.46	

7.3.7. Flujo del polvo (t^{''})

En la Tabla 13 se puede observar que la velocidad de flujo fue satisfactoria, la fluidez de los lotes de coprocesado se encuentra entre un intervalo de 26.66 a 43.52 g/s.

Tabla 13. Resultados obtenidos de las pruebas de flujo del polvo de 4 lotes de coprocesado de clorhidrato de metformina

Lotes	Flujo del polvo (g/s)	Promedio flujo del polvo (g/s)
Lote 1	26.43	26.66
	27.17	
	26.38	
Lote 2	46.69	43.19
	39.84	
	43.02	
Lote 3	43.95	43.52
	43.55	
	43.07	
Lote 4	38.95	39.06
	28.89	
	49.34	

7.3.8. Partículas finas < 50 µm (% Pf)

El tamaño de partícula se determinó mediante un análisis granulométrico, conocido como análisis por tamizado.

Los resultados de tamaño de partícula de los 4 lotes obtenidos se muestran en las Tablas 14 a 17. Al realizar una comparativa se observa que en el lote 1 se obtuvo un tamaño de partículas de 278.34 µm, en el lote 2 de 275.93 µm, en el lote 3 de 281.21 µm y en el lote 4 se obtuvo un resultado de 277.4 µm. El tamaño de partícula promedio fue de 278.22 µm. Esta prueba es de utilidad para conocer el tamaño de partícula y el porcentaje de partículas finas menores a 50 µm. Los resultados de la Tabla 18 muestran que solo el 10.51 % de partículas corresponde a partículas finas y de acuerdo con Puñal Peces en su investigación “Aplicación del sistema experto SeDeM a la optimización de la fabricación de medicamentos según ICH Q8, Q9 y Q10”, el porcentaje de partículas menores a 50 µm obtenido en esta investigación no afecta la fluidez y la capacidad de compresión del polvo.

Tabla 14. Valores de tamaño de partícula del primer lote

Características		Lote 1				
Malla	Apertura (µm)	Tamiz (g)	Tamiz + granulado (g)	gramos totales (g)	% retenido	PR*Å (gµm)
20	850	397.2	403.0	5.8	6.13	4930
30	600	376.4	385.1	8.7	9.20	6307.5
40	425	355.2	361	5.8	6.13	2972.5
50	300	338.5	346.4	7.9	8.35	2863.75
60	250	325.2	334.1	8.9	9.41	2447.5
80	180	364.8	385.7	20.9	22.09	4493.5
120	125	215.0	228.9	13.9	14.69	2119.75
270	53	308.3	322.1	13.8	14.59	1228.2
Base	< 53	364.7	373.6	8.9	9.41	471.7
Suma		3045.3	3139.9	94.6	100	27834.4
Tamaño de partícula						278.34 µm

Tabla 15. Valores de tamaño de partícula del segundo lote

Características		Lote 2				
Malla	Apertura (µm)	Tamiz (g)	Tamiz granulado (g)	gramos totales	% retenido	PR*Å (gµm)
20	850	395.9	404.7	8.8	9.12	7480
30	600	376.3	383.7	7.4	7.67	5365
40	425	355.1	361	5.9	6.11	3023.75
50	300	338.3	343.3	5	5.18	1812.5
60	250	325	329.1	4.1	4.25	1127.5
80	180	364.7	381.7	17	17.62	3655
120	125	214.9	234.5	19.6	20.31	2989
270	53	308.1	325.3	17.2	17.82	1530.8
Base	< 53	364.4	375.9	11.5	11.92	609.5
Suma		3042.7	3139.2	96.5	100	27593.05
Tamaño de partícula						275.93 µm

Tabla 16. Valores de tamaño de partícula del tercer lote

Características		Lote 3				
Malla	Apertura (µm)	Tamiz (g)	Tamiz granulado (g)	gramos totales	% retenido	PR*Å (gµm)
20	850	396	401.1	5.1	5.33	4335
30	600	376.4	385	8.6	8.99	6235
40	425	355.2	363.7	8.5	8.89	4356.25
50	300	338.5	348.5	10	10.46	3625
60	250	325.1	334.4	9.3	9.73	2557.5
80	180	364.9	381.2	16.3	17.05	3504.5
120	125	215	224	9	9.41	1372.5
270	53	308.3	325.2	16.9	17.68	1504.1
Base	< 53	364.6	376.5	11.9	12.45	630.7
Suma		3044	3139.6	95.6	100	28120.55
Tamaño de partícula						281.21 µm

Tabla 17. Valores de tamaño de partícula del cuarto lote

Características		Lote 4				
Malla	Apertura (µm)	Tamiz (g)	Tamiz granulado (g)	gramos totales	% retenido	PR*Å (gµm)
20	850	396	401	5	5.23	4250
30	600	376.5	383.3	6.8	7.11	4930
40	425	355.3	363.2	7.9	8.26	4048.75
50	300	338.5	350.9	12.4	12.97	4495
60	250	325.1	336	10.9	11.40	2997.5
80	180	364.8	381.2	16.4	17.15	3526
120	125	215	223.7	8.7	9.10	1326.75
270	53	308.4	328	19.6	20.50	1744.4
Base	< 53	364.6	372.5	7.9	8.26	418.7
Suma		3044.2	3139.8	95.6	100	27737.1
Tamaño de partícula						277.4 µm

Tabla 18. Promedio del porcentaje retenido de partículas mayores y menores a

50 µm

Apertura (µm)	% retenido Lote 1	% retenido Lote 2	% retenido Lote 3	% retenido Lote 4	Promedio
>50	90.59	88.08	87.55	91.74	89.49
<50	9.41	11.92	12.45	8.26	10.51

7.3.9. Humedad relativa (%HR)

En los resultados de la Tabla 19, se observa que la cantidad de materia volátil que se eliminó ante la aplicación de una fuente de calor se encuentra entre 1 y 1.99%. Lo cual indica que no presentará problemas en la compresión. Por lo tanto, los resultados se consideran aceptables ya que son menores al 5% que indican las especificaciones.

