



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

INFORME DE SERVICIO SOCIAL DE LA LICENCIATURA DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

**DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE TABLETAS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA DE METFORMINA
MEDIANTE EL MÉTODO DE COMPLEJACIÓN DE
POLIELECTROLITOS**

ALUMNA: MIRANDA MÉNDEZ MIRIAM

MATRÍCULA: 2182030979

ASESORAS

DRA. SCHIFTER ACEVES LILIANA

NO. ECONÓMICO 33389

DRA. GARCÍA GUZMÁN PERLA

NO. ECONÓMICO 44171

Junio 2023

Índice

1. Resumen	4
2. Introducción	4
3. Marco teórico	5
3.1 Diabetes mellitus.....	5
3.2 Metformina	5
3.3 Formas farmacéuticas sólidas.....	7
3.4 Sistemas matriciales	7
3.5 Complejo polielectrolito (PEC)	9
3.6 Quitosan.....	10
3.7 Métodos de obtención de matrices	10
3.8 Granulación vía húmeda	11
3.9 Pruebas calidad	12
3.10 Pruebas para tabletas	15
3.11 Diseño de experimentos	17
3.11.1 Diseño multinivel.....	17
4. Planteamiento del problema	18
5. Justificación	18
6. Objetivos.....	18
6. 1 Objetivo general	18
6. 2 Objetivo particular	19
7. Materiales y método	19
7.1 Materiales	19
7.1.1 Equipos e instrumentos	19
7.1.2 Materias primas	19
7.2 Matriz del diseño experimental.....	20
7.3 Metodología de granulación por vía húmeda	21
7.4 Metodología para pruebas reológicas.	22
7.4.1 Velocidad de flujo.....	22
7.4.2 Ángulo de reposo.....	23
7.4.3 Prueba de densidad aparente, por el método I en una probeta graduada	23

7.4.4 Prueba de densidad compactada por el método I, en una probeta graduada.....	24
7.4.5 Índice de Carr y Hausner	25
7.5 Metodología para las pruebas de tabletas	26
7.5.1 Uniformidad de peso.....	26
7.5.2 Dureza	26
7.5.3 Friabilidad	27
7.5.4 Desintegración.....	28
8. Resultados y discusión.....	30
8.1 Pruebas reológicas de materias primas	30
8.2 Pruebas reológicas de granulados.....	31
8.3 Análisis del diseño de experimentos	34
8.3.1 Densidad aparente y densidad compactada.....	35
8.3.2 Índice de Carr e índice de Hausner	40
8.3.3 Velocidad de flujo y ángulo de reposo	45
8.4 Compresión de tabletas	51
9. Conclusión.....	53
Referencias	54

1. Resumen

El diseño de las formulaciones farmacéuticas son de gran importancia para el paciente, uno de los puntos más importantes en la formulación son los excipientes utilizados ya que de ello depende el tipo de liberación que estas presentaran. El presente trabajo se realizó con el objetivo de establecer por medio de diferentes formulaciones, cuál será la más favorable para la fabricación de una tableta de liberación prolongada, empleando el método de complejación de polielectrolitos utilizando la granulación por vía húmeda, utilizando clorhidrato de metformina como fármaco modelo. Las materias primas se evaluaron conforme a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), posteriormente se fabricaron los granulados y analizaron sus propiedades reológicas. Se llevó a cabo la fabricación de tabletas las cuales presentaron problemas de compresión. Los datos recabados se procesaron con el programa Statgraphics por medio del factor multinivel, que después de analizar se demostró que las pruebas reológicas mostraron propiedades de aceptables a buenas, sin embargo no fueron lo suficientemente buenas para llevar a cabo la fabricación de tabletas.

Palabras clave: Polielectrolito, granulado, pruebas reológicas, granulación húmeda

2. Introducción

El sector farmacéutico se enfoca en la investigación, desarrollo, producción y comercialización de productos químicos o biofármacos que se utilizan para la prevención o el tratamiento de enfermedades. (Aparicio K, 2019)

El diseño de una formulación, incluidas sus características fisicoquímicas es decisivo para que un fármaco sea absorbido de manera adecuada conllevando a que se logre una biodisponibilidad óptima. Cada uno de los fármacos son fabricados en diferentes presentaciones para permitir su correcta administración, a estas presentaciones se les denomina formas farmacéuticas y facilitan el suministro de los medicamentos al organismo por las diferentes vías de administración.

El desarrollo de formulaciones de liberación prolongada se basa en la necesidad clínica de mejorar el apego del paciente a un tratamiento específico, ya que gracias a este tipo de formulación se mantiene un efecto clínico del medicamento por más tiempo, se reduce la frecuencia de administración, y disminuyen los efectos adversos (Consejo de salubridad general, 2016).

Por tal motivo, es de gran interés el desarrollo de formulaciones que contengan matrices donde el fármaco se encuentra uniformemente disperso y se logre una liberación modificada. La gran ventaja de estos sistemas matriciales es que el producto farmacéutico se puede obtener mediante tecnologías convencionales, en cuanto a las ventajas en el tratamiento con respecto a una forma farmacéutica normal, está la reducción de los efectos adversos, perfiles regulares en las concentraciones plasmáticas y sobre todo, una mayor adherencia terapéutica al disminuir la frecuencia de administración. El objetivo del presente trabajo es

implementar diferentes formulaciones sólidas empleando el método de complejación de polielectrolitos, mediante un diseño de experimentos en el cual se evaluarán las pruebas de calidad para granulados ya que son una parte importante durante el proceso de formulación y producción.

Las pruebas de calidad para granulados son velocidad de flujo, índice de Carr y de Hausner, densidad aparente y compactada. Los valores obtenidos influyen para conocer si las formulaciones son adecuadas o no, para seguir con la fabricación de tabletas.

3. Marco teórico

3.1 Diabetes mellitus

Actualmente la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es uno de los problemas con mayor trascendencia, se caracteriza por una resistencia a la insulina combinada con un déficit progresivo de producción de esta.

Es una enfermedad compleja, donde en los estadios iniciales predomina la resistencia a la insulina, mientras que, en fases más avanzadas, aunque persiste la resistencia insulínica, es más evidente el déficit de insulino-secreción. Así mismo, el estrés oxidativo se ha implicado en la patogénesis de la DM2, y se caracteriza por un aumento en la producción de los radicales libres, lo cual empeora la acción de la insulina a nivel periférico y contribuye a la disfunción de la célula β -pancreática (International Diabetes Federation (IDF), 2020) La DM2 es una enfermedad poco asintomática, por lo que su diagnóstico se efectúa en alrededor del 50% de los casos por exámenes de laboratorio solicitados por otra causa y no por sospecha clínica.

El tratamiento adecuado para la diabetes mellitus se encuentra, llevar a cabo una buena dieta, generalmente hipocalórica acompañada de un programa de ejercicio regular.

Cuando no se logra un control metabólico aceptable, ya sea porque el paciente no se adapta al cambio de estilo de vida, o bien porque, a pesar de cumplir la dieta y realizar ejercicio de forma regular, no se alcanzan los objetivos terapéuticos, debe iniciarse un tratamiento farmacológico (ALAD, 2019).

Dada su eficacia y seguridad, la metformina es actualmente uno de los fármacos más empleados en el tratamiento de la DM.

3.2 Metformina

La metformina es una biguanida con efectos hipoglucemiantes, utilizada como primera opción de tratamiento oral para pacientes con diabetes mellitus, ya que tiene un efecto sobre la resistencia a insulina hepática y periférica, su comportamiento sobre el peso corporal y la escasa posibilidad de hipoglucemia.⁵

Este hipoglucemiante actúa por medio de 3 mecanismos:

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

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

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

Alcanza mayor concentración en el intestino delgado y glándulas salivares, a las que le siguen las concentraciones en hígado y riñón; en todos estos tejidos las concentraciones son mayores a las concentraciones plasmáticas.

Propiedades fisicoquímicas: Su nombre IUPAC es 3-(diaminometiliden)- 1,1-dimetilguanidina¹⁵, en su estructura posee un grupo amino, dos grupos imino, una amina secundaria y una amina terciaria como se ve en la figura 1 (Santamaría, 2014).

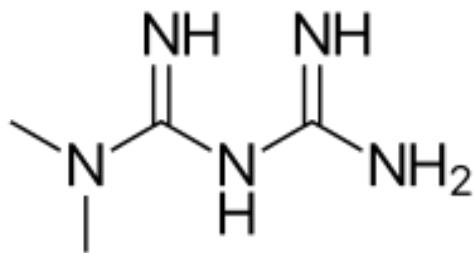


Figura 1- Estructura química de Metformina

La solubilidad de la metformina es superior a los 100 mg/ml en agua, en ácido clorhídrico 0.1M y en soluciones buffer de pH 4.5, 6.8 y 9.5. La metformina tiene un pKa de 11.5 y se presenta como catión al pH del tracto gastrointestinal (Block, L. C., et al., 2008).

La industria farmacéutica juega un papel importante en el desarrollo de medicamentos empleando uno o más principios activos (API). Antes de iniciar un proceso de formulación deben de tomarse en cuenta aspectos importantes como la población a la que va dirigido el producto, el tipo de padecimiento y la frecuencia de dosificación para asegurar que tenga el efecto deseado.

3.3 Formas farmacéuticas sólidas

Son aquellas formas farmacéuticas (FF) en las que uno o más principios activos sólidos están dispersos en una mezcla de sólidos. Son un tipo de sistema discontinuo en donde sus propiedades dependen de características intrínsecas, incluidos los aspectos físicos como el tamaño y la morfología de las partículas.

Este tipo de FF se ha empleado desde tiempo atrás, ya que ofrecen ventajas para el fabricante y para el paciente (Pabón & González, 2017).

Se define a una forma farmacéutica de liberación modificada (FFLM) como aquella en la que la velocidad y el lugar de liberación del principio activo (api) son diferentes al de la forma farmacéutica de liberación convencional, que suele ser administrada por la misma vía. Existen diversas clasificaciones basadas en la forma de liberación del fármaco, dentro de esta se tiene a la liberación prolongada que es aquella en donde el principio activo se libera inicialmente en proporción suficiente para producir su efecto, y después se libera de forma lenta a una velocidad no necesariamente constante, manteniendo la concentración eficaz durante más tiempo (Santamaría, 2014).

3.4 Sistemas matriciales

El fármaco se encuentra disperso de forma uniforme en el seno de una matriz polimérica, ya sea disuelto o en suspensión. Estos sistemas pueden dividirse en dos grupos según la matriz sea soluble o insoluble (Valero, 2016).

- Matriz soluble: la matriz se disuelve lentamente permitiendo que el fármaco se vaya liberando de manera sostenida. Dentro de este sistema se engloban los sistemas de matriz coloidal hidrófila.
 - Sistemas de matriz coloidal hidrófila: También reciben el nombre de matrices hinchables o solubles ya que la matriz está compuesta por un polímero hidrófilo capaz de hincharse con el agua. Son comprimidos que al entrar en contacto con el agua se hinchan rápidamente debido a la hidratación del coloide hidrófilo, el cual forma una capa de gel que actúa como barrera de difusión, controlando la entrada de agua hacia la matriz y la salida del fármaco disuelto. La liberación del principio activo se produce por dos procesos simultáneos: erosión de las capas más externas del gel y disolución del principio activo inmerso en la matriz que, a continuación, difunde al exterior a través de la barrera de difusión como se observa en la figura 2.

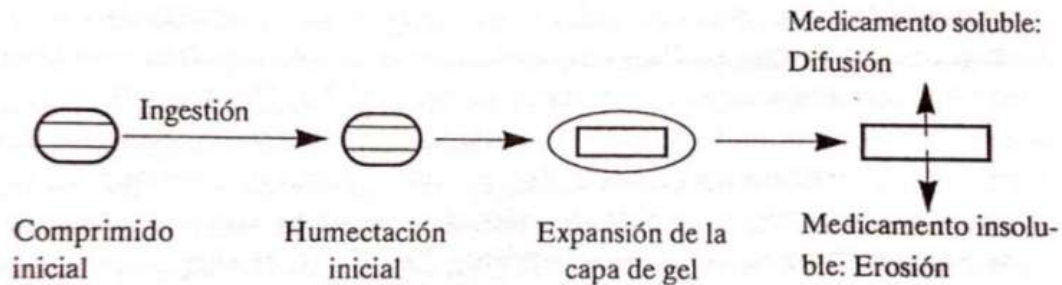


Figura 2- Liberación de un principio activo a partir de una matriz hidrófila.

- Matriz insoluble: la liberación del fármaco se consigue cuando penetra el medio acuoso en la matriz para disolver el principio activo que difundirá a través de los poros de la matriz. Ya que es requisito indispensable que el fármaco se disuelva para poder ser liberado, este tipo de sistema no será adecuado para administrar fármacos con baja solubilidad acuosa. En este grupo se engloban los sistemas de matriz lipídica y los sistemas de matriz de polímeros insolubles :

-Sistemas de matriz lipídica: también reciben el nombre de matrices ceras o hidrófobas ya que la matriz está compuesta por un lípido sólido en el que se encuentra disperso el principio activo. Fundamento: la liberación del fármaco puede llevarse a cabo mediante dos mecanismos: difusión del principio activo a través de los poros de la matriz, y erosión de la superficie matricial. Al entrar en contacto con el medio acuoso se disuelve el agente formador de canales contenido en la matriz haciendo que se formen poros que permiten la entrada de agua para disolver el principio activo. Una vez disuelto, el fármaco se difundirá a través de estos poros al medio externo. A su vez, la matriz es erosionada poco a poco debido a procesos de lipólisis enzimática, hidrólisis o solubilización por ionización. El predominio de un mecanismo u otro dependerá de la solubilidad del principio activo y de las características del propio excipiente lipídico (Cruz, 2014).

Dentro de los tipos matrices existen los que son formados por complejación de polielectrolitos la cual es:

- Matriz hidrofílica: Los sistemas matriciales hidrófilos son los más populares para la modulación de la liberación de fármacos. Se pueden dividir en los sistemas que conservan su forma constante y en sistemas que varían de forma y de volumen. Los primeros, una vez que entran en contacto con el medio, de disolución se hinchan y, posteriormente, se degradan, disminuyendo el volumen.

En general, las matrices son activadas por el agua, y la liberación de fármacos a partir de los sistemas farmacéuticos de este tipo es controlada por interacciones entre el agua, los polímeros y la sustancia activa. La penetración de agua en el sistema matricial es el primer paso del

hinchamiento del polímero y, por lo tanto, del proceso de disolución de la sustancia activa. La presencia de agua disminuye la temperatura de transición vítrea del polímero, lo que provoca un estado de transición de estado del material polimérico de estado vítreo al estado maleable, formando una capa gelificada. Este proceso tiene como efecto un aumento en la movilidad de las cadenas de polímero, una situación que favorece el transporte de la sustancia activa (Vila Jato, 1999).

En contacto con el agua, las partículas sólidas de polielectrolito provocan el influjo por ósmosis, con el consecuente hinchamiento. Si la interacción entre el PE y el agua es favorable, puede disolverse o dispersarse homogéneamente. En general, el entrecruzamiento de las cadenas poliméricas limita el grado de hidratación e hinchamiento, la velocidad de disolución y viscosidad resultante (Pisis & Apostolos, 2013).

Algunos ejemplos de polielectrolitos empleados en este tipo de matriz, son los siguientes:

3.5 Complejo polielectrolito (PEC)

Estos polielectrolitos son macromoléculas con un número grande de grupos funcionales que presentan cargas. Estos PEC se forman simultáneamente al mezclar polielectrolitos de carga opuesta en solución, estos PEC no suelen ser tóxicos por tal motivo suelen emplearse en formulaciones ya que son bien tolerados y biocompatibles (Yangchao, *et al.* 2014).

Existen diferentes tipos de PEC, entre ellos:

Alginato: Es un polisacárido natural extraído de algas pardas y algas marinas, incluidas *Ascophyllum nodosum*, *Laminaria hyperborean* y *Macrocystis pyrifera*, en donde el alginato comprende hasta el 40 % del peso seco. Este polisacárido es lineal, soluble en agua que consta de bloques alternos de 1 a 4 residuos de ácido α -L-gulurónico y ácido β -D-manurónico unidos, que generalmente están dispuestos en un patrón irregular en bloques. Los grupos de ácido carboxílico en estas unidades atribuyen cargas negativas de alginato y, por lo tanto, pueden interactuar electrostáticamente con las moléculas cargadas positivamente para formar geles (Yangchao, *et al.* 2014).

Está constituido por residuos de ácidos urónicos, moléculas con grupos carboxílicos en el carbono que no es parte del anillo. En medio acuoso, esta particular conformación de los bloques de ácido gulurómico, crea condiciones espaciales que permiten interactuar con cationes bivalentes, más aun, la coordinación de dichos cationes favorece la asociación entre moléculas distintas del polímero, que resulta eventualmente en la formación de geles ionotrópicos.