Tabla 19. Resultados obtenidos de la prueba de pérdida por secado de 4 lotes de coprocesado de clorhidrato de metformina

Lotes	Humedad relativa
Lote 1	1.99%
Lote 2	1.97%
Lote 3	0.99%
Lote 4	1.00%

7.3.10. Higroscopicidad (%H)

El porcentaje de aumento de peso en la prueba de higroscopicidad se encuentra en un intervalo de 0.23 a 0.37 %. La prueba cumple con las especificaciones de la monografía individual de la FEUM debido a que tiene valores menores al 0.5 %. Los resultados se resumen en la Tabla 20.

Tabla 20. Resultados obtenidos de la prueba de higroscopicidad de 4 lotes de coprocesado de clorhidrato de metformina

Lotes	Higroscopicidad (g)	% Higroscopicidad	Promedio de % Higroscopicidad
Lote 1	0.003	0.3	0.27
	0.003	0.30	
	0.002	0.20	
Lote 2	0.004	0.40	0.23
	0.002	0.20	
	0.001	0.10	
Lote 3	0.005	0.50	0.30
	0.004	0.40	
	0	0	
Lote 4	0.006	0.60	0.37
	0.002	0.2	
	0.003	0.30	

7.3.11. Índice de cohesividad (Icd)

El índice de cohesividad es de gran importancia para realizar el diagrama SeDeM y conocer si el polvo utilizado tiene buenas propiedades de compresión. Para esta prueba se elaboraron tabletas convexas de 13mm con un peso aproximado a 800 mg, se midió su dureza en Newtons (N) y se observó que el promedio de la dureza de 10 comprimidos fue de 158.5, un valor aceptable para la prueba de índice de cohesividad. Los resultados se muestran en la Tabla 21.

Tabla 21. Resultados obtenidos de la prueba de índice de cohesividad

Índice de cohesividad		
	Peso (g)	Dureza (N)
	1.0339	153
	1.0245	158
	1.0369	137
	1.0386	158
	1.0477	175
	1.045	166
	1.0365	147
	1.0434	176
	1.0443	173
	1.043	142
Promedio	1.039	158.5
DS	0.007	13.914
% CV	0.6578	8.779

7.3.12. Índice de homogeneidad (I θ)

En la Tabla 22 se observan los resultados del proceso de índice de homogeneidad del tamaño de partícula, se observa que el valor de I θ es muy bajo, menor a 1, lo que indica que la distribución de las partículas del polvo no fue homogénea.

Tabla 22. Resultados obtenidos de la prueba de índice de homogeneidad de 4 lotes de coprocesado de clorhidrato de metformina

Intervalo de apertura (µm)	% retenido Lote 1	% retenido Lote 2	% retenido Lote 3	% retenido Lote 4	Promedio
850	6.13	9.12	5.33	5.23	6.45
850-600	9.20	7.67	9	7.11	8.24
600-425	6.13	6.11	8.89	8.26	7.35
425-300	8.35	5.18	10.46	12.97	9.24
300-250	9.41	4.25	9.73	11.40	8.70
250-180	22.09	17.62	17.05	17.15	18.48
180-125	14.69	20.31	9.41	9.10	13.38
125-53	14.59	17.82	17.68	20.50	17.65
53-0	9.41	11.92	12.45	8.26	10.51
I θ	0.001055				

7.3.13 Análisis de SeDeM

En la Tabla 23 se observan cada uno de los parámetros evaluados utilizando la mezcla de los 4 lotes del coprocesado. El diagrama SeDeM es de utilidad para conocer las características de una sustancia en polvo y predecir su comportamiento en la comprensión directa.

Como se aprecia se consideraron 12 parámetros del sistema SeDeM y se aplicaron al coprocesado obtenido, se obtuvieron los valores de radios y se creó el polígono que se muestra en la Figura 5.

El perfil de parámetros (IP) del coprocesado de clorhidrato de metformina tiene 7 valores de parámetros aceptables de los 12 considerados. Los parámetros en los que se observa deficiencia son en el índice de esponjosidad, índice de carr, ángulo de reposo, humedad relativa y el índice de homogeneidad, se considera que existe una deficiencia en dichos parámetros ya que se obtuvieron radios menores a 5

El índice paramétrico (IP) fue aceptado ya que arrojó un valor de 0.58, el índice de perfil paramétrico (IPP) corresponde a un valor aceptable de 6.29 y el índice de buena compresión (IGC) mostró un valor aceptable de 5.98. De acuerdo con Suñé y colaboradores una mezcla de polvos será de utilidad para compresión directa si el índice de buena compresibilidad es mayor o igual a 5.

Tabla 23. Resultados obtenidos de los parámetros de SeDeM

Incidencia	Parámetro	Valores obtenidos	Radio	Medida de incidencia
Dimensiones	Da (g/mL)	0.53	5.28	5.94
	Dc (g/mL)	0.66	6.60	
Compresibilidad	le	0.32	2.64	4.67
	IC	17.27	3.45	
	Icd (N)	158.5	7.93	
Fluidez/Deslizamiento	IH	1.21	8.95	7.38
	α (°)	27.39	4.52	
	t"(s)	2.68	8.66	
Lubricación/Estabilidad	HR(%)	1.49	8.6	9.23
	H (%)	0.29	9.86	
Lubricación/Dosificación	Pf (%)	10.51	7.9	4.21
	I θ	0.001055	0.53	
Índice paramétrico (IP)				0.58
Índice de perfil paramétrico (IPP)				6.29
Índice de buena compresión (IGC)				5.98

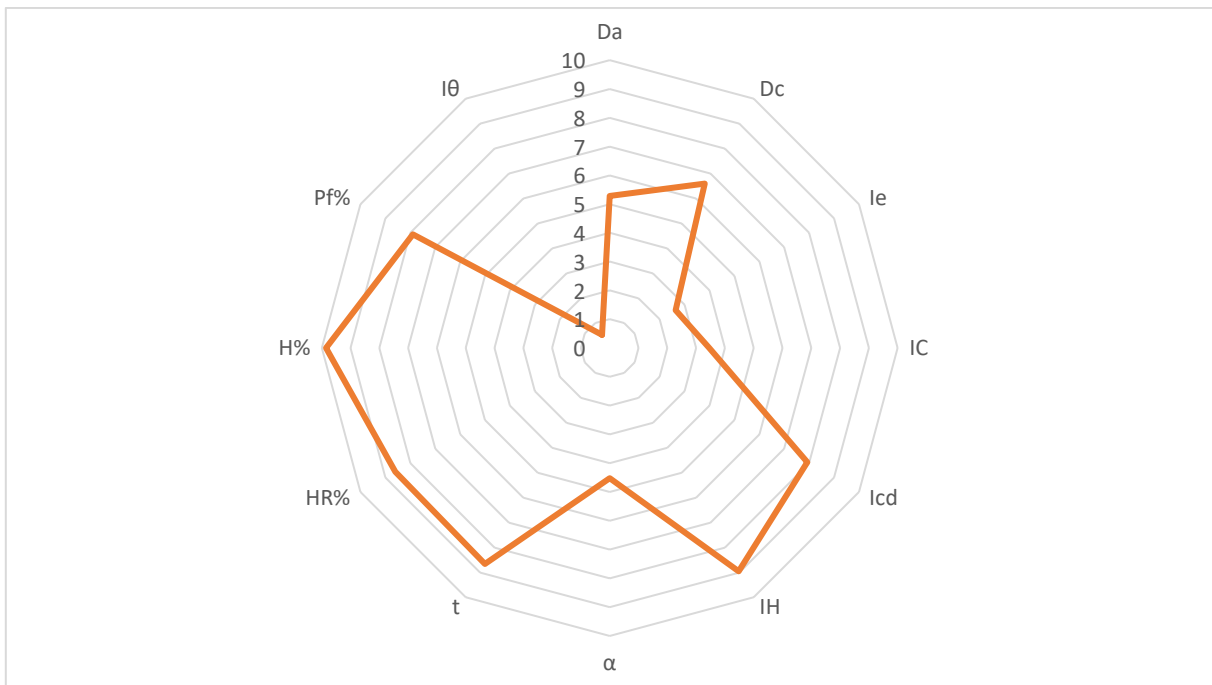


Figura 5. Diagrama SEDEM del coprocesado de clorhidrato de metformina

7.4. Evaluación de las tabletas

Las tabletas se realizaron en una tableteadora rotativa Riva Piccola mediante compresión directa, se usaron punzones cóncavos de 13 mm y se obtuvieron tabletas de 650 mg aproximadamente.

Se realizaron 5 pruebas de control de calidad a las tabletas. Las pruebas fueron, friabilidad, dureza, variación de peso, valoración y perfil de disolución como lo marca la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).

7.4.1. Variación de peso

En la Tabla 24 se encuentran los resultados de la prueba de variación de peso, el peso promedio de las 10 tabletas utilizadas dio un valor de 0.65 g. La prueba de variación de peso fue aprobada ya que los pesos de las tabletas se encuentran dentro del intervalo especificado y el porcentaje de CV fue de 1.62, menor al 5%.

Tabla 24. Resultados de la prueba de variación de peso de tabletas de clorhidrato de metformina

Prueba de variación de peso	
Tableta	peso inicial (g)
1	0.6527
2	0.6484
3	0.6339
4	0.6474
5	0.6537
6	0.6451
7	0.6395
8	0.6632
9	0.6414
10	0.6683
Promedio	0.64936
Intervalo de aceptación	0.6175-0.6825
DE	0.010555483
% CV	1.625520981
Valor máximo	0.6683
Valor mínimo	0.6339

7.4.2. Friabilidad o índice de abrasión

Las tabletas no mostraron unidades agrietadas, laminadas ni rotas después de la prueba de friabilidad. En la Tabla 25 se muestra que el porcentaje de pérdida por astillamiento o abrasión es de 0.46%. La formulación cumple con el porcentaje establecido en la FEUM, el cual debe de ser menor al 1%.

Tabla 25. Resultados de la prueba de friabilidad de tabletas de clorhidrato de metformina

Prueba de Friabilidad				
Tabletas	peso inicial (g)	peso final (g)	Diferencia	Pérdida de peso %
Promedio	0.64936	0.64638	0.00298	0.46

7.4.3. Resistencia a la ruptura (dureza)

Los resultados de la prueba de dureza y el diámetro de las tabletas se muestran en la Tabla 26. El promedio de la dureza de las tabletas fue de 11.89 kp, con un diámetro de 13.10 mm. El valor de dureza que se buscaba en tabletas era de 11 kp con un diámetro de 13 mm. Por lo tanto, esta propiedad mecánica de tabletas se acepta.

Tabla 26. Resultados de la prueba de Dureza y diámetro de tabletas de clorhidrato de metformina

Prueba de dureza				
	Peso (g)	Vernier digital		Durómetro
		corona (mm)	Diámetro (mm)	Dureza (kp)
	0.6495	5.49	13.1	10.81
	0.6495	5.45	13.09	10.71
	0.654	5.44	13.08	11.62
	0.6575	5.49	13.08	11.83
	0.6569	5.49	13.1	12.13
	0.6355	5.33	13.13	10.71
	0.6597	5.47	13.11	12.75
	0.6612	5.46	13.1	13.05
	0.6542	5.47	13.13	12.13
	0.6539	5.43	13.09	13.15
Promedio	0.65	5.45	13.10	11.89
DE	0.007	0.05	0.018	9.15
% CV	1.12	0.87	0.14	7.85

7.4.4. Valoración de tabletas de metformina

En la Tabla 27 se muestran los resultados obtenidos de la prueba de valoración. Se obtuvo un porcentaje de valoración 99.49. Dicho valor está dentro de las especificaciones que marca la monografía de la FEUM.