El alginato puede ser entrecruzado alcanzando una estructura tridimensional por gelación interna o por gelación externa utilizando cationes polivalentes como el Ca^{2+} (Lencina, 2013)

Carboximetilcelulosa (CMC): Es un polisacárido soluble en agua que tiene una larga cadena lineal de celulosa con grupos carboximetilo unidos a grupos hidroxilo de monómeros de glucopiranosos. Posee una acción fisicoquímica y produce, en solución acuosa, la reducción de la tensión superficial y un incremento de la viscosidad (Yangchao, *et al.* 2014).

La CMC se usa ampliamente en formulaciones farmacéuticas, principalmente por tener una propiedad de aumento en la viscosidad. También suele ser utilizado como aglutinante y desintegrante de tabletas (Niazi, S.K 2019).

3.6 Quitosan

El quitosano es un polisacárido lineal, compuesto por unidades de glucosamina y *N*-acetil glucosamina mediante enlaces 1,4 como se puede ver en la figura 1 (Yangchao, *et al.* 2014).

Este polímero se emplea puesto que tiene buena biocompatibilidad, biodegradabilidad, baja toxicidad y un costo de producción relativamente bajo.

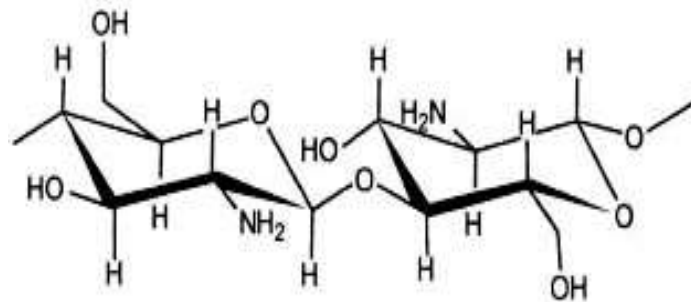


Figura 3-Estructura química de quitosano

3.7 Métodos de obtención de matrices

Comúnmente, las matrices hidrofílicas son tabletas de matriz comprimidas y su método de obtención es mediante la compresión directa de una mezcla en polvo de fármaco con un retardador de liberación, polímero hinchable y otros aditivos para ayudar al procesamiento.

Este tipo de matrices se emplean comúnmente debido a las ventajas asociadas con su fabricación, Estas matrices hidrófilas tienen la capacidad de liberar el fármaco durante un período de tiempo definido, ya que no se desintegran cuando se entregan a los pacientes, ya que el fármaco queda atrapado en la red polimérica a nivel de partículas (Valero, 2016).

El método se basa en un mecanismo de hinchazón, erosión y liberación del fármaco pueden distinguirse tres zonas en un comprimido matricial hidrófilo tras un tiempo de ser expuesto al medio acuoso.

Como se observa en la figura 4 la Zona 1 incluye todos los componentes del comprimido en estado sólido, incluyendo el principio activo y el polímero. A continuación se encuentra el frente de hinchamiento, momento en que el polímero comienza a hidratarse. La zona 2 se conforma por el polímero hinchado y el principio activo aún en estado sólido. En esta zona, el agua comienza a disolver el principio activo que por la diferencia de concentración difundirá al exterior del comprimido constituyéndose así el frente de difusión. En la zona más externa, la Zona 3, predomina el fenómeno de erosión del polímero (Valero, 2016).

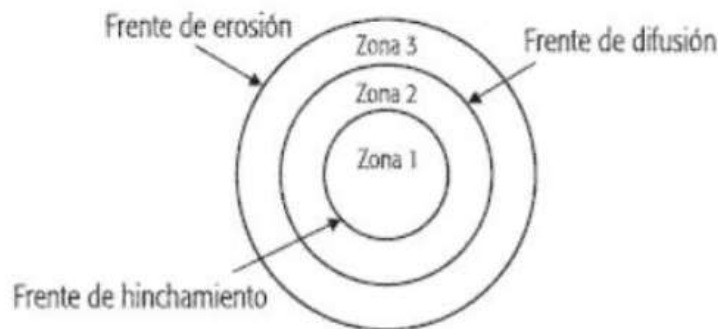


Figura 4-Representación esquemática del mecanismo de una matriz

3.8 Granulación vía húmeda

Es un proceso de aumento de tamaño durante el cual las partículas pequeñas se transforman en aglomerados más grandes y físicamente fuertes en los que aún se pueden identificar las partículas originales.

Los granulados son preparaciones constituidas por agregados sólidos y secos de partículas de polvo, suficientemente resistentes para permitir su manipulación.

El uso de la granulación por vía húmeda es debido a la calidad del granulado final.

En la figura 5 se muestra el esquema de los pasos que comprenden a una granulación húmeda (Estevan & Díaz, 2012).

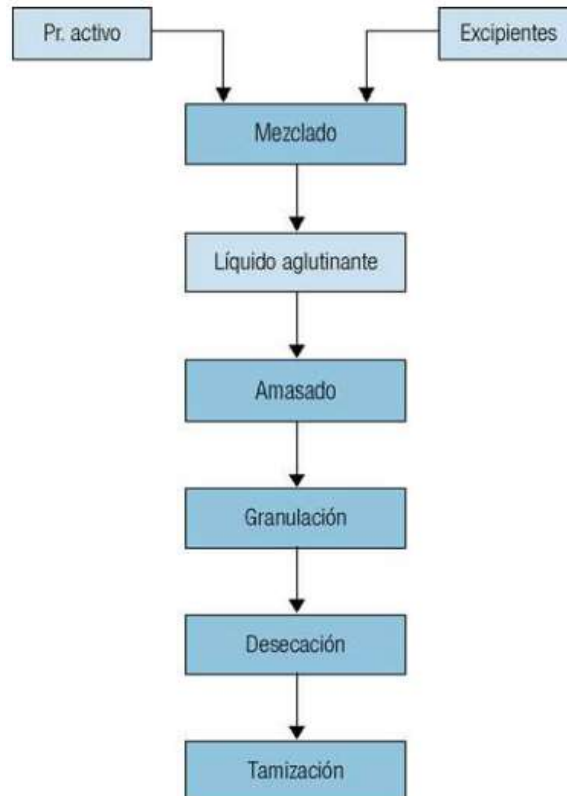


Figura 5- Esquema de un proceso de granulación clásico por vía húmeda

Mezclado: Se realiza con la finalidad de conseguir una homogeneización del producto previa a la granulación.

Líquido aglutinante: Se lleva a cabo para la disolución o dispersión de un agente aglutinante en un solvente adecuado.

Amasado: En este caso, se procede a la granulación.

Granulación: Paso donde el granulado se va recogiendo en bandejas que pueden luego traspasarse a un armario desecador.

Dsecación: Se elimina el solvente utilizado en la preparación del líquido aglutinante

Tamización: El objetivo es hacer uniforme el tamaño granulométrico del granulado así como homogeneizar la mezcla tras la adición de los componentes añadidos (Estevan & Díaz, 2012).

3.9 Pruebas calidad

Se lleva a cabo una evaluación reológica, conocida como aquel conjunto de procedimientos que permiten determinar la fluidez de la muestra que se quiere incorporar en una forma farmacéutica (Vila Jato, 1999).

- **Microscopía y tamaño de partícula:** El tamaño de partícula es importante ya que este factor es decisivo en su comportamiento. En volúmenes grandes de polvos se separan las partículas de acuerdo a su tamaño.

- **Humedad:** El contenido de agua (humedad) en una muestra influye notoriamente en el flujo de los polvos. El agua tiende a formar aglomerados no fluentes y en caso de ser excesiva se tiende a pegar en las paredes. La cantidad óptima de humedad de un granulado se considera entre el 3 y 5%.
- **Densidad aparente:** Nos permite conocer el volumen ocupado por una masa conocida, incluyendo los espacios entre las partículas y la porosidad de la mezcla.

Es la relación de la masa de una muestra de polvo sin asentar y su volumen, incluida la contribución del volumen del espacio vacío entre las partículas. Depende tanto de la densidad de las partículas de polvo como de la distribución espacial de las partículas en el lecho del polvo. La densidad aparente se expresa en gramos por mililitro (g/mL).

- **Densidad compactada:** La densidad compactada se obtiene después de golpear mecánicamente un recipiente de medición graduado que contiene la misma muestra de polvo utilizada en la prueba de densidad aparente, siendo su valor mayor a esta última por la reducción de volumen.
- **Medidas de compresibilidad de un polvo:** Las interacciones entre las partículas que afectan las propiedades que determinan la densidad aparente de un polvo también afectan su flujo, por lo que la comparación entre la densidad aparente y la densidad compactada puede proporcionar una medida de la importancia relativa de estas interacciones en un polvo determinado.

Frecuentemente, se utiliza el índice de Carr, y el índice de Hausner, Ya que estas son medidas que expresan la propensión de un polvo a la compresión.
 -Índice de Carr: Es aquella capacidad de los polvos para compactarse. Se calcula por medio de la ecuación 1:

$$\frac{100(V_0 - V_f)}{V_0}$$

Ecuación 1. Fórmula para calcular índice de Carr

Donde:

V_0 : Volumen aparente sin asentar

V_f : Volumen final asentado

-Índice de Hausner: Es un valor relacionado con la fluidez de un polvo que toma en cuenta la densidad aparente y la densidad compactada.

Se calcula empleando la ecuación 2.

$$\frac{V_0}{V_f}$$

Ecuación 2. Fórmula para calcular índice de Hausner

De acuerdo a la siguiente tabla se muestran los criterios de aceptación en cuanto las propiedades de flujo de acuerdo al índice de Carr y Hausner.

Tabla 1. Propiedades de flujo de acuerdo con el índice de Carr e índice de Hausner

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

(FEUM, 2011)

- **Velocidad de Flujo:** Es el tiempo necesario para que fluya una cantidad específica de polvo, a través de un cilindro vacío colocado a una determinada altura.

La velocidad de flujo de un polvo es un índice directo de las fricciones entre las partículas que lo componen. Es una manifestación de sus propiedades reológicas que define el desplazamiento de una cantidad de muestra por unidad de tiempo. Se calcula utilizando la ecuación 3.

$$V_f = \frac{P}{t}$$

Ecuación 3. Fórmula para calcular la velocidad de flujo

Donde:

P: Peso en gramos

t: Tiempo

- **Ángulo de Reposo:** Es una manifestación de la fricción entre partículas y de la resistencia al movimiento, se define como aquel que corresponde al ángulo máximo formado entre la superficie de un cono de polvo y el plano horizontal. Es decir, cuando un polvo se deja caer libremente las partículas de sólidos se agrupan formando un cono.
- **Índice de Fluidéz:** Es la relación entre la velocidad de flujo del granulado sin lubricante y la velocidad de flujo con lubricante, se calcula mediante la ecuación 4:

$$I_f = \frac{V_f (\text{sin lubricante})}{V_f (\text{con lubricante})}$$

Ecuación 4. Fórmula para calcular el índice de fluidéz

En la siguiente tabla, se presentan las características adecuadas para un la capacidad de flujo y ángulo de reposo.

Tabla 2. Propiedades de flujo de acuerdo ángulo de reposo

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

(FEUM, 2011)

3.10 Pruebas para tabletas

La calidad en las tabletas dependerá de una serie de pruebas que deben de realizarse una vez terminada la fabricación, las pruebas a realizar son (Palomino, s. f.):

- **Tamaño (Diámetro y altura):** Las dimensiones físicas del material junto con la densidad de los materiales en la formulación de las tabletas determinan su peso. Las medidas deben tener como máximo una variación del 5% del valor estandarizado. Variaciones pequeñas de la altura o el diámetro no deben notarse a simple vista y las variaciones altas pueden producir dificultades al empacar las unidades tanto en el blíster como en el llenado de recipientes de dosis múltiples.
- **Forma:** El tamaño y la forma del comprimido deseado determinan el tipo de empaque, y de tableteadora a utilizar para optimizar los costos de producción, debido a que las medidas de los punzones y las matrices son estándar, el diámetro, la forma del punzón y la matriz respectiva determinarán la forma de los comprimidos
- **Dureza:** Es la fuerza de tensión que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla. Una tableta requiere una cierta cantidad de dureza (fuerza de rompimiento diametral) para soportar el choque mecánico por la manipulación durante su fabricación, empaque, distribución y uso. Por esta razón, se debe regular la presión y velocidad de compresión durante el proceso.

Las tabletas requieren una cierta cantidad de dureza para resistir el choque mecánico producido por la manipulación durante su fabricación, empaque y distribución, para llegar a manos del paciente sin desgaste ni roturas. Sin embargo, dicha dureza no debe representar problema alguno en la desintegración y/o disolución después de ser deglutidas. 39

De forma general las tabletas se colocan entre dos platinas, una de las cuales se mueve y aplica suficiente fuerza a la tableta hasta provocar su ruptura. Se establece como criterio de aceptación una dureza entre 8 a 12 Kp.

- **Apariencia:** El aspecto o la apariencia es de gran importancia, puesto que en el proceso de fabricación se debe de producir tabletas exactamente

iguales en color, peso, dureza, espesor y concentración de principio activo; esto se logrará mediante estudios de validación de proceso.

- **Variación de peso:** Prueba importante para hallar la uniformidad de dosis si el contenido del fármaco, dentro de las tabletas comprende del 50-100% del peso de las tabletas. La variación de peso se debe a problemas de granulación y problemas mecánicos.

La FEUM establece que los requisitos de variación de peso deben aplicarse si el producto a analizar contiene 50 mg o más del principio activo, y si éste constituye el 50% o más de la forma.

La variación de peso aceptada en las tabletas se encuentra entre $\pm 10\%$ del peso promedio.

- **Uniformidad de Contenido:** Es el examen para determinar la variabilidad de cantidad del principio activo presente en unidades que sirven de muestra de un determinado lote, esta prueba depende de la uniformidad del fármaco en la mezcla del granulado y si se presenta segregación del polvo o el granulado durante los diferentes procesos de manufactura.
- **Friabilidad:** También conocida como índice de abrasión, es una forma de medir la capacidad de los sólidos compactados de resistir la abrasión o el desgaste por fricción durante la manipulación, el envasado y transporte. Es un parámetro que indica la fuerza de unión intra e interpartículas dentro de la tableta (FEUM).

La friabilidad, expresada como pérdida de peso, se calcula como porcentaje del peso inicial con la ecuación 5:

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

Ecuación 5. Fórmula para calcular friabilidad.

Donde:

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

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

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

- **Desintegración:** La prueba de desintegración es una parte importante de las pruebas de control durante los procesos de formulación y producción. Para que el principio activo que se encuentra en las tabletas pueda estar disponible para la absorción, primeramente, la tableta debe desintegrarse y liberar el fármaco a los fluidos corporales para su disolución.
- **Disolución:** Esta prueba es necesaria para demostrar que el fármaco se libere lo más cercano al 100% y que la velocidad de liberación del lote sea uniforme para que puedan ser clínicamente efectivos (Palomino, s. f.).

El ensayo de disolución es un método de análisis utilizado en el desarrollo de diversas formas farmacéuticas y en el control de la calidad de estas, cuyo objetivo es medir la liberación de un principio activo, a partir de la forma de dosificación que lo contiene y la disolución de éste, en el medio de prueba. El resultado de la prueba de disolución es una curva característica que representa la concentración de fármaco disuelto contra el tiempo (FEUM, 2011).

3.11 Diseño de experimentos

Es una técnica que nos permite identificar y cuantificar las causas de un efecto dentro de un estudio experimental, de forma que con el mínimo número de pruebas se consiga tener información útil para obtener conclusiones que permitan optimizar la configuración de un proceso o producto.

Dentro de estos métodos se encuentra el método factorial, método factorial fraccionado, método de Taguchi, multinivel y método simplex, por mencionar algunos.

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

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

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

La matriz de diseño o arreglo factorial es el conjunto de puntos experimentales o tratamientos que pueden formarse considerando todas las posibles combinaciones de los niveles de los factores (Gutiérrez H. y Vara R., 2008).

3.11.1 Diseño multinivel

Este tipo de diseños, se caracteriza por implicar diferentes números de niveles para cada factor experimental, en este tipo de diseño el usuario especifica un rango de cobertura para cada factor el cual suele ser variado así como el número de diferentes niveles en los cuales se realiza el estudio.

Este diseño, construye una base de datos en la que se contiene cada una de las combinaciones de los diferentes niveles de las variables.

El diseño multinivel tiene como objetivo utilizar varios factores a dos o más niveles, así como estimar efectos e interacciones, y la identificación de aquellos factores e interacciones significativas.

En un diseño de este tipo se utiliza comúnmente cuando se tiene una muestra pequeña (Gutiérrez H. y Vara R., 2008).