Tabla 27. Resultados de la prueba de valoración de tabletas de clorhidrato de metformina

Muestra	Absorbancia de la muestra	Absorbancia de la solución de referencia	Muestra (mg/mL)	Referencia (mg/mL)	Valoración (%)
1	0.82	0.813	81.57	81.3	100.33
2	0.81	0.82	81.07	81.67	99.27
3	0.81	0.82	80.77	81.67	98.90
Promedio	0.81	0.82	81.14	81.55	99.50
DE	0.004	0.002	0.40	0.21	0.74
%CV	0.50	0.262	0.50	0.26	0.75

7.4.5. Disolución

7.4.5.1. Curva de calibración

Para calcular el porcentaje de liberación de clorhidrato de metformina tanto en tabletas como en capletas se realizó una curva de calibración. Como se observa en el Gráfico 1, la curva tiene un valor de linealidad de 0.9999. La guía de validación de métodos analíticos indica que un valor mayor o igual a 0.98 es confiable para la determinación de la cantidad de principio activo en una sustancia, por lo tanto, la curva de calibración del Gráfico 1, cumple con las especificaciones.

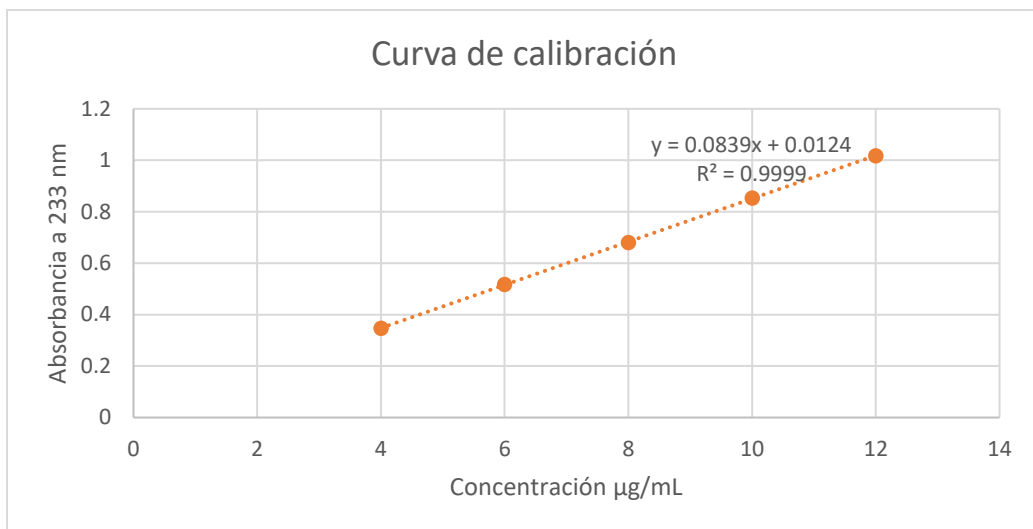


Gráfico 1: Curva de calibración de clorhidrato de metformina

7.4.5.2. Perfil de disolución

En la Tabla 28 y el Gráfico 2 se observan los resultados del porcentaje de liberación de 6 tabletas de clorhidrato de metformina. A los 5 minutos se dio un porcentaje de liberación de 46.44, a los 15 minutos un porcentaje de 92.24, a los 30 minutos un porcentaje de liberación de 99.85, a los 45 minutos un porcentaje de 106,71 y al término de una hora, se observó un porcentaje de 107.99 %.

La prueba de disolución fue aprobatoria, debido a que la liberación llegó al 92% a los 15 minutos, el fármaco se liberó de manera gradual y al cabo de los 60 minutos ya se había liberado todo el principio activo

Tabla 28. Porcentaje de liberación de clorhidrato de metformina por tiempo de muestreo

Tiempo (min)	Promedio del porcentaje liberado (%)	DE
5	46.44	0.05
15	92.24	0.03
30	99.85	0.06
45	106.71	0.04
60	107.99	0.05

El Gráfico 2 muestra el promedio del porcentaje liberado de fármaco en cada vaso a los 5, 15, 30, 45 y 60 minutos.

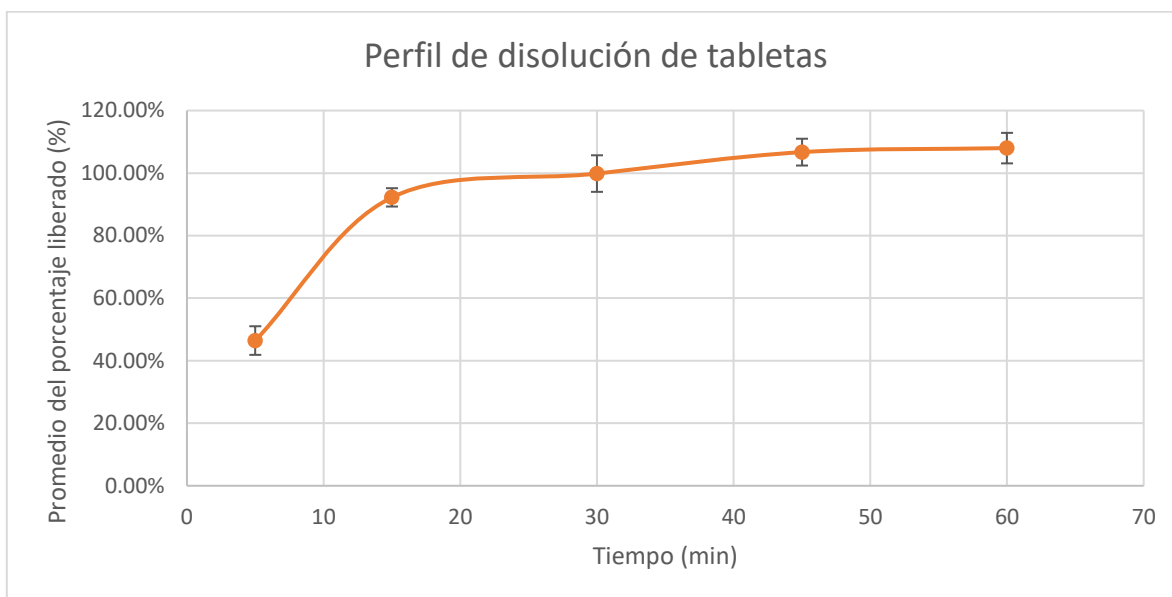


Gráfico 2. Promedio del porcentaje de liberación de clorhidrato de metformina por tiempo de muestreo en tabletas: Representación con barras de desviación estándar.