4. Planteamiento del problema

La diabetes mellitus tipo 2 presenta una incidencia creciente a nivel global puesto que la DM2 es la forma más frecuente y con mayor impacto sociosanitario, puesto que representa alrededor del 90% de todos los casos de diabetes.

Por lo cual la DM 2 es considerada una enfermedad con mayor impacto en la calidad de vida de la población mundial y ya que forma parte de un problema de salud pública; ya que afecta a las personas físicamente y produce complicaciones multiorgánicas, dando un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) entre 2000 y 2019, las tasas de mortalidad por diabetes aumentaron en un 3% y de acuerdo con la Federación Internacional de la Diabetes (FID) estima que en 2019 había 463 millones de personas con diabetes esta cifra puede aumentar a 578 millones para 2030 y a 700 millones en 2045 (FID, 2019), (WHO, 2023).

Por lo tanto es necesario emplear tratamientos de liberación prolongada para mejorar las terapias actuales, y disminuir la tasa de mortalidad en la población que padece esta enfermedad. El uso de medicamentos de liberación prolongada ha sido bien aceptado por la población, por tal motivo en la actualidad se siguen diseñando nuevas formulaciones y así conseguir nuevos tratamientos para DM2.

5. Justificación

Dado que la diabetes representa un grave problema, el desarrollo de nuevas formulaciones de libera modificada son importantes para ofrecer alternativas en tratamientos, es por eso que hoy en día la industria farmacéutica busca estrategias de formulación para el desarrollo de nuevas combinaciones farmacéuticas que establezcan un efecto simultáneo para el mejoramiento de la salud del paciente, y del mismo modo asegurar que cuentan con características de calidad confiables.

Por lo cual se desarrollaron tabletas de liberación prolongada de metformina con diferentes polielectrolitos. Ya que, de acuerdo a investigaciones la metformina es uno de los fármacos hipoglucémicos orales más efectivos y de primera línea en el tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2.

6. Objetivos

6.1 Objetivo general

Desarrollar y caracterizar tabletas de Clorhidrato de Metformina de liberación prolongada utilizando el método de complejación de polielectrolitos.

6. 2 Objetivo particular

- Proponer formulaciones empleando diferentes polielectrolitos mediante un diseño de experimentos factorial multinivel.
- Fabricar y caracterizar granulados mediante pruebas de calidad
- Fabricar y caracterizar las tabletas por medio de las pruebas de calidad
- Realizar la prueba de disolución *in vitro* para evaluar el perfil de liberación

7. Materiales y método

7.1 Materiales

7.1.1 Equipos e instrumentos

Los equipos e instrumentos utilizados en el desarrollo experimental del proyecto son los que se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Lista de equipos/instrumentos empleados durante el desarrollo experimental

Equipo/Instrumento	
Balanza analítica SHIMADZU	Tamiz del número 14, 16 y 35
Horno	Embudo de vidrio
Termobalanza OHAUS	vernier
Mezclador de pantalón	Vasos de precipitados

7.1.2 Materias primas

Las materias primas empleadas durante el desarrollo de las formulaciones fueron proporcionadas por laboratorios y/o proveedores certificados y calificados.

El principio activo y las demás materias primas utilizadas se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Lista de materias primas empleados durante el desarrollo experimental

Nombre	Proveedor
Clorhidrato de Metformina	Simbiotik
Quitosan	Poseidón
Alginato de Sodio	FMC BioPolymer
Carboximetilcelulosa sódica	Química integral de México
Estearato de magnesio	Droguería cosmopolita
Polivinilpirrolidona (PVP)	Química lufra

Los reactivos utilizados para las distintas formulaciones de granulados se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Reactivos empleados en la formulación de granulados.

Reactivo	Proveedor
Agua destilada	AGUAM-X
Etanol	J.T Baker

7.2 Matriz del diseño experimental

A partir de un diseño de multinivel se realizaron 6 propuestas de formulaciones, así como sus réplicas de tabletas de metformina con diversos PEC, con ayuda del programa Statgraphics se obtiene la matriz experimental donde se describe la proporción para cada uno de los PEC y quitosano a utilizar. Como se muestra en la tabla 7.

Se seleccionaron 2 factores, los cuales se presentan en sus niveles altos, medios y bajos, como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Niveles de cada factor.

Factor A: % de quitosano	Factor B: Tipo de PEC
-1: Porcentaje bajo	-1: Alginato de sodio
0: Porcentaje medio	1: CMC
1: Porcentaje alto	

Tabla 7. Matriz del diseño experimental, obtenida en Statgraphics.

Matriz del experimento método multiniveles		
Tratamiento	Quitosano	Tipo de PEC
1	-1	-1
2	0	-1
3	1	-1
4	-1	1
5	0	1
6	1	1

El principio activo, así como el lubricante se emplearon como factores constantes donde la dosis para metformina fue de 107.4 mg.

Con base en la tabla 6, se calculó las cantidades en gramos (g) de cada uno de los PEC y del quitosano, como se muestra en la tabla 8.

Tabla 8. Matriz del diseño experimental, en gramos de cada factor

Cantidad de excipientes en gramos		
Tratamiento	Quitosano	Tipo de PEC
1	23.85 g	47.75 g
2	35.8 g	35.8 g
3	47.75 g	23.85 g
4	23.85 g	47.75 g
5	35.8 g	35.8 g
6	47.75 g	23.85 g

Se realizan 6 granulados cada uno con una formulación distinta, y una réplica de estos, en donde la variante de formulación es el porcentaje de quitosano y el tipo de PEC. Las cantidades de cada formulación, son de acuerdo a la tabla 7.

Se realiza mediante granulación por vía húmeda como se describe a continuación. Tamizar las materias primas con un tamiz #35, metformina, quitosano, y el polielectrolito y mezclar durante 10 minutos en el mezclador de pantalón para integrar los excipientes, se prepara la solución aglutinante en un vaso de precipitado de 100 mL, se agrega 20 mL de agua, 20 mL de alcohol y 18 g de PVP. Después colocar en una charola de metal la mezcla de excipientes para humectarla con la solución aglutinante y amasar.

Tamizar el granulado una vez humectado con una malla #14, secar en el horno a 60°C.

Determinar la humedad en la termobalanza, hasta alcanzar un porcentaje de humedad de 1 al 2%. Después tamizar el granulado en seco con una malla #16 y colocar el granulado en una bolsa agregando el estearato de magnesio y mezclar durante 3 minutos.

A cada una de las formulaciones se le realizó una réplica, siguiendo el mismo procedimiento.

7.3 Metodología de granulación por vía húmeda

Pesar las materias primas en una balanza analítica, seguir a tamizar cada uno de los excipientes y mezclar, humectar, llevar a un horno para secar, después del secado volver a tamizar y agregar el lubricante. Llevar a cabo las pruebas

reológicas, y llevar a compresión del granulado, teniendo las tabletas realizar sus pruebas como se describe en la figura 6.

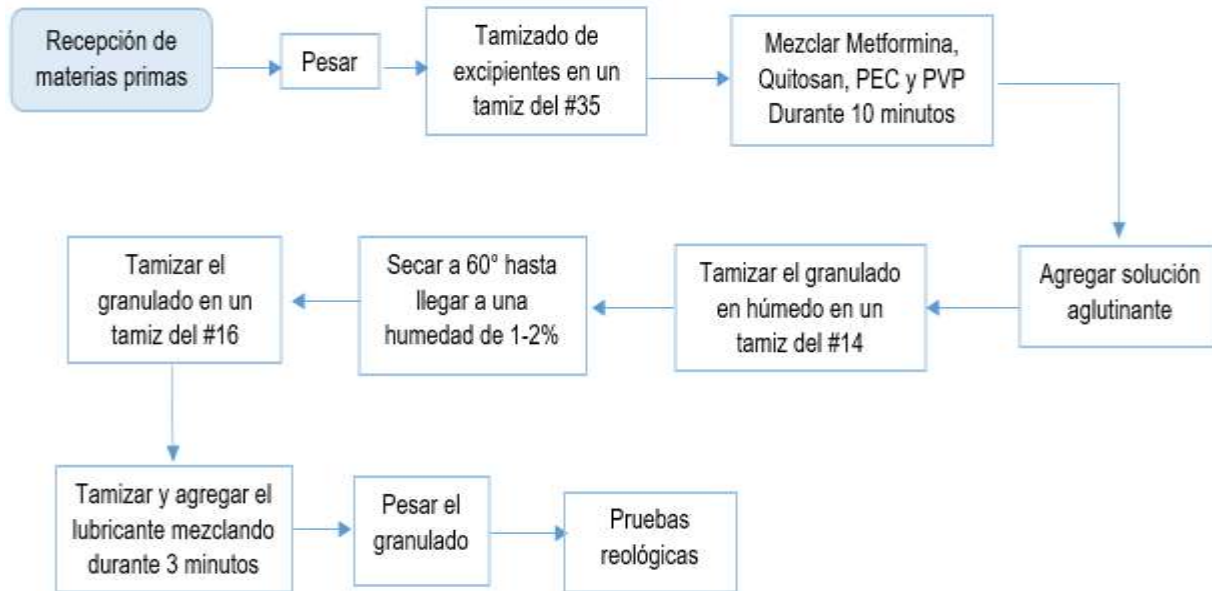


Figura 6. Metodología de la granulación por vía húmeda.

7.4 Metodología para pruebas reológicas.

7.4.1 Velocidad de flujo

Tomar el tiempo (t) con un cronómetro desde que se destapa la parte inferior del embudo hasta que salen las últimas partículas de polvo, efectuar la prueba por triplicado y calcular la velocidad de flujo mediante la fórmula $V_f = P/t$, donde V_f : Velocidad de flujo, P: Peso en gramos, t: Tiempo

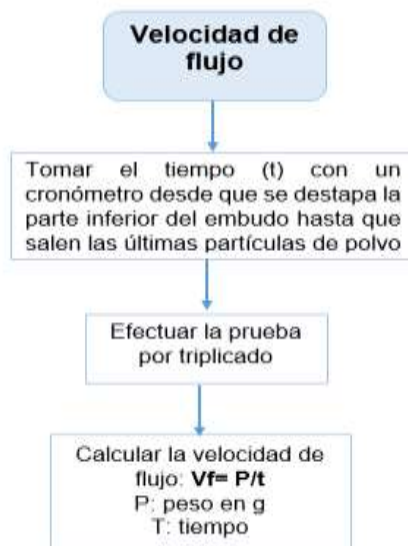


Figura 7. Diagrama de flujo para la prueba de velocidad de flujo.

7.4.2 Ángulo de reposo

Introducir sin compactar en un embudo preparado (tapado por la boquilla inferior) una muestra 50 ± 0.25 g de polvo (P), destapar el embudo por la parte inferior y permitir que fluya toda la muestra a una superficie de fondo plano, llevar a cabo la determinación por triplicado.

Su determinación es el método más usado para determinar el comportamiento del flujo de los polvos, su valor numérico es indicativo de la capacidad de fluidez del polvo.

Se calcula con la siguiente la ecuación 6:

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

Ecuación 6. Fórmula para ángulo de reposo

Donde:

AR =Ángulo de reposo.

h =Altura del lecho de polvos.

D =Diámetro del lecho del polvo.

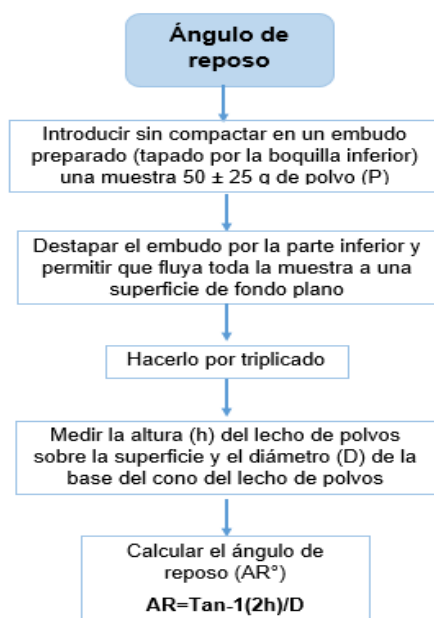


Figura 8. Diagrama de flujo para la prueba de ángulo de reposo

7.4.3 Prueba de densidad aparente, por el método I en una probeta graduada

En una probeta graduada de 250 mL, introducir el granulado sin compactar, aproximadamente 100 g de la muestra de prueba M. Si es necesario se debe nivelar

el granulado sin compactar y tomar la lectura del volumen aparente sin asentar (V_o)
La densidad aparente de un polvo se determina midiendo el volumen de una muestra de polvo de peso conocido, que puede haber sido pasada a través de un tamiz, en una probeta graduada (método I).

Se calcula, mediante la siguiente ecuación 7:

$$M/V_o$$

Ecuación 7. Fórmula para densidad aparente

Dónde:

M : Peso del polvo

V_o = Volumen del vasa, en mililitros

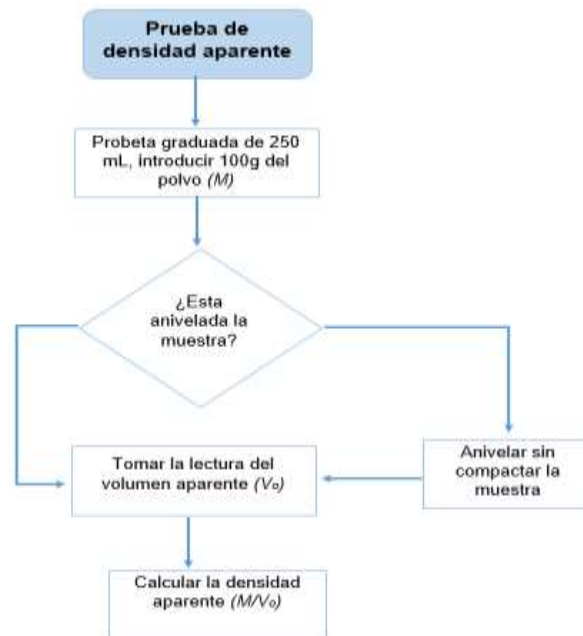


Figura 9. Diagrama de flujo para la prueba de densidad aparente

7.4.4 Prueba de densidad compactada por el método I, en una probeta graduada

Utilizar la misma muestra empleada en la prueba de densidad aparente sin haberla retirado de la probeta, cubrir la boca de la probeta y levantar la probeta a una altura de 10 ± 5 cm e impactar 250 veces sobre una superficie plana y suave en un ritmo constante, Se debe de tomar la lectura del volumen compactado (V_f) y calcular la densidad compactada en (g/mL).

La reducción de volumen se obtiene por el asentamiento mecánico de la muestra de polvo, cuando se levanta la probeta o recipiente que lo contiene y se impacta desde una altura específica.

Se calcula usando la ecuación 8.

$$M/V_f$$

Ecuación 8. Fórmula para densidad compactada

Donde:

M : Peso del polvo

V_f : Volumen final por asentamiento.

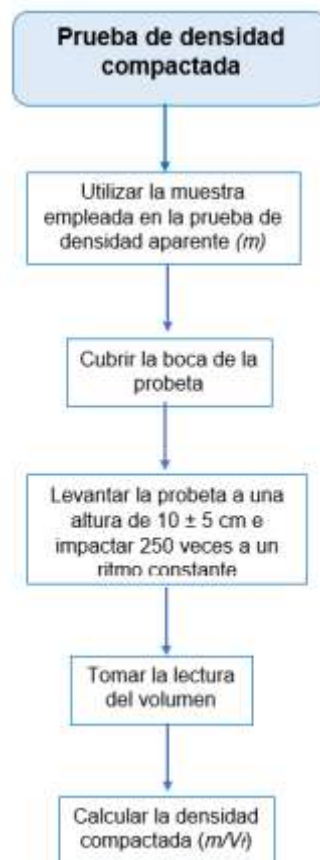


Figura 10. Diagrama de flujo para la prueba de densidad compactada

7.4.5 Índice de Carr y Hausner

Con los resultados del cálculo de densidad aparente y compactada, calcular el índice de Carr con la fórmula $100 (V_0 / V_f) V_0$ y el índice de Hausner V_0 / V_f

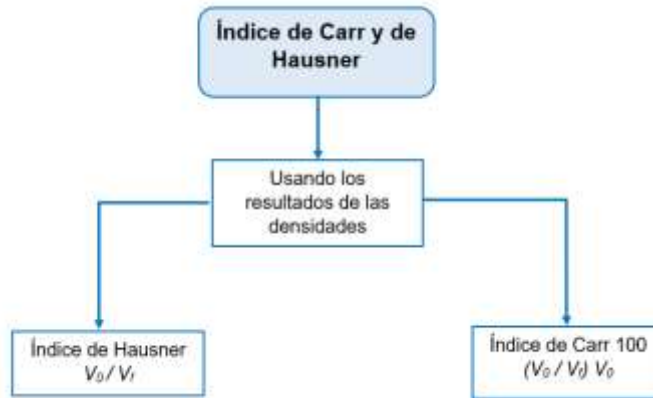


Figura 11. Diagrama de flujo para la prueba de índice de Carr y Hausner

7.5 Metodología para las pruebas de tabletas

7.5.1 Uniformidad de peso

Pesar con exactitud 10 tabletas individualmente, calcular el contenido del principio activo en cada una de las 10 tabletas expresado como el porcentaje de la cantidad declarada, relacionando la masa de cada tableta con el resultado de la valoración del principio activo obtenido. Calcular el valor de aceptación.