7.5. Evaluación de las capletas

Al igual que en las tabletas se realizaron 6 pruebas de control de calidad.

7.5.1. Variación de peso

Los resultados de la prueba de variación de peso aplicada a 10 capletas, se observan en la Tabla 29. El promedio del peso de las capletas utilizadas fue de 1.05 g, la prueba es aceptada ya que de acuerdo con el porcentaje del coeficiente de variación no hubo una variación significativa entre el peso de los comprimidos.

Tabla 29. Resultados de la prueba de variación de peso de capletas de clorhidrato de metformina

Prueba de variación de peso	
Tableta	peso inicial (g)
1	1.055
2	1.0508
3	1.0543
4	1.0575
5	1.0524
6	1.0554
7	1.0595
8	1.0561
9	1.0525
10	1.0521
Promedio	1.05456
Intervalo de aceptación	1.0018- 1.10738
Desviación	0.002697406
% CV	0.255784987
Valor máximo	1.0595
Valor mínimo	1.0508

7.5.2. Friabilidad o índice de abrasión

En la Tabla 30 se observa que, al realizar la prueba de friabilidad con las capletas, se perdió un porcentaje de ellas de 0.21%. Las capletas cumplieron con la prueba de friabilidad debido a que después del ciclo se perdió un porcentaje menor del 1%.

Tabla 30. Resultados de la prueba de friabilidad de capletas de clorhidrato de metformina

Promedio	Prueba de friabilidad de capletas	
Capletas	peso inicial (g)	peso final (g)
	1.05456	1.05234
Diferencia	0.00222	
% de pérdida de peso	0.21	

7.5.3. Resistencia a la ruptura (dureza)

Para la prueba de resistencia a la ruptura se buscaba una dureza de 18 kp y el promedio de los resultados obtenidos fue de 16.16 kp con un diámetro de 19.04 mm. Los resultados se muestran en la Tabla 31. Se comprobó que existe una relación entre la dureza y la friabilidad, debido a que entre más dureza presente el comprimido, el porcentaje de friabilidad disminuye.

Tabla 31. Resultados de la prueba de resistencia a la ruptura (dureza) y diámetro de las capletas de clorhidrato de metformina

Prueba de resistencia a la ruptura (dureza)			
		vernier digital	Durómetro
	Peso (g)	Diámetro (mm)	Dureza (kp)
	1.0339	19.09	15.60
	1.0245	18.99	16.11
	1.0369	19.13	13.97
	1.0386	19.02	16.11
	1.0477	19	17.85
	1.045	19.01	16.94
	1.0365	19.01	14.99
	1.0434	19.05	17.95
	1.0443	19.05	17.64
	1.043	19.03	14.48
Promedio	1.03938	19.04	16.16
DS	0.007	0.04	1.42
% CV	0.66	0.23	8.78

7.5.4. Valoración de capletas de metformina

La cantidad de clorhidrato de metformina en la muestra para valoración fue de 105.86 %. El valor de aceptación de acuerdo con la FEUM debe de ser arriba del 95% y menos de 105%, por lo tanto, el valor no se acepta; esto pudo deberse a que se formaron aglomerados durante el almacenamiento y al comprimir el polvo no se tamizó la mezcla, otra posible causa pueden ser errores durante las mediciones de la prueba. El resultado se observa en la Tabla 32.

Tabla 32. Resultados de la prueba de valoración de capletas de clorhidrato de metformina

Muestra	Absorbancia muestra	Absorbancia solución de referencia	Muestra (mg/mL)	Referencia (mg/mL)	Valoración (%)
1	0.8601	0.813	86.01	81.3	105.8
2	0.8648	0.8167	86.48	81.67	105.89
3	0.8648	0.8167	86.48	81.67	105.89
Promedio	0.86	0.82	86.32	81.55	105.86
DE	0.003	0.002	0.27	0.21	0.06
CV	0.003	0.003	0.003	0.003	0.0005

7.5.5. Perfil de disolución

En la Tabla 33 se observan los resultados del perfil de disolución de las capletas, se observó un porcentaje de liberación del 110.68 % a los 60 minutos. Este resultado indica que la prueba de disolución fue satisfactoria, ya que según las especificaciones a los 60 minutos debe de haber una liberación mayor al 90%.

Tabla 33. Porcentaje de liberación de clorhidrato de metformina por tiempo de muestreo

Tiempo (min)	% liberado del promedio de los vasos	DE
5	49.46%	0.04
15	88.89%	0.1
30	105.02%	0.12
45	109.68%	0.07
60	110.68%	0.01

El promedio del porcentaje de liberación del fármaco se muestra en el Gráfico 3

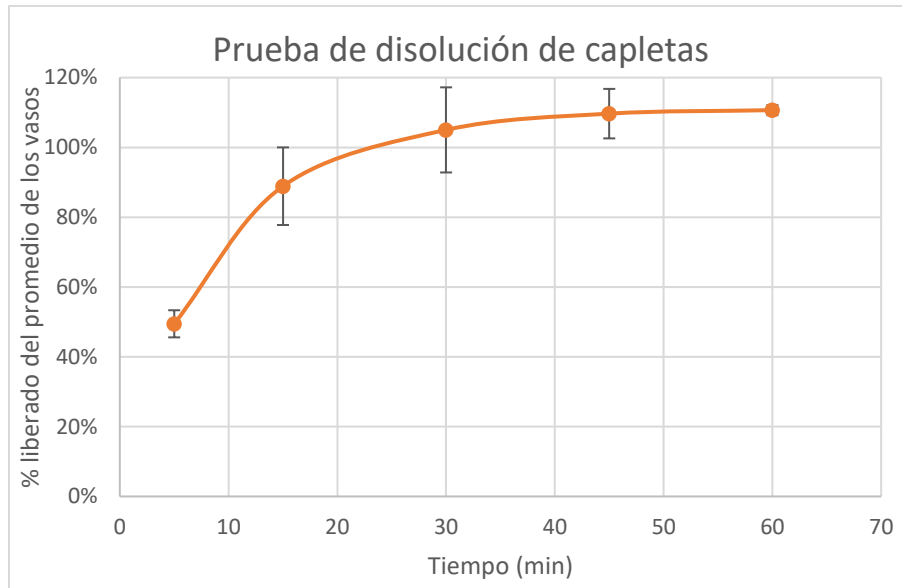


Gráfico 3. Promedio del porcentaje de liberación de clorhidrato de metformina por tiempo de muestreo en capletas: Representación con barras de desviación estándar..

En el Gráfico 4 se puede observar el perfil de disolución de las tabletas y las capletas. Como se muestra en el gráfico, los tiempos de disolución de ambos comprimidos son similares. Sin embargo se aprecia un mayor porcentaje de liberación a los 60 minutos en el caso de las capletas. Se demostró que los comprimidos cumplían con la friabilidad y dureza necesaria para soportar abrasión, y lo suficientemente duras sin comprometer la liberación del fármaco.

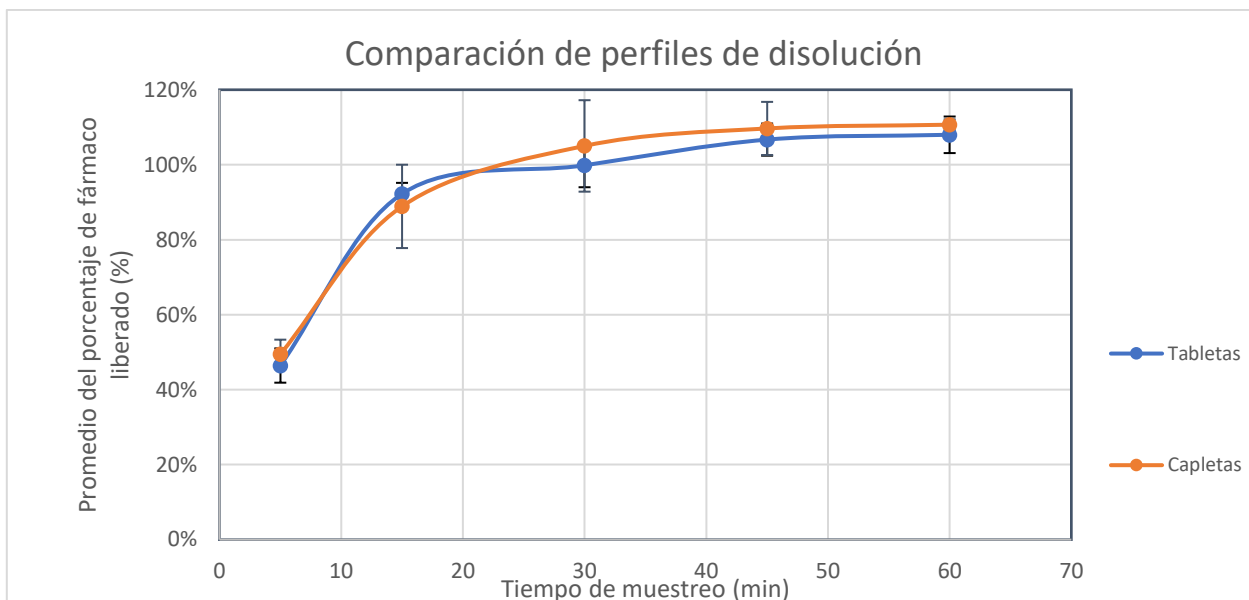


Gráfico 4. Comparación de los perfiles de disolución de tabletas (línea anaranjada) y capletas (línea azul) durante 6 tiempos de muestreo a una absorbancia de 233 nm: Representación con barras de desviación estándar.

La Tabla 34 muestra se resumen los resultados de las pruebas realizadas a los comprimidos.

Tabla 34. Comparación de los resultados obtenidos en las pruebas de control de calidad de los comprimidos

Prueba	Tabletas	Capletas
Friabilidad	0.46%	0.21%
Dureza	11.89 kp	16.16 kp
Peso Promedio	0.64936 g	1.05456 g
Valoración	99.49%	105.86%
Disolución (60 minutos)	107.99%	110.68%

8. CONCLUSIÓN

El uso de coprocesados elaborados mediante lecho fluido es una excelente alternativa en la fabricación de tabletas por compresión directa, ya que, de acuerdo con los resultados, los 4 lotes de coprocesado y los excipientes utilizados dieron buenos resultados de fluidez y compresión, por lo tanto, son de utilidad en el proceso de elaboración de tabletas y capletas por compresión directa. Dichos lotes presentaron buenas propiedades de fluidez y compactación, características necesarias para el cumplimiento de los objetivos del presente proyecto.

Se elaboraron 2 tipos de comprimidos (tabletas y capletas), los cuales fueron obtenidos a partir de una mezcla de lotes de coprocesado por compresión directa a escala piloto. Las tabletas aprobaron todas las pruebas realizadas. Las capletas cumplieron con las especificaciones previamente establecidas en las monografías, sin embargo, la prueba de valoración resultó ser ligeramente mayor al valor aceptable.

El sistema experto del desarrollo de medicamentos (SeDeM) resultó una herramienta muy útil para conocer el comportamiento del coprocesado elaborado y saber su utilidad para compresión directa.