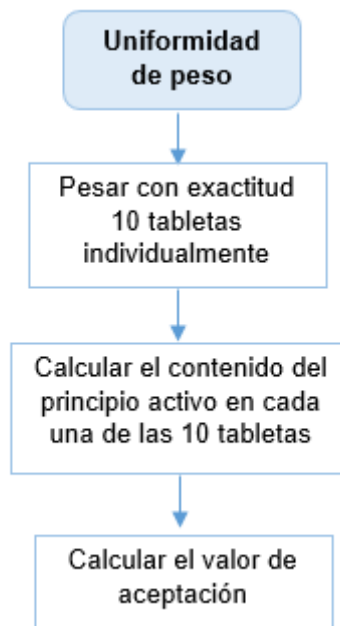


Figura 12. Diagrama de flujo para la prueba de uniformidad de peso

7.5.2 Dureza

Colocar el comprimido de forma diametral entre las dos platinas y aumentar la presión de forma continua hasta que se produzca la ruptura. Realizar la medición a 10 comprimidos, teniendo la precaución de eliminar todos los fragmentos del mismo

antes de cada determinación. Orientar los comprimidos siempre en la misma dirección con respecto a la aplicación de la fuerza. Expresar el resultado como el valor promedio.

Registrar el valor máximo y el valor mínimo de las fuerzas medidas. Estableciendo un criterio de aceptación de 8 a 12 Kp.

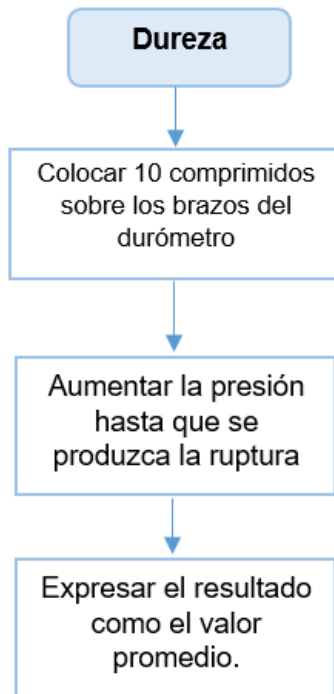


Figura 13. Diagrama de flujo para la prueba de dureza

7.5.3 Friabilidad

Pesar con exactitud 6 unidades y determinar el peso promedio, colocarlas en el interior del tambor 6 unidades libres de polvo. Una vez cerrada la tapa del tambor, girar a 25 ± 1 rpm durante 4 min. L

La muestra pasa la prueba si después del ciclo de rotaciones las unidades solo presentan pérdidas de masa por astillamiento o abrasión correspondiente a un peso promedio no mayor que 1.0 %.

Si se observan unidades agrietadas, laminadas, segmentadas o rotas, se considera que el producto no pasa la prueba.

Calcular el porcentaje de friabilidad, utilizando la siguiente ecuación:

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

Ecuación 9. Fórmula para friabilidad

Dónde:

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.

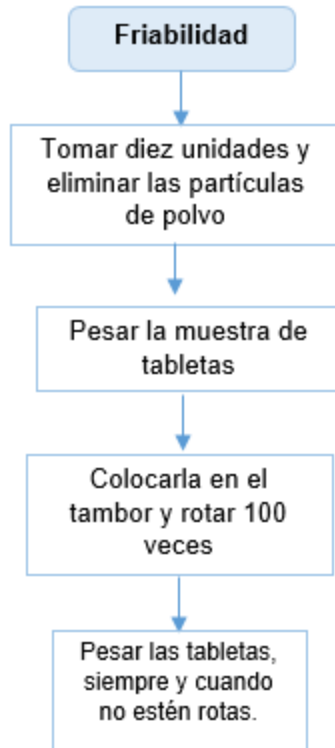


Figura 14. Diagrama de flujo para la prueba de friabilidad

7.5.4 Desintegración

Colocar 1 tableta en cada uno de los 6 tubos del montaje de canastilla y agregar un disco en cada uno de los tubos. Poner en funcionamiento el aparato, usando agua como líquido de inmersión; y mantener a $37 \pm 2^\circ$. Tomar el tiempo con un cronómetro hasta que se terminen de desintegrar todas las tabletas, levantar el montaje de canastilla y observar las tabletas. Todas deben de desintegrarse completamente.

Si 1 o 2 tabletas no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 tabletas adicionales.

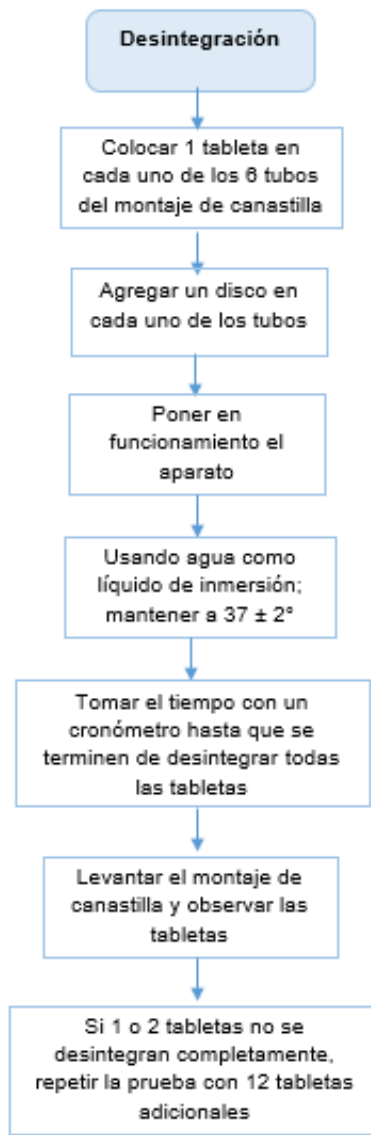


Figura 15. Diagrama de flujo para la prueba de desintegración

8. Resultados y discusión

8.1 Pruebas reológicas de materias primas

En primer lugar se obtuvieron los resultados de las pruebas reológicas de las materias primas, como se describen a continuación en la tabla 9.

Tabla 9. Propiedades reológicas de materias primas

Materia prima	Velocidad de flujo	Angulo de reposo	Densidad Aparente (g/mL)	Densidad Compactada (g/mL)	Índice de Car	Índice de Hausner
Clorhidrato de Metformina	15.01	25.83 ± 3.64 Excelente	0.64 ± 0.05 (g/mL)	0.74 ± 0.05 (g/mL)	14.10 ± 0.35 Bueno	1.16 ± 0.35 Buena
Quitosano	16.30	36.70 ± 0.91 Aceptable	0.62 ± 0.04 (g/mL)	0.76 ± 0.12 (g/mL)	18.52 ± 1.11 Aceptable	1.22 ± 0.01 Aceptable
Alginato de sodio	7.00	23.86 ± 2.73 Bueno	0.63 ± 0.07 (g/mL)	0.77 ± 0.07 (g/mL)	18.75 ± 1.18 Aceptable	1.23 ± 0.01 Aceptable
Carboximetilcelulosa sódica	8.32	19.82 ± 2.01 Bueno	0.51 ± 0.04 (g/mL)	0.63 ± 0.04 (g/mL)	18.98 ± 0.97 Aceptable	1.24 ± 0.01 Aceptable

Cada uno de las materias primas cuenta con características reológicas de aceptables a buenas, de acuerdo a los valores presentados en las tabla 1 y 2.




De acuerdo a las medidas de la compresibilidad de un polvo, se observa que metformina presentó una compresibilidad y fluidez buena, sin embargo para las demás materias primas, mostraron una menor fluidez así como en su compresibilidad, esto debido a una mayor interacción entre partículas, viéndose reflejado en la diferencia que existe entre su densidad aparente y densidad compactada respectivamente, lo cual son datos no favorables para esta investigación, ya que estos valores no son los adecuados para la fabricación de tabletas, puesto que al tener uno, o más de sus componentes fuera de la clasificación de excelentes, puede ocasionar problemas en la homogeneidad de la mezcla, ya que si los polvos presentan diferente fluidez ocasiona que algunos se segreguen. Por lo que la granulación por vía húmeda es útil para aumentar tanto las propiedades físicas y mecánicas de los excipientes, así como el mejorar las propiedades de flujo de los materiales y el aumentar la fluidez del gránulo final.




8.2 Pruebas reológicas de granulados

Se obtuvieron 6 lotes de granulados diferentes, cada uno con una réplica. Los cuales se muestran y describen a continuación en la tabla 10:

Tabla 10. Descripción de cada una de las formulaciones

Formulación	Descripción	Fotografía
Formulación 1	<p>Polvo de color amarillento, presentó un tamaño de partícula uniforme, con una morfología que se asemeja a la de una esfera, no se presentaron grumos, tenía un porcentaje de humedad de 2.9%, lo que indica presencia de humedad.</p> <p>De este granulado se obtuvieron 154 g, el cual cuenta con un 77% de rendimiento, n=2.</p>	
Formulación 2	<p>Polvo fino de color amarillento claro, presentando un tamaño de partícula uniforme, con una morfología que se asemeja a una esfera, se presentaron pequeños grumos, tuvo un porcentaje de humedad de 2.5%, lo cual indica que tenía una baja presencia de humedad.</p> <p>De este granulado se obtuvieron 167 g, el cual cuenta con un 83.5% de rendimiento, n=2.</p>	

<p>Formulación 3</p>	<p>Polvo fino de color amarillento claro, presentando un tamaño de partícula uniforme, presentando una morfología semejante a una esfera, este granulado no presento grumos, tuvo un porcentaje de humedad de 3.2%, lo que indica que presentaba humedad. De este granulado se obtuvieron 166g, el cual cuenta con un 83% de rendimiento, n=2.</p>	
<p>Formulación 4</p>	<p>Polvo fino de color amarillo claro, con tamaño de partícula irregular, presentando gránulos más grandes que otros, se tuvo un porcentaje de humedad de 1.5%, lo que indica que presentaba una baja presencia de humedad. De este granulado se obtuvieron 169 g, el cual cuenta con un 84.5% de rendimiento, n=2.</p>	
<p>Formulación 5</p>	<p>Polvo fino de color amarillo en un tono muy bajo, presentando el tamaño de partícula uniforme, tuvo una morfología en forma de esfera, el cual no presento algún tipo de grumo, se tuvo un porcentaje de humedad de 2.0%, lo que indica presencia de humedad.</p>	

	De este granulado se obtuvieron 177 g, el cual cuenta con un 89% de rendimiento, n=2.	
Formulación 6	<p>Polvo fino de color blanco, presentó un tamaño de partícula uniforme, no se presentaron grumos y tenía un porcentaje de humedad de 2.8%, lo que indica alta presencia de humedad.</p> <p>De este granulado se obtuvieron 179 g, el cual cuenta con un 92.5% de rendimiento, n=2.</p>	 

Como se muestra en la tabla 11, se recabaron los resultados de las pruebas reológicas de las 6 formulaciones con su réplica, las cuales fueron de aceptables a buenas.

Tabla 11. Propiedades reológicas de las formulaciones

Formulación	Índice de Carr	Índice de Hausner	Capacidad de flujo AR
Formulación 1	15.62 ± 1.55 Bueno	1.18 ± 0.02 Bueno	24.70 ± 4.29 Excelente
Réplica	23.26 ± 0.93 Aceptable	1.30 ± 0.01 Aceptable	26.23 ± 2.25 Excelente
Formulación 2	17.19 ± 1.83 Aceptable	1.20 ± 0.02 Aceptable	31.26 ± 2.43 Buena
Réplica	17.96 ± 0.18 Aceptable	1.20 ± 0.02 Aceptable	42.13 ± 2.75 Pobre
Formulación 3	19.04 ± 0.76 Aceptable	1.23 ± 0.01 Aceptable	39.21 ± 2.52 Aceptable
Réplica	20.24 ± 1.08 Aceptable	1.25 ± 0.02 Aceptable	34.51 ± 4.36 Buena
Formulación 4	15.65 ± 1.92 Bueno	1.18 ± 0.02 Bueno	31.23 ± 3.62 Buena

Réplica	23.59 ± 1.81 Aceptable	1.30 ± 0.03 Aceptable	33.09 ± 3.62 Buena
Formulación 5	18.28 ± 0.97 Aceptable	1.22 ± 0.01 Aceptable	35.27 ± 4.34 Aceptable
Réplica	21.21 ± 0.32 Aceptable	1.26 ± 0.005 Aceptable	32.23 ± 4.25 Buena
Formulación 6	21.73 ± 0.80 Aceptable	1.27 ± 0.01 Aceptable	33.90 ± 4.18 Bueno
Réplica	20.52 ± 1.17 Aceptable	1.25 ± 0.01 Aceptable	37.31 ± 6.68 Aceptable

8.3 Análisis del diseño de experimentos

Utilizando el programa de Statgraphics, se obtuvo el análisis de los resultados de experimentación, este se analizó mediante el diseño factorial multinivel con las características mostradas en la figura 16. Se estudió el efecto de los polielectrolitos en las propiedades reológicas, mediante las variables de respuesta que fueron velocidad de flujo, ángulo de reposo, índice de Carr, índice de Hausner, densidad aparente y densidad compactada.

Diseño Base

Número de factores experimentales: 2

Número de bloques: 2

Número de respuestas: 6

Número de corridas: 12

Grados de libertad para el error: 6

Aleatorizar: No

<i>Factores</i>	<i>Bajo</i>	<i>Alto</i>	<i>Niveles</i>	<i>Unidades</i>
% Quitosan	-1.0	1.0	3	
Tipo PEC	-1.0	1.0	2	

<i>Respuestas</i>	<i>Unidades</i>
Velocidad de flujo	g/s
Angulo de reposo	°
Índice de Carr	
índice de Hausener	
Densidad aparente	g/mL
Densidad compactada	g/mL

Figura 16. Características del diseño de experimentos factorial multinivel, respuestas y unidades de medida.

Se registraron los resultados de cada una de las pruebas reológicas de cada formulación como se muestra en la figura 17.

% Quitosan	Tipo PEC	Velocidad de flujo g/s	Angulo de reposo °	Índice de Carr	índice de Hausener	Densidad aparente g/mL	Densidad compactada g/mL
-1.0	-1.0	15.68	24.70	15.38	1.18	0.38	0.45
0.0	-1.0	34.79	31.26	19.23	1.23	0.48	0.59
1.0	-1.0	48.74	39.21	19.64	1.24	0.44	0.55
-1.0	1.0	45.20	31.23	14.28	1.16	0.44	0.52
0.0	1.0	41.22	35.27	18.03	1.22	0.41	0.50
1.0	1.0	35.74	33.90	20.96	1.26	0.40	0.51
-1.0	-1.0	45.46	26.23	22.41	1.28	0.43	0.55
0.0	-1.0	36.59	42.13	18.18	1.22	0.45	0.55
1.0	-1.0	48.39	34.51	19.29	1.23	0.43	0.54
-1.0	1.0	45.74	33.09	24.24	1.32	0.37	0.50
0.0	1.0	40.58	32.23	21.21	1.27	0.37	0.48
1.0	1.0	34.74	37.31	20	1.25	0.38	0.48

Figura 17. Captura de resultados de cada una de las pruebas reológicas de cada formulación.

8.3.1 Densidad aparente y densidad compactada ANOVA

Para densidad aparente muestra de manera separada a cada uno de los efectos, mostrando que ninguno de ellos tienen un valor-P menor que 0.05, lo que indica que no son significativamente diferentes de cero con un nivel de confianza del 95.0%.

El estadístico R-Cuadrada indicó que el modelo ajustado, explica 58.00% de la variabilidad en densidad aparente, mientras que R-cuadrada ajustada es más adecuada para comparar a los modelos con diferente número de variables independientes, con un 23.00%, como se puede observar en la figura 18.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:% Quitosan	0.0001125	1	0.0001125	0.12	0.7454
B:Tipo PEC	0.0048	1	0.0048	4.93	0.0681
AA	0.0009375	1	0.0009375	0.96	0.3642
AB	0.0010125	1	0.0010125	1.04	0.3470
bloques	0.0012	1	0.0012	1.23	0.3093
Error total	0.0058375	6	0.000972917		
Total (corr.)	0.0139	11			

R-cuadrada = 58.0036 por ciento
R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 23.0066 por ciento
Error estándar del est. = 0.0311916
Error absoluto medio = 0.01875

Figura 18. ANOVA para densidad aparente

Mientras que para densidad compactada, la tabla de ANOVA indica que 0 efectos tienen un valor-P menor que 0.05, indicando que no son significativamente diferentes de cero con un nivel de confianza del 95.0%.