9. REFERENCIAS

1. Ardiles Silva, E., & Medina Rafael, D. (2022). Innovación del proceso de fabricación para la optimización de la productividad de acetaminofén 500mg tabletas.
2. Arias Serna, D., Vallejo Osorio, A. N., Vera Sagredo, A., Poblete-Valderrama, F., & Monterrosa-Quintero, A. (2023). Efectos del entrenamiento de la fuerza en personas con Diabetes Mellitus Tipo II: revisión sistemática. *Ciencias de la actividad física (Talca)*, 24(1), 1-13.
3. Ayala-Yáñez, R., Martínez-Ruiz, M., Alonso-de Mendieta, M., Cassis-Bendeck, D. M., & Frade-Flores, R. (2020). Metformina: interacciones moleculares, celulares y su repercusión en la Obstetricia. Revisión bibliográfica. *Ginecología y obstetricia de México*, 88(3), 161-175.
4. Basto-Abreu, A., López-Olmedo, N., Rojas-Martínez, R., Aguilar-Salinas, C. A., Moreno-Banda, G. L., Carnalla, M., ... & Barrientos-Gutiérrez, T. (2023). Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *salud pública de méxico*, 65, s163-s168.
5. Bhatia, V., Dhingra, A., Chopra, B., & Guarve, K. (2022). Co-processed excipients: Recent advances and future perspective. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 71, 103316.
6. Botero Delgado, S. (2022). Salud Mental de los Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1: Proyecto de Grado (Doctoral dissertation, Medellín: Marymount School Medellín).
7. Castañeda, O., Caraballo, I., Bernad, M.J., Melgoza, L.M. (2021). Comparison of the performance of two grades of metformin hydrochloride elaboration by means of the SeDeM system, compressibility, compactability, and process capability indices. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 47(3), 484-497. doi.org/10.1080/03639045.2021.1892741
8. Diabetes. OPS/OMS | Organización Panamericana De La Salud. Obtenido de:
https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&i

d=4475&layout=blog&Itemid=40610&lang=es&limitstart=15#:~:text=Hay%20tres%20tipos%20principales%20de,90%25%20de%20todos%20los%20casos.

9. Erdemir, D., Rosenbaum, T., Chang, S. Y., Wong, B., Kientzler, D., Wang, S., ... & Kiang, S. (2018). Novel co-processing methodology to enable direct compression of a poorly compressible, highly water-soluble active pharmaceutical ingredient for controlled release. *Organic Process Research & Development*, 22(10), 1383-1392.
10. Escobedo Silva, R. E. (2023). Factores Epidemiológicos y Perfil Lipídico en la Prevalencia de Diabetes Mellitus en Enfermeras (os) del Hospital Amazónico, Yarinacocha 2018.
11. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 11 ed. México; 2014. Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
12. Flory, J., Lipska, K. (2019). Metformin in 2019. *Jama*, 321(19), 1926-1927.
13. Galdón Cabrera, E. (2023). Nuevos sistemas expertos para el diseño de comprimidos. Uso de polímeros biodegradables para liberación modificada de fármacos.
14. Instituto Mexicano del Seguro Social. (2018). Diagnóstico y Tratamiento Farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención.
15. Mellado-Orellana, R., Salinas-Lezama, E., Sánchez-Herrera, D., Guajardo-Lozano, J., Díaz-Greene, E. J., & Rodríguez-Weber, F. L. (2019). Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 dirigido a pacientes con sobrepeso y obesidad. *Medicina interna de México*, 35(4), 525-536.
16. Miksi Ávila, S. L. (2022). Estimación de los costos directos de la atención de diabetes mellitus 2 en Colombia.
17. Molina Muñoz, I. C., & Franco Santamaría, P. A. (2019). Diseño y elaboración de lote piloto de un comprimido con extracto de milenrama (*Achillea millefolium* L.) por compresión directa.
18. Morantes-Caballero, J. A., Londoño-Zapata, G. A., Rubio-Rivera, M., & Pinilla-Roa, A. E. (2017). Metformina: más allá del control glucémico.

19. Muñoz de los Ríos, M. D. (2019). Diseño, caracterización y aplicaciones clínicas de formulaciones orales y transdérmicas de clorhidrato de metadona.
20. Naspleda, F. D. (2023). Transformación en la industria farmacéutica argentina: del liderazgo de las empresas internacionales Big Pharma al dominio de las corporaciones locales de genéricos de marca (2003-2018). *Anuario Centro de Estudios Económicos de la Empresa y el Desarrollo*, (19), 169-212
21. Negre, JMS, Carreras, MR, García, RF, Montoya, EG, Lozano, PP, Aúguilar, JE, ... & Grau, JRT (2013). Diagrama SeDeM: un sistema experto para la preformación, caracterización y optimización de comprimidos obtenidos por compresión directa. En *Herramientas de formulación para el desarrollo farmacéutico* (págs. 109-135). Publicación Woodhead.
22. Peñafiel-Cruz, G. K., Villa-Mejía, J. A., & Barcia-Menéndez, R. (2023). Prevalencia y morbilidad de diabetes mellitus tipo 2 en adultos mayores en Latinoamérica. *MQRInvestigar*, 7(1), 248-268.
23. PubChem. Metformina. PubChem. Obtenido de: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metformina>
24. Puñal Peces, D. (2014). Aplicación del sistema experto SeDeM a la optimización de la fabricación de medicamentos según ICH Q8, Q9 y Q10.
25. Rigalleau, V., Monlun, M., Foussard, N., Blanco, L., & Mohammedi, K. (2021). Diagnóstico de diabetes. *EMC-Tratado de Medicina*, 25(2), 1-7
26. Rovalino Castro, M. I. (2023). Revisión bibliográfica sobre diagnóstico y tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con síndrome metabólico.
27. Salim, I., Olowosulu, A. K., Abdulsamad, A., Gwarzo, M. S., Khalid, G. M., Ahmad, N. T., ... & Kurfi, F. S. (2021). Application of SeDeM Expert System in the development of novel directly compressible co-processed excipients via co-processing. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7, 1-12.
28. Saravia Gutierrez, G. X., & Daza Calderón, M. L. (2020). Estudio de Bioequivalencia in vitro de comprimidos de liberación inmediata de

Metformina de 850 mg comercializados en Bolivia. *Revista CONCIENCIA*, 8(2), 77-92.