Y el estadístico R-Cuadrada indico que el modelo ajustado, explica 46.5619% de la variabilidad en la densidad compactada, como se logra ver en la figura 19.

Análisis de Varianza para Densidad compactada					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:% Quitosan	0.00045	1	0.00045	0.30	0.6049
B:Tipo PEC	0.0048	1	0.0048	3.18	0.1250
AA	0.000816667	1	0.000816667	0.54	0.4900
AB	0.0018	1	0.0018	1.19	0.3170
bloques	0.0000333333	1	0.0000333333	0.02	0.8868
Error total	0.00906667	6	0.00151111		
Total (corr.)	0.0169667	11			

R-cuadrada = 46.5619 por ciento
R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 2.03012 por ciento
Error estándar del est. = 0.038873
Error absoluto medio = 0.0208333

Figura 19. ANOVA para densidad compactada

De acuerdo con los diagramas de Pareto tanto para densidad aparente como compactada el porcentaje de quitosano mostro un aumento, mientras que el tipo de PEC al igual que las interacciones entre ambos factores presentó una disminución en esta variable, como se observa en la figura 20 y 21. Sin embargo aunque no exista un efecto significativo si se puede analizar la tendencia que produce en la respuesta ya que se muestra con un mayor efecto a comparación de los demás factores.

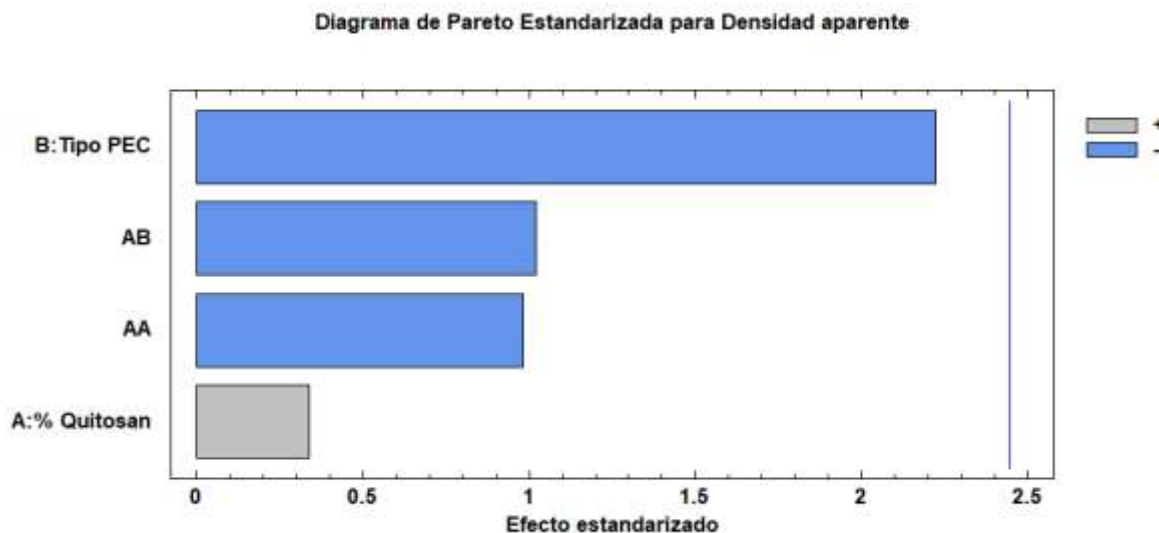


Figura 20. Diagrama de Pareto para densidad aparente

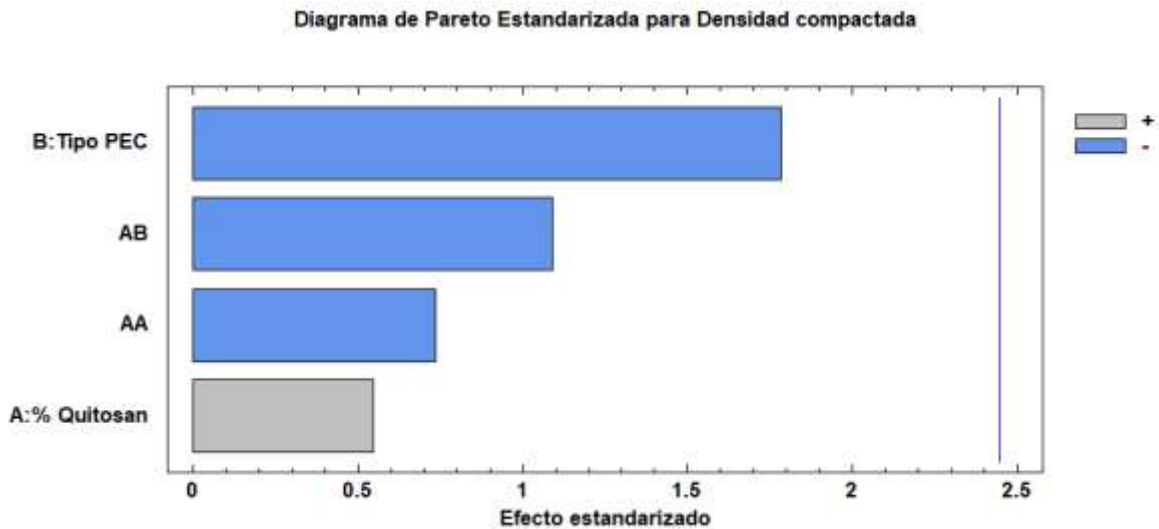


Figura 21. Diagrama de Pareto para densidad compactada

Para los efectos principales en las gráficas de la figura 22 y 23, se pudo observar que en ambas densidades quitosano en porcentaje bajo presentó densidades menores a comparación que en presencia de quitosano en porcentaje mayor, donde se tuvieron valores mayores.

Por otro lado el PEC alginato en ambas gráficas se visualizó densidades mayores, mientras que CMC, tuvo niveles bajos. De igual manera se pudo observar que el tipo de PEC fue quien logro una mayor respuesta en cuanto a las densidades obtenidas. Ya que alginato por si solo presento mayores características en cuanto a ambas densidades.

Gráfica de Efectos Principales para Densidad aparente

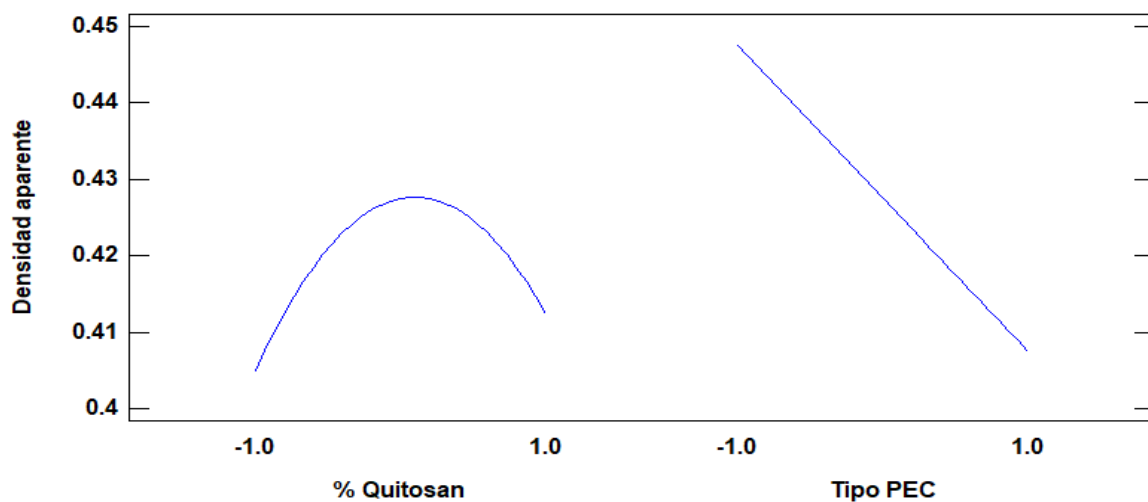


Figura 22. Gráfica de efectos principales para densidad aparente

Gráfica de Efectos Principales para Densidad compactada

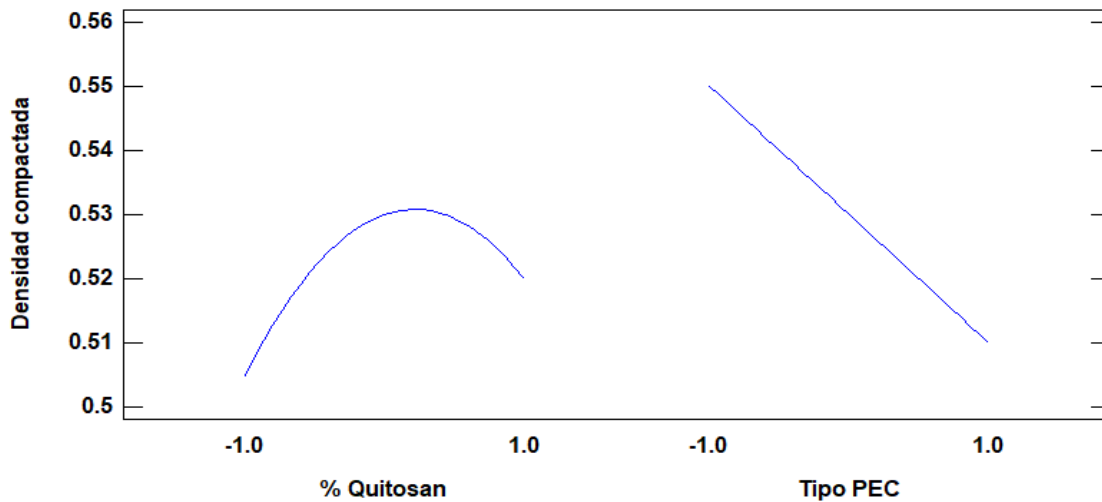


Figura 23. Gráfica de efectos principales para densidad compactada

Para las gráficas de interacción, en ambas se mostró que no existió algún tipo de cruzamiento entre los diferentes tipos de PEC con algún porcentaje de quitosano.

Como se pudo observar en la figura 24, se mostró que alginato fue el PEC con una densidad aparente mayor, sin embargo este aumento cuando quitosano se encontraba en porcentaje mayor, por el contrario CMC tuvo una densidad aparente menor cuando el porcentaje de quitosano era bajo, pero a diferencia que con alginato, cuando quitosano aumento en su porcentaje, CMC tendió a disminuir su densidad.

Gráfica de Interacción para Densidad aparente

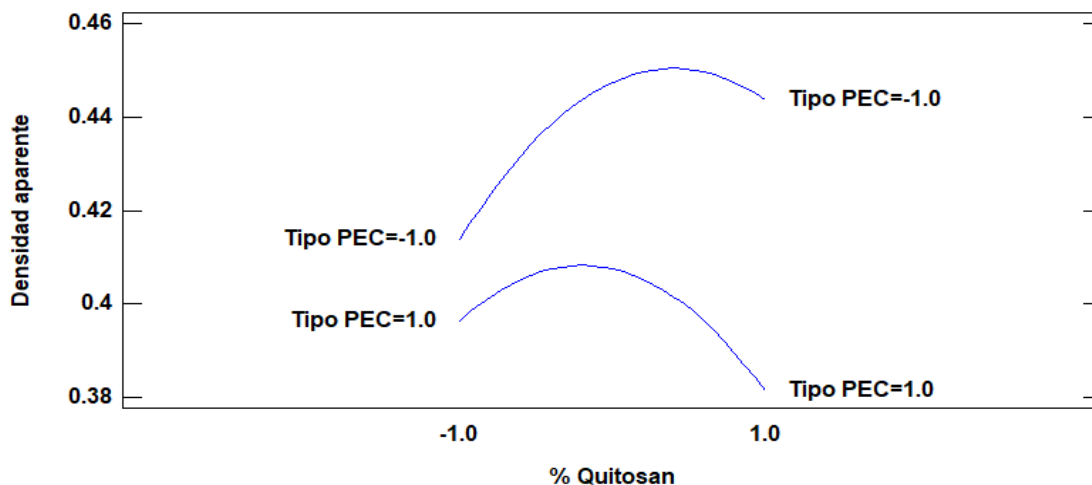


Figura 24. Gráfica de interacción para densidad aparente

Por otro lado en la gráfica de la figura 25 mostro para densidad compactada, a alginato por arriba que CMC, cuando quitosano presentó un bajo porcentaje, tendiendo a que este primer PEC aumentará conforme quitosano aumento de porcentaje, a diferencia de CMC que disminuyó.

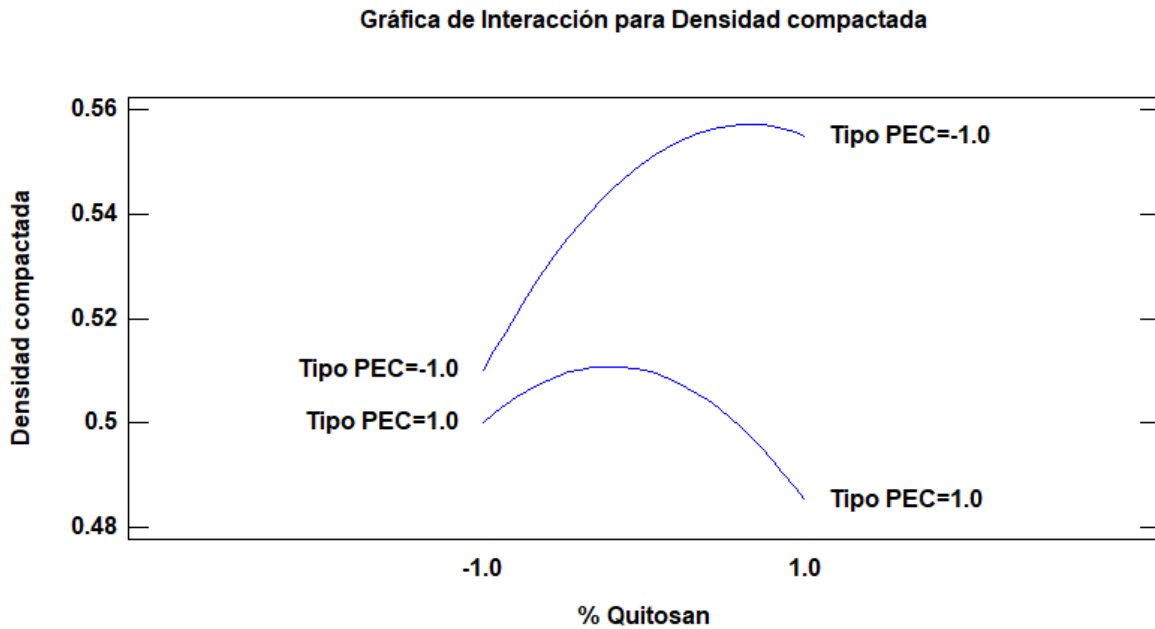


Figura 25. Gráfica de interacción para densidad compactada

Como se observó en la figura 26 y 27, se observó que emplear CMC como PEC nos da una menor densidad aparente como compactada. Sin embargo utilizando alginato y ya sea porcentajes bajos como altos de quitosano dan densidades medias, proporcionando características aceptables siendo medidas relativas de las interacciones que proporcionaron los granulados.

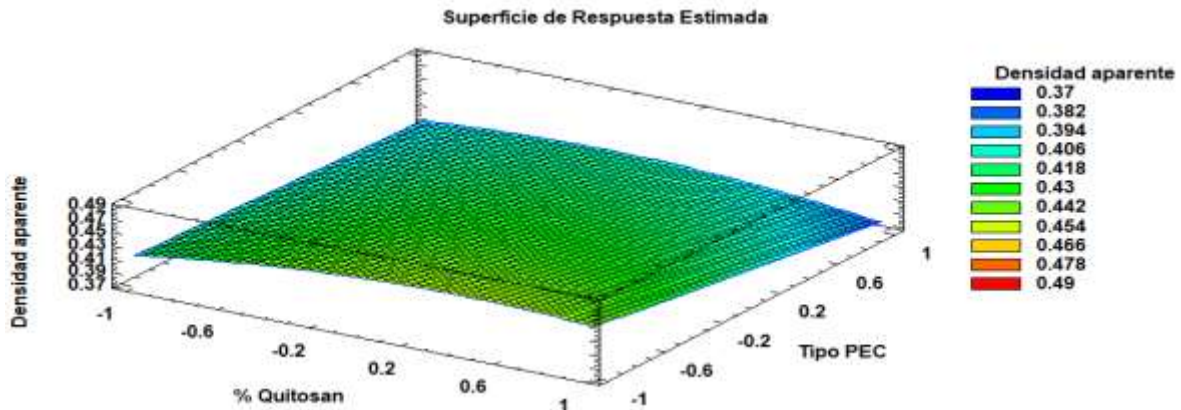


Figura 26. Superficie de respuesta para densidad aparente

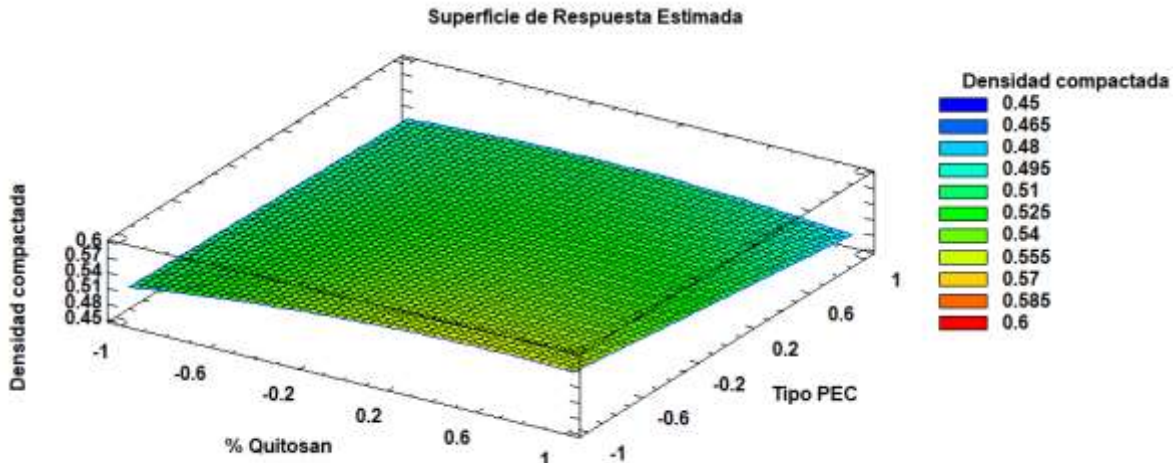


Figura 27. Superficie de respuesta para densidad compactada

8.3.2 Índice de Carr e índice de Hausner ANOVA

En este caso, 0 efectos tienen un valor-P menor a 0.05, lo cual indicó que son significativamente diferentes de cero con un nivel de confianza del 95.0%.

El estadístico R-Cuadrada, explicó 35.9652% de la variabilidad en Índice de Carr, el error estándar del estimado mostró que la desviación estándar de los residuos es 3.00115, de acuerdo a la figura 28.

Análisis de Varianza para Índice de Carr					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:% Quitosan	1.60205	1	1.60205	0.18	0.6879
B:Tipo PEC	1.75568	1	1.75568	0.19	0.6743
AA	0.350417	1	0.350417	0.04	0.8501
AB	0.21125	1	0.21125	0.02	0.8833
bloques	26.433	1	26.433	2.93	0.1375
Error total	54.0415	6	9.00692		
Total (corr.)	84.3939	11			

R-cuadrada = 35.9652 por ciento
R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 0.0 por ciento
Error estándar del est. = 3.00115
Error absoluto medio = 1.8775

Figura 28. ANOVA para índice de Carr

Para índice de Hausner, se muestra en la figura 29 que ninguno de los efectos tienen un valor-P menor que 0.05, indicando que son significativamente diferentes de cero con un nivel de confianza del 95.0%.

El estadístico R-Cuadrada explica que hubo un 37.725% de la variabilidad mientras que el estadístico R-cuadrada ajustada, fue de 0.0% lo que indica que esto es más adecuado para comparar modelos con diferente número de variables independiente.

Análisis de Varianza para índice de Hausener					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:% Quitosan	0.0002	1	0.0002	0.09	0.7688
B:Tipo PEC	0.000833333	1	0.000833333	0.39	0.5532
AA	0.0000666667	1	0.0000666667	0.03	0.8649
AB	0.00005	1	0.00005	0.02	0.8828
bloques	0.00653333	1	0.00653333	3.09	0.1292
Error total	0.0126833	6	0.00211389		
Total (corr.)	0.0203667	11			

R-cuadrada = 37.725 por ciento
R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 0.0 por ciento
Error estándar del est. = 0.045977
Error absoluto medio = 0.0283333

Figura 29. ANOVA para índice de Hausner

Como se muestra en la imagen 30 y 31 se pudo ver que el tipo de PEC, seguido del porcentaje de quitosan muestran un aumento para el índice de Carr, así como para el índice de Hausner sin embargo no sobrepasan la línea crítica siendo no significativos.

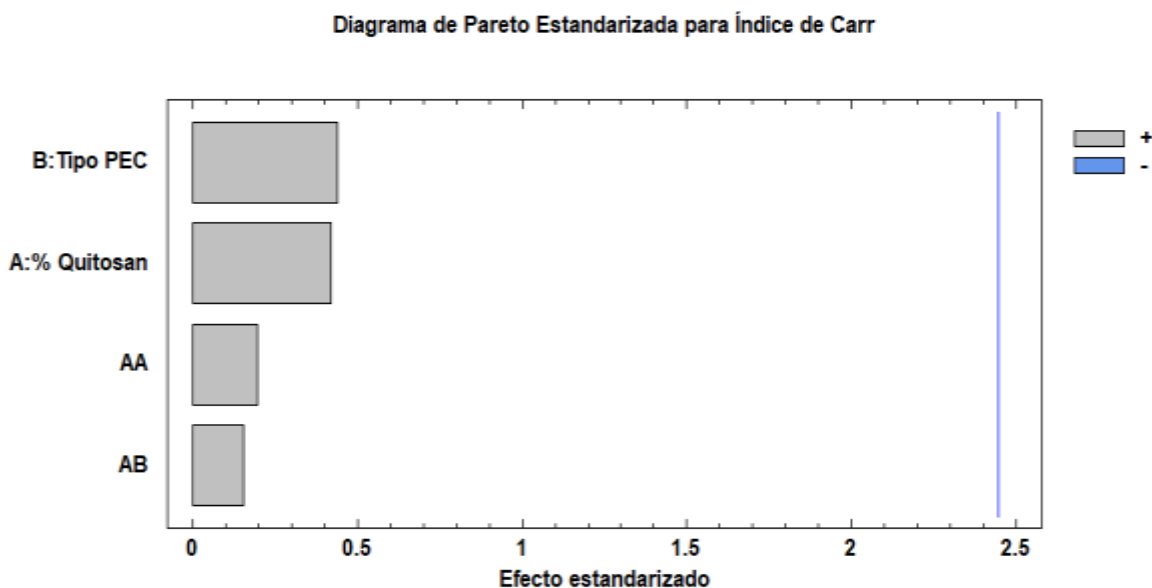


Figura 30. Diagrama de Pareto para índice de Carr

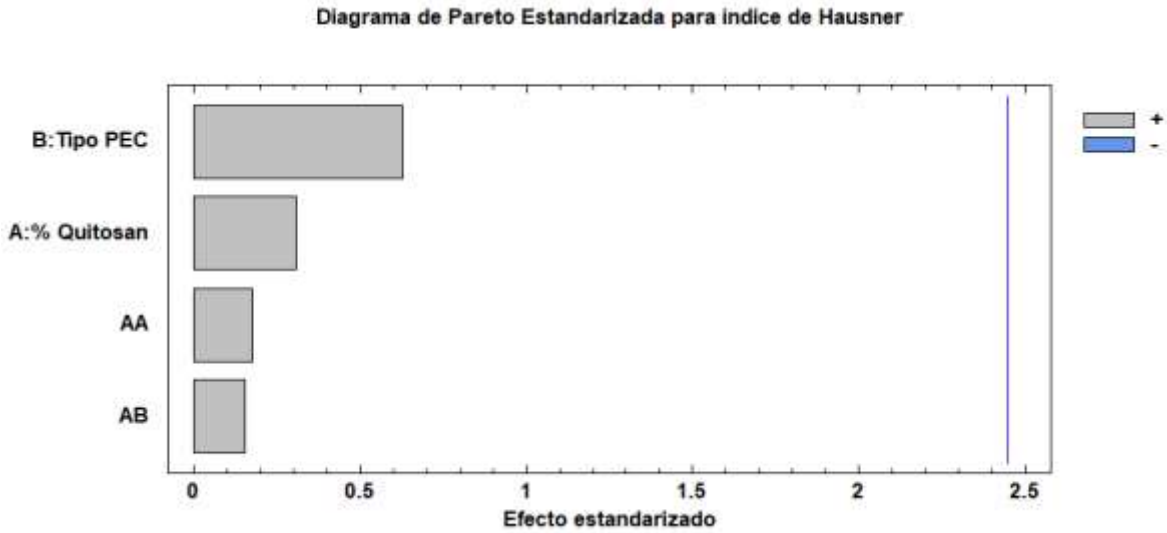


Figura 31. Diagrama de Pareto para índice de Hausner

De acuerdo con la figura 32 se pudo observar que quitosano en porcentaje bajo muestra un índice de Carr bajo a comparación de cuando quitosano presenta un alto porcentaje, sin embargo presenta características aceptables para esta variable.

Por otro lado, el alginato mostró tener un índice bajo, mientras que para CMC aumento, dando en ambos PEC características de flujo aceptables.

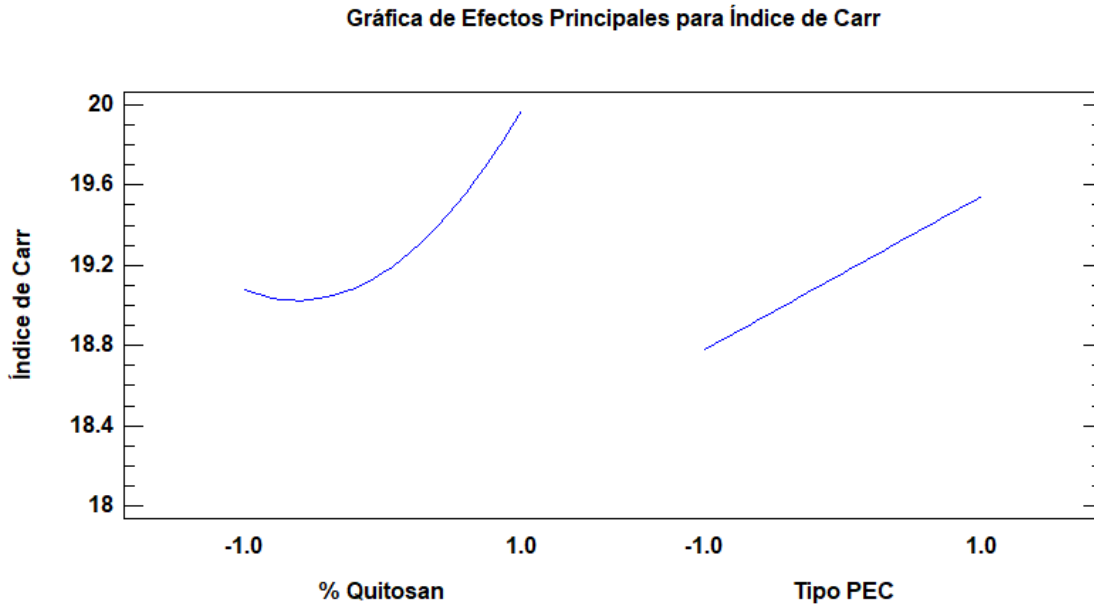


Figura 32. Gráfica de efectos principales para índice de Carr

Para el índice de Hausner, quitosano en porcentajes bajos mostró características aceptables, y cuando quitosano presenta porcentaje alto su índice tendió a aumentar dando un criterio de flujo pobre, sin embargo para el caso del PEC,

alginato fue el que tuvo un mejor índice a comparación de CMC, siendo ambos aceptables, como se observa en la figura 33.

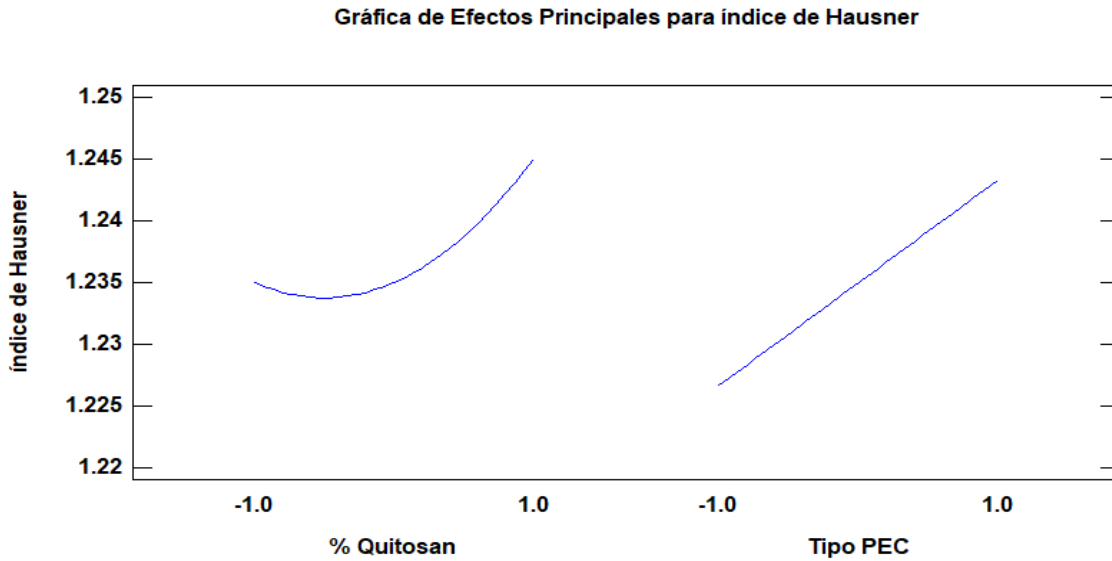


Figura 33. Gráfica de efectos principales para índice de Hausner

De acuerdo a la gráfica de interacción tanto en la figura 34 y 35 mostró que no existe algún tipo de interacción entre ambos PEC en ningún porcentaje de quitosán.

Pero en ambos casos para alginato fue el que presentó un menor índice de Carr y Hausner, por otro lado CMC fue el que presentó mayor índice de ambos, esto en presencia de un porcentaje bajo de quitosán. Mientras que en presencia de quitosán alto ambos PEC aumentaban estando por arriba CMC.

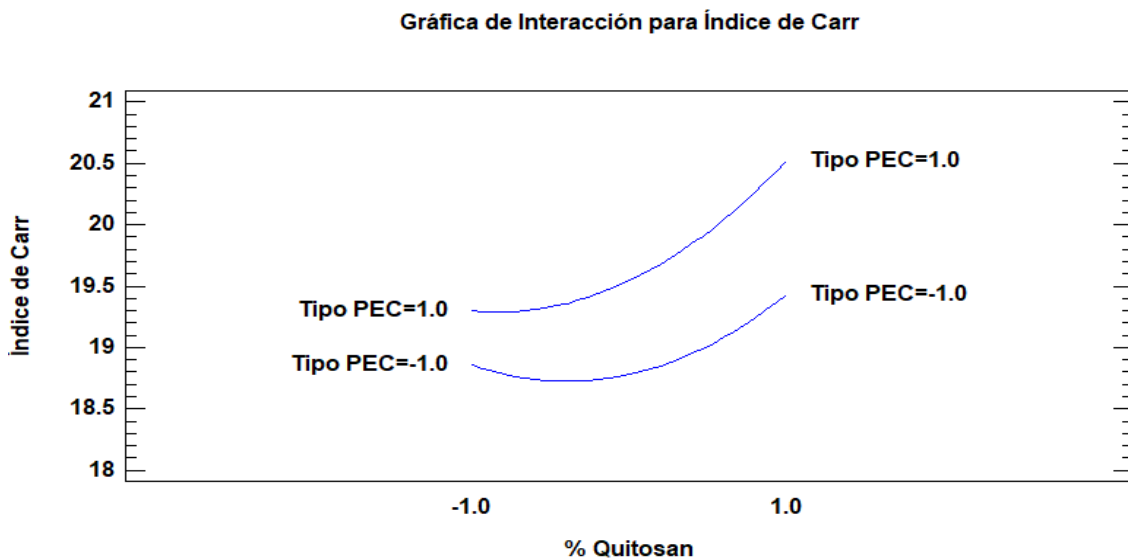


Figura 34. Gráfica de interacción para índice de Carr

Gráfica de Interacción para índice de Hausner

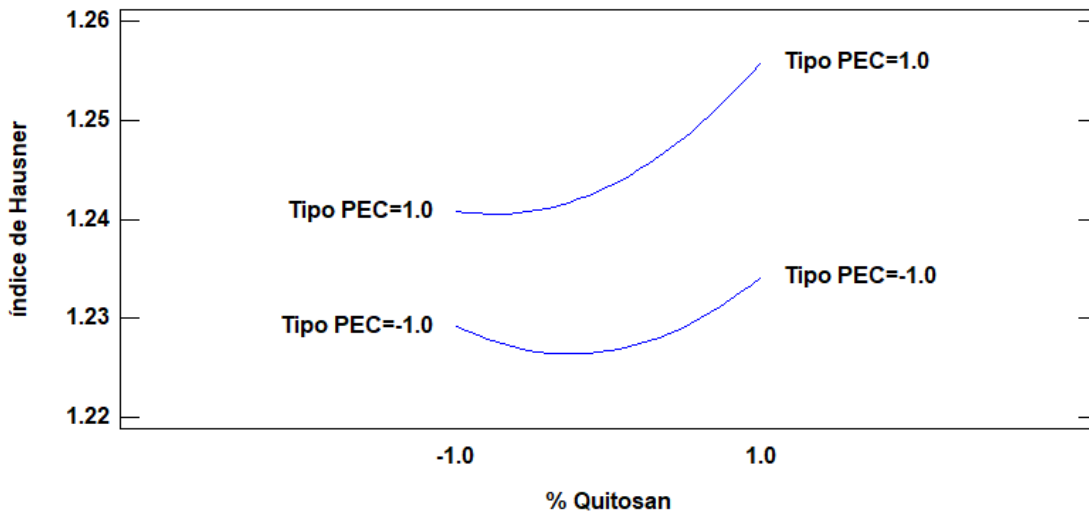


Figura 35. Gráfica de interacción para índice de Hausner

Como se pudo observar en las figuras 36 y 37, se muestra que tanto el quitosano en cualquier porcentajes y tipo de PEC se obtuvo ambos índices con características buenas, teniendo una información casi nula de que porcentaje de quitosano como el tipo de PEC sería el ideal para tener buenos valores de índices.