29. Scholtz, J. C., Steenekamp, J. H., Hamman, J. H., & Tiedt, L. R. (2017). The SeDeM Expert Diagram System: Its performance and predictability in direct compressible formulations containing novel excipients and different types of active ingredients. *Powder technology*, 312, 222-236.
30. Soto, C. A. A., León, N. H. Á., & Contreras, J. I. V. (2023). Diabetes Tipo 2. *TEPEXI Boletín Científico de la Escuela Superior Tepeji del Río*, 10(19), 42-44.
31. Srinivasan, S., Elumalai, K., Cherian, B. V., & Ramanujam, S. K. (2023). Formulation and characterization of metformin hydrochloride orodispersible tablets with super disintegrants. *Intelligent Pharmacy*, 1(3), 162-166.
32. Suñe, J., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R. García, E., Miñaro, M., Pérez, P., Tico J. (2005). Nueva metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la comprensión: Diagrama SeDeM. *Ciencia y Tecnología Farmacéutica*, 15, 125-136.
33. Vicente Aguilera, I. I., Betancourt, M. O., Rodríguez, L. A., Gallardo, S. B. R., Guifarro, M. A. R., & Turcios, D. M. Á. (2019). Metformina: Uso clínico y actualización. *Revista Médica Hondureña*, 87(1), 28-32.
34. Zurita Sánchez, P. A. (2023). Diseño del sistema de control del deshidratador UDEP de lecho fluidizado.

10. ANEXOS

Tabla 1. Perfil de disolución de tabletas de clorhidrato de metformina en el primer vaso del disolutor

Vaso 1						
Tiempo (min)	Absorbancia (nm)	Concentración (µg/mL)	Factor de dilución (mg/mL)	Por vaso (µg/mL)	Concentración en mg/mL	% liberado
5	0.422	4.20	50	210.22	0.21	37.84
15	0.87	8.20	50	410.08	0.41	73.81
30	0.92	8.65	50	432.39	0.43	77.83
45	0.98	9.24	50	462.09	0.46	83.18
60	0.99	9.27	50	463.66	0.46	83.46

Tabla 2. Perfil de disolución de tabletas de clorhidrato de metformina en el segundo vaso del disolutor

Vaso 2						
Tiempo (min)	Absorbancia (nm)	Concentración (µg/mL)	Factor de dilución (mg/mL)	Por vaso (µg/mL)	Concentración en mg/mL	% liberado
5	0.59	5.66	50	283.24	0.28	50.98
15	0.90	8.43	50	421.46	0.42	75.86
30	0.95	8.96	50	448.16	0.45	80.67
45	0.95	8.92	50	446.013	0.45	80.28
60	0.94	8.88	50	444.13	0.44	79.94

Tabla 3. Perfil de disolución de tabletas de clorhidrato de metformina en el tercer vaso del disolutor

Vaso 3						
Tiempo (min)	Absorbancia (nm)	Concentración (µg/mL)	Factor de dilución (mg/mL)	Por vaso (µg/mL)	Concentración en mg/mL	% liberado
5	0.40	3.97	50	198.61	0.19	35.75
15	0.81	7.64	50	381.99	0.38	68.76
30	0.93	8.75	50	437.41	0.44	78.73
45	0.96	9.05	50	452.37	0.45	81.43
60	0.96	9.02	50	451.16	0.45	81.21

Tabla 4. Perfil de disolución de tabletas de clorhidrato de metformina en el cuarto vaso del disolutor

Vaso 4						
Tiempo (min)	Absorbancia (nm)	Concentración (µg/mL)	Factor de dilución (mg/mL)	Por vaso (µg/mL)	Concentración en mg/mL	% liberado
5	0.46	4.51	50	225.45	0.23	40.58
15	0.91	8.58	50	428.85	0.43	77.19
30	0.90	8.48	50	424.19	0.42	76.35
45	0.80	7.60	66.67	506.81	0.51	91.23
60	0.59	5.69	100	569.45	0.57	102.5

Tabla 5. Perfil de disolución de tabletas de clorhidrato de metformina en el quinto vaso del disolutor

Vaso 5						
Tiempo (min)	Absorbancia (nm)	Concentración (µg/mL)	Factor de dilución (mg/mL)	Por vaso (µg/mL)	Concentración en mg/mL	% liberado
5	0.36	3.67	50	183.56	0.18	33.04
15	0.93	8.76	50	437.90	0.44	78.82
30	0.57	5.52	100	551.52	0.55	99.27
45	0.57	5.52	100	551.79	0.55	99.32
60	0.54	5.22	100	522.22	0.52	94

Tabla 6. Perfil de disolución de tabletas de clorhidrato de metformina en el sexto vaso del disolutor

Vaso 6						
Tiempo (min)	Absorbancia (nm)	Concentración (µg/mL)	Factor de dilución (mg/mL)	Por vaso (µg/mL)	Concentración en mg/mL	% liberado
5	0.45	4.43	50	221.64	0.22	39.90
15	0.82	7.80	50	390.01	0.39	70.20
30	0.83	7.88	50	393.86	0.39	70.90
45	0.96	8.98	50	449.10	0.45	80.84
60	0.99	9.35	50	467.38	0.47	84.13

Tabla 7. Resultados de las absorbancias en el perfil de dilución de capletas

Tiempo (min)	Absorbancia (nm) vaso 1	Absorbancia (nm) vaso 2	Absorbancia (nm) vaso 3	Absorbancia (nm) vaso 4	Absorbancia (nm) vaso 5	Absorbancia (nm) vaso 6
5	0.74	0.88	0.73	0.81	0.76	0.85
15	0.79	0.81	0.75	0.74	0.58	0.62
30	0.81	0.91	0.90	0.98	0.71	0.75
45	0.86	0.80	0.95	0.91	0.93	0.83
60	0.90	0.89	0.88	0.89	0.87	0.89

Tabla 8. Concentración de metformina en los vasos vasos de la pruen de perfil de dilución de capletas

Concentración (mg/mL) VASO 1	Concentración (mg/mL) VASO 2	Concentración (mg/mL) VASO 3	Concentración (mg/mL) VASO 4	Concentración (mg/mL) VASO 5	Concentración (mg/mL) VASO 6	Promedio de los 6 vasos
0.35	0.42	0.35	0.38	0.36	0.40	0.384
0.76	0.77	0.71	0.70	0.56	0.60	0.68
0.77	0.85	0.85	0.92	0.68	0.72	0.79
0.81	0.76	0.89	0.86	0.88	0.79	0.83
0.85	0.85	0.83	0.85	0.82	0.84	0.84