Lo cual indica que en ambas graficas los niveles que se estudiaron no hubo mucha variación en las variables de respuesta, lo que quiere decir que no les influye el nivel en que se encuentren.

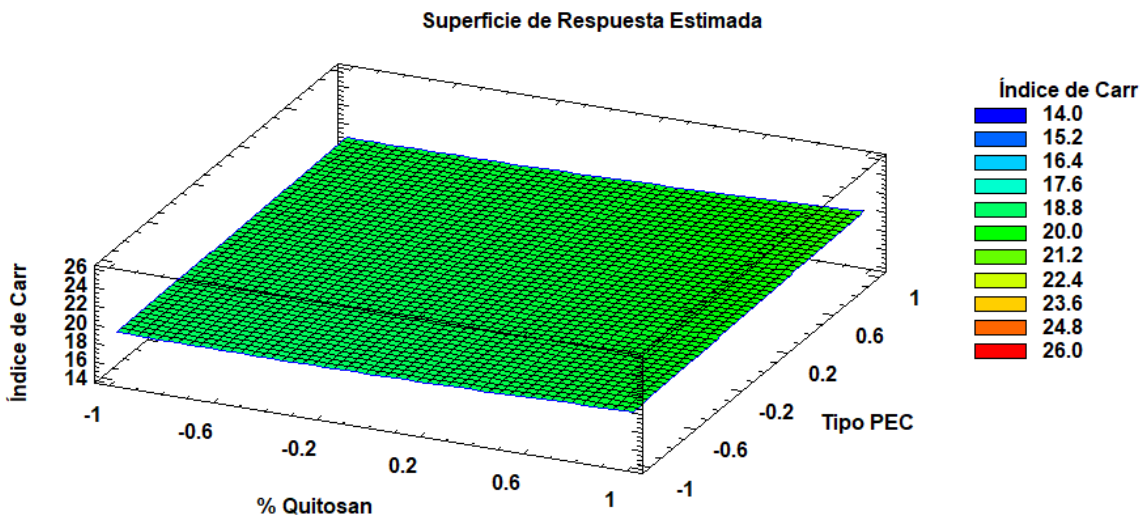


Figura 37. Superficie de respuesta para índice de Carr

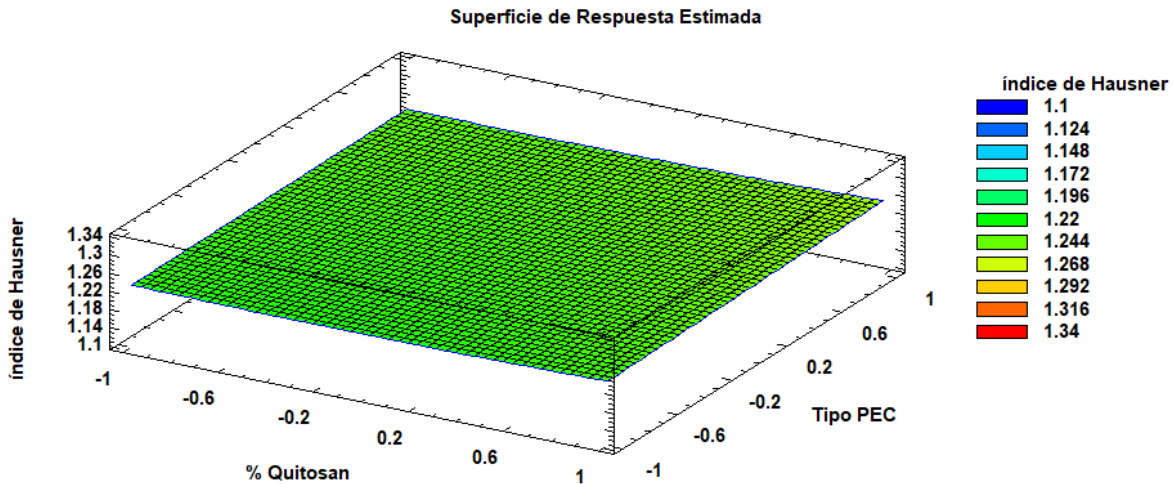


Figura 37. Superficie de respuesta para índice de Hausner

8.3.3 Velocidad de flujo y ángulo de reposo

ANOVA

Se pudo observar que en este caso, solo 1 efecto logró un valor-P menor que 0.05, indicando que fue significativamente diferentes de cero con un nivel de confianza del 95.0%.

El estadístico R-Cuadrada indicó que el modelo ajustado, explica un 57.88% de la variabilidad en la velocidad de flujo mientras que el estadístico R-cuadrada ajustada es más adecuado para comparar los modelos con diferente número de variables independientes en un 22.788%, de acuerdo a la figura 38.

Análisis de Varianza para Velocidad de flujo					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:% Quitosan	30.1476	1	30.1476	0.47	0.5178
B:Tipo PEC	15.3454	1	15.3454	0.24	0.6415
AA	7.4037	1	7.4037	0.12	0.7451
AB	398.325	1	398.325	6.23	0.0467
bloques	75.6514	1	75.6514	1.18	0.3183
Error total	383.344	6	63.8906		
Total (corr.)	910.217	11			

R-cuadrada = 57.8844 por ciento
 R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 22.788 por ciento
 Error estándar del est. = 7.99316
 Error absoluto medio = 4.12639

Figura 38. ANOVA para velocidad de flujo

De acuerdo a la figura 39 para el ángulo de reposo se observó que 1 efectos tienen un valor-P menor que 0.05, indicando que son significativamente diferentes de cero con un nivel de confianza del 95.0%.

El estadístico R-Cuadrada indica que el modelo explica 63.9528% de la variabilidad en ángulo de reposo, por otro lado el estadístico R-cuadrada ajustada es 33.91%

más adecuado para comparar modelos con diferente número de variables independientes.

Análisis de Varianza para Ángulo de reposo					
Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:% Quitosan	110.113	1	110.113	6.84	0.0399
B:Tipo PEC	2.07501	1	2.07501	0.13	0.7319
AA	19.44	1	19.44	1.21	0.3140
AB	31.6013	1	31.6013	1.96	0.2108
bloques	8.21707	1	8.21707	0.51	0.5019
Error total	96.6363	6	16.106		
Total (corr.)	268.082	11			

R-cuadrada = 63.9528 por ciento
R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 33.9134 por ciento
Error estándar del est. = 4.01323

Figura 39. ANOVA para ángulo de reposo

De acuerdo a la figura 40, el diagrama de Pareto muestra que la interacción que existe entre quitosano y el PEC aumenta la velocidad de flujo debido a que existe una menor fuerza de cohesión entre partículas, esto quiere decir que las partículas tuvieron algún tipo de dificultad para unirse, por tal motivo la velocidad de flujo se ve influenciada y tiende a aumentar.

Ya que al existir un tipo de fuerza de cohesión provocó poca atracción entre las partículas de quitosano y el PEC, lo que significa que las partículas se encuentran con una interacción lejana entre ellas.

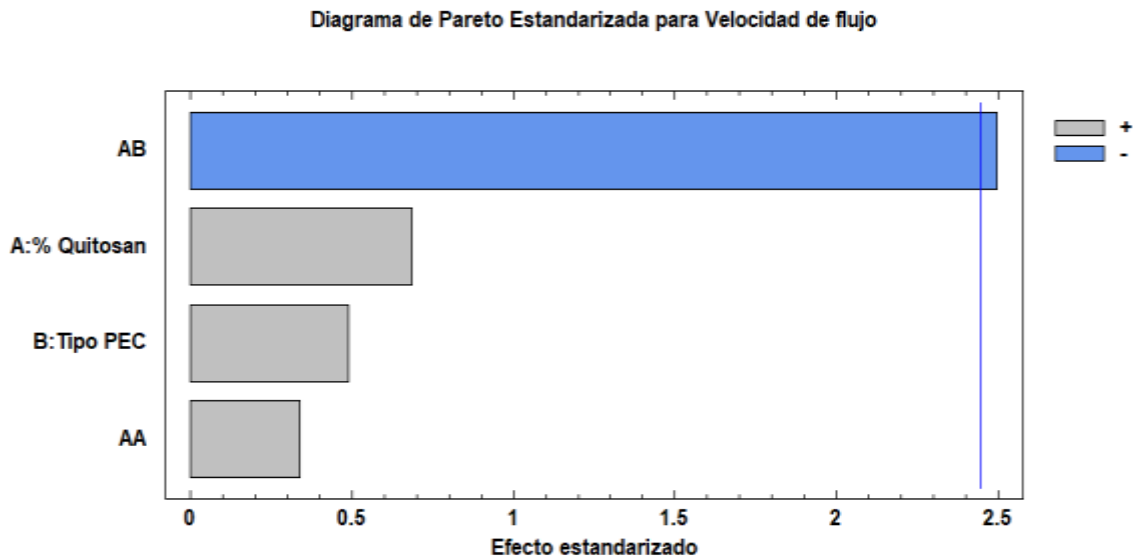


Figura 40. Diagrama de Pareto para velocidad de flujo

Por otro lado, en la imagen 41 se observó que en el diagrama de Pareto quitosano obtuvo un aumento en el ángulo de reposo, lo que significa que tiene malas

propiedades, pasando así también por la línea crítica, teniendo un efecto significativo a diferencia de las interacciones que existían y del PEC.

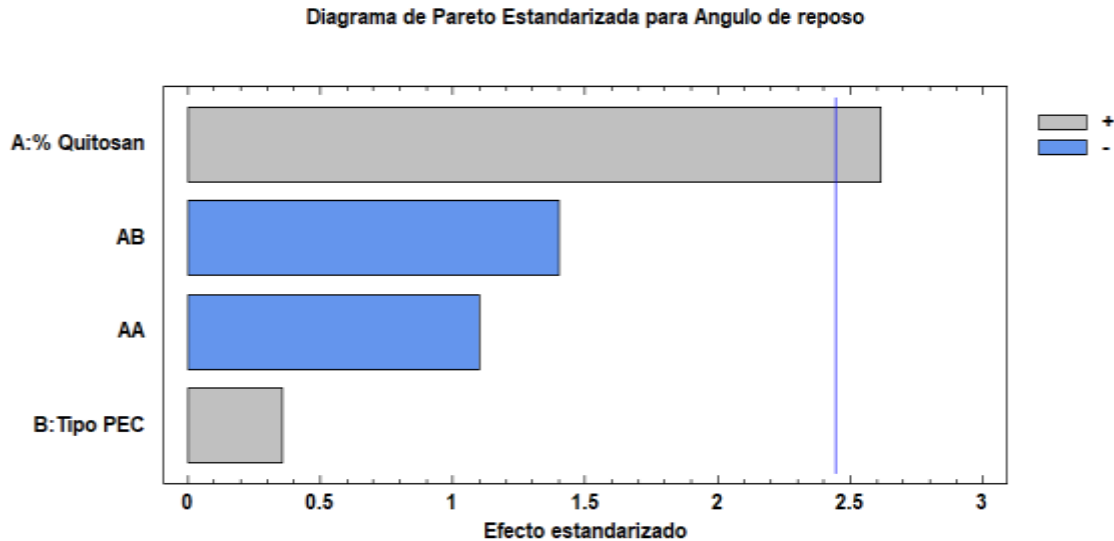


Figura 41. Diagrama de Pareto para ángulo de reposo

De acuerdo a la figura 42, se observó que cuando quitosano se encuentra en menor cantidad presenta menor velocidad de flujo, debido a que tiene una mayor fuerza de cohesión entre sus partículas, de igual forma como se observa en la figura 43 cuando se encuentra quitosano en este porcentaje su ángulo de reposo es menor, lo que significa que tiene mejores propiedades, por el contrario cuando quitosano se encuentra en un porcentaje mayor presenta una velocidad de flujo mayor al igual que un ángulo de reposo teniendo características de propiedades pobres.

Ahora por parte de PEC, en presencia de alginato la velocidad de flujo es menor a comparación que con CMC quien presentó una mayor velocidad de flujo, de igual forma con alginato presentó una mejor característica de ángulo de reposo, sin embargo estuvo por arriba del valor aceptable, por otro lado para CMC su ángulo de reposo se encontró por arriba de alginato presentando malas características de esta prueba reológica, por lo cual este factor tuvo un mayor efecto en cuanto al ángulo de reposo.

Gráfica de Efectos Principales para Velocidad de flujo

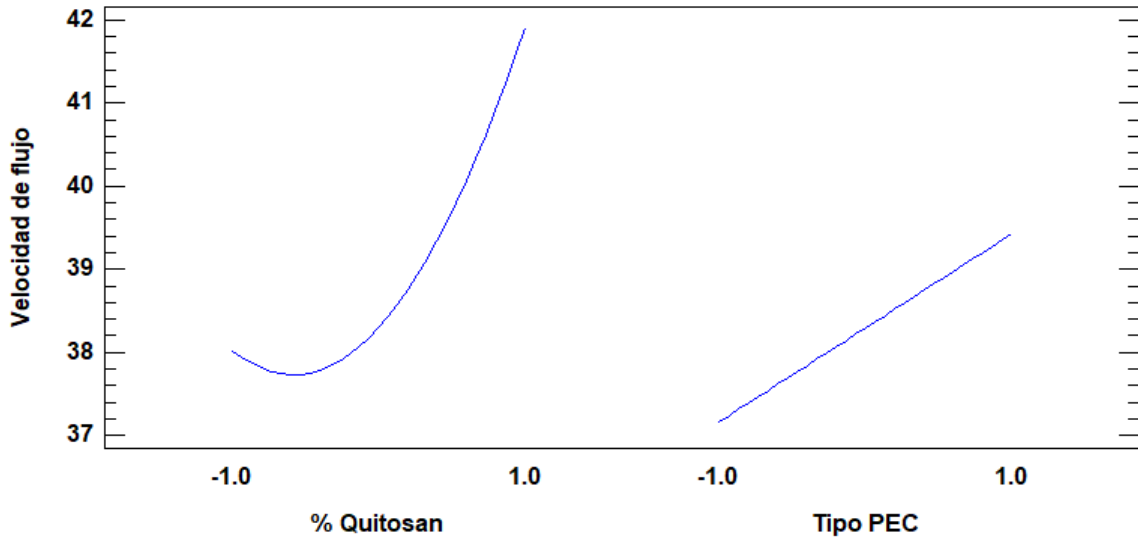


Figura 42. Gráfica de efectos principales para velocidad de flujo

Gráfica de Efectos Principales para Angulo de reposo

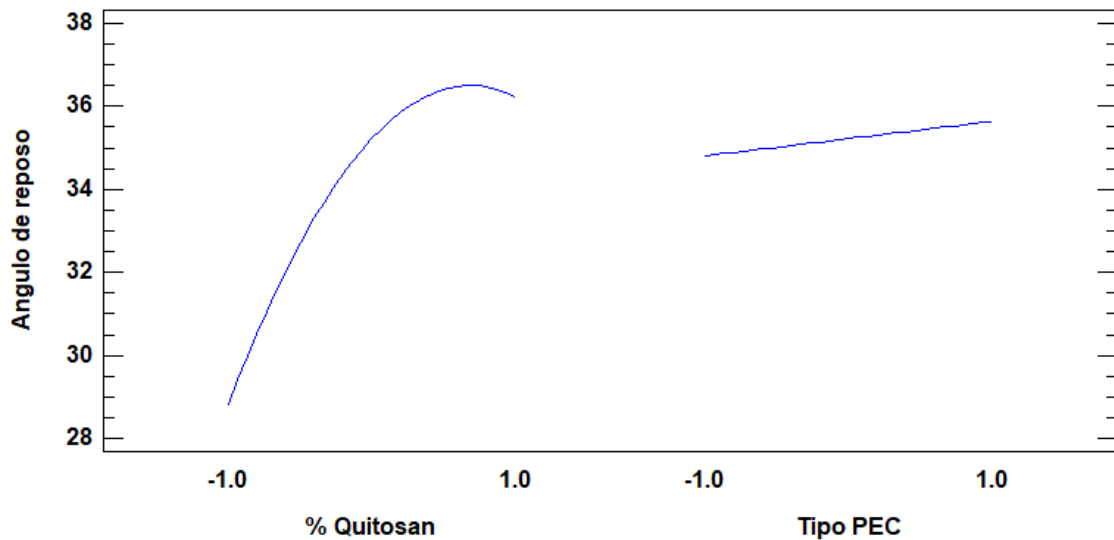


Figura 43. Gráfica de efectos principales para ángulo de reposo

De acuerdo con la imagen 44 se observó que existió una interacción entre ambos PEC en una velocidad de flujo de 39, cuando quitosano se encontraba en un porcentaje igualitario al del PEC lo que indicó que ambos se encontraban interactuando.

Cuando quitosano tenía un porcentaje bajo, alginato tuvo una velocidad de flujo el cual aumentó conforme quitosano también aumentaba en porcentaje, en cambio

cuando quitosano estaba en proporciones bajas CMC presentaba una velocidad de flujo que al aumentar el porcentaje de quitosano, este PEC tendió a disminuir su flujo.

Gráfica de Interacción para Velocidad de flujo

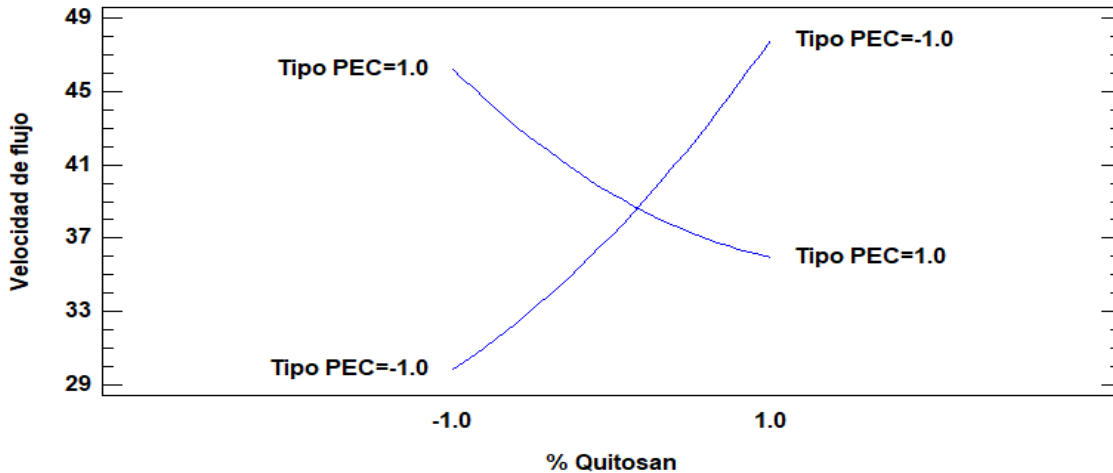


Figura 44. Gráfica de interacción para velocidad de flujo

Mientras tanto la interacción para el ángulo de reposo, se dio en un aproximado de 35 en ambos PEC, cuando quitosano presentaba un porcentaje igual a alginato o CMC.

De acuerdo con esta gráfico de la figura 45, se pudo observar que en presencia de un bajo porcentaje de quitosano ambos PEC presentaron un ángulo de reposo bajo, siendo alginato el de menor característica y CMC estando por arriba de él, los cuales tendieron a aumentar conforme el quitosano también aumentaba su porcentaje.

Gráfica de Interacción para Angulo de reposo

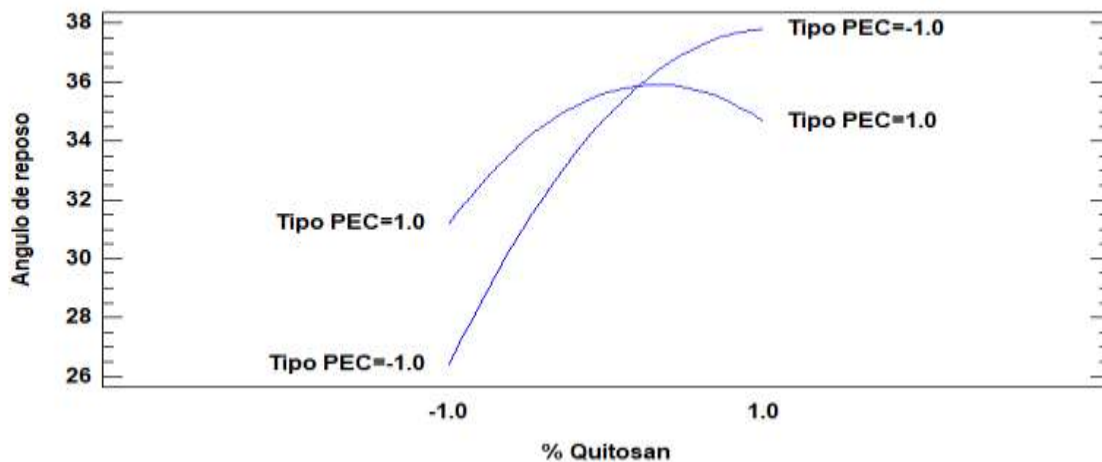


Figura 45. Gráfica de interacción para ángulo de reposo

Como se observa en la figura 46 la mayor velocidad de flujo se alcanza con el PEC alginato, teniendo un aproximado de 55 g/s.

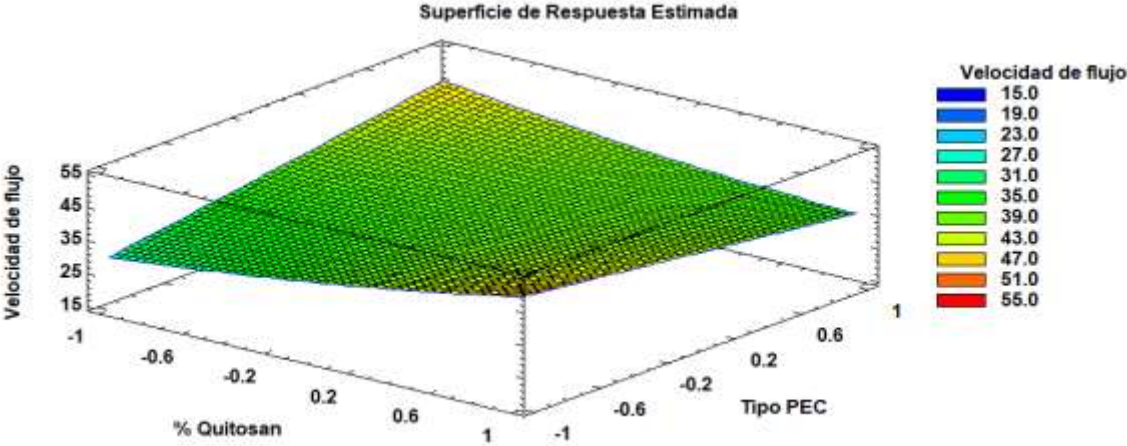


Figura 46. Superficie de respuesta para velocidad de flujo

Mientras tanto para el ángulo de reposo se pudo observar que para quitosano en un porcentaje menor presentó la mejor característica con un 24°, mientras que para ambos PEC presentaron un ángulo de reposo teniendo malas propiedades para esta variable, como se ve en la figura 47.

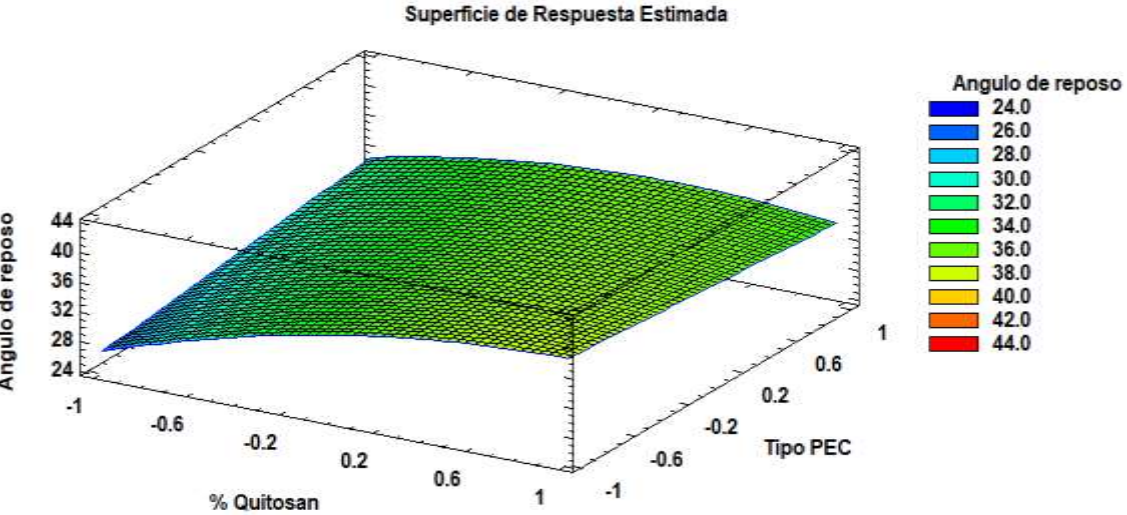


Figura 47. Superficie de respuesta para ángulo de reposo

8.4 Compresión de tabletas

Es aquel proceso mediante el cual las tabletas se comprimen directamente a partir de una mezcla de polvos (API's y excipientes), que fluye uniformemente en los moldes y forman una película compacta. Sin embargo, para poder realizar la compresión directa, los materiales empleados deben tener ciertas propiedades como: una buena compresibilidad, alta fluidez y baja tendencia a la segregación (Mohan, S, 2012).

La consistencia final del comprimido depende por tanto de la deformación de las partículas, que depende de la distancia interparticular y de la superficie de contacto. Inicialmente, la deformación es elástica, pero el incremento de la fuerza puede dar lugar a que sea plástica cuando los límites se sobrepasan. Aunque el que predomine una u otra deformación dependerá del tipo de material que queramos comprimir (Vila Jato, 2001).

Hay distintos problemas que afectan a la compresión. Entre ellos la laminación o capping que se debe a la baja humedad del polvo, cargas electrostáticas, una presión insuficiente o excesiva, la adición de aglutinante insuficiente, una velocidad excesiva; la adherencia o picking por antiadherente insuficiente, humedad excesiva, punzones mal pulidos; poca dureza por una presión o aglutinante insuficiente; dosificación inexacta; disgregación lenta por una presión excesiva o disgregante insuficiente (Iqbal, M. K., *et al*, 2014).

Algunos problemas que se observaron al momento de realizar la compresión de las distintas formulaciones, fueron:

Capping: Son aquellas imperfecciones o descamaciones en la superficie o en los bordes de los comprimidos, sucede cuando se separan como una capa horizontalmente, ya sea parcial o totalmente. La separación puede producirse durante la fase de eyección, o posteriormente. La causa principal es habitualmente la existencia de aire atrapado y comprimido con el material Vila Jato, 2001).

La prensa está diseñada para permitir que el aire se disipe durante el proceso de compresión. A medida que el aire se libera de los gránulos, también puede empujar los gránulos secos muy finos hacia el exterior. Estas partículas generalmente no se pegan entre sí y cuando las partículas se empujan hacia la línea de aire que se libera cerca de la copa y la banda de la tableta, los finos evitan que los gránulos se compriman y la tableta se rompa.

Laminado: Es una forma severa de capping, la tableta es partida en capas en la eyección de la matriz. Puede tratarse también de pobre cohesividad o gránulos oleosos. Las posibles causas se pueden deber a los punzones dañados o gastados, aire atrapado, excesiva cantidad de finos o un granulado muy seco y lubricación excesiva, también puede deberse a un ajuste incorrecto de los API, lo que hace que el comprimido no se expulse completamente de la cámara de compresión y sea literalmente cortado por la tolva Vila Jato, 2001).

Como se puede ver en las figuras 48, se presentan tabletas con algunos problemas de compresión, como se mencionó anteriormente.



Figura 48. Tabletatas con problemas durante la compresión.

Sin embargo, lograron obtenerse algunas tabletas enteras, sin presencia de problemas como se observa en la figura 49.



Figura 49. Tabletatas sin presencia de problemas de compresión

Algunas de las soluciones más habituales es revisar el proceso de pre compresión para mejorar la retirada del aire previa a la compresión, así como el revisar que no exista acumulación de polvos finos, para que la prensa comprima la formulación de manera efectiva.

Para evitar estos problemas de laminado y capping se recomienda reducir el grosor de la tableta así como aumentar el tiempo de compresión con la finalidad de permitir que las partículas finas se unan.

Para obtener comprimidos de calidad y estables, los excipientes deben de conferir a la formulación final propiedades adecuadas de fluidez y compactibilidad, por lo que se debe de verificar que las formulaciones sean adecuadas.

De acuerdo con los datos obtenidos en el software de Statgraphics se observó que los granulados obtuvieron características reológicas aceptables, sin embargo no fueron satisfactorias para llevar a cabo la fabricación de tabletas, ya que al tener más de una característica pobre conllevó a tener problemas causadas por su mala compresibilidad, afectando de forma directa la formación de tabletas provocando alta friabilidad, y muy poca dureza. Por lo cual, al tener inconvenientes se decidió omitir la fabricación de estas, cabe mencionar que las malas características reológicas de los gránulos se pudo deber a:

- Tras un paro de 2 meses, las formulaciones pudieron adquirir una mayor humedad, o un secado menor por lo cual impidió una buena compresión de las tabletas.

Funami y colaboradores, 2009 mencionan que el empleo de alginato conlleva a realizar formulaciones delicadas y minuciosas, ya que este es un polímero que tiene la capacidad de captar mayor agua estando en presencia de un medio húmedo, lo que conlleva a denominarlos superabsorbentes, siendo una característica importante durante la fabricación puesto que si las formulaciones de alginato lograron captar humedad significa que pudieron haber formado retículos poliméricos tridimensionales los cuales poseen grupos hidrófilos quienes son capaces de la absorción de grandes volúmenes de agua, y esto impidiendo una buena fabricación de tabletas.

Por otro lado las formulaciones con CMC, se pudieron haber afectadas por el porcentaje en el granulado. Sin embargo de acuerdo con Singh y colaboradores, 2021 mencionan que la ubicación de CMC en el granulado puede afectar la calidad del granulado producido, por lo tanto un mal mezclado pudo haber influido para que no se llevará a cabo una buena compresión del polvo y formar las tabletas.

La consistencia final del comprimido depende por tanto de la deformación de las partículas, que requiere de la distancia interparticular y de la superficie de contacto, que por lo tanto tras obtener múltiples desventajas de los granulados, la fabricación de tabletas no se llevó a cabo, con lo que no se cumplió con los objetivos planteados, ya que la parte experimental solo quedó en la fabricación de los granulados.

9. Conclusión

Se lograron fabricar los granulados, con las distintas formulaciones llevando a cabo el diseño de experimentos.

Realizando las pruebas reológicas de cada lote, se lograron identificar que mostraron características que iban de aceptables a buenas, y que tras emplear el software de Statgraphics presentaron malas características de compresibilidad por lo que no logró llevarse a cabo la fabricación de tabletas.

Debido a que no se logró obtener las tabletas, no se pudo llevar a cabo las pruebas de control para estas, ni realizar la prueba de disolución.

Por lo tanto con los datos obtenidos se pueden plantear modificaciones con la finalidad de obtener mejores resultados tanto en las pruebas reológicas como en la obtención de las tabletas.

Tomando en cuenta los problemas durante la compresión, pueden modificarse tanto la formulación o la técnica de compresión, evitando la entrada de aire que es un factor que predomina durante la fabricación de tabletas.

Referencias

- Aparicio, K. (2019). Determinación y reducción de mermas en el área de empaque de los productos de tipo "A" en la industria farmacéutica.
- Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), 2019. Guías ALAD de
- Block, L. C., Schemling, L. O., Couto, A. G., Mourão, S. C., & Bresolin, T. M. B. (2008). Pharmaceutical equivalence of metformin tablets with various binders. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 29(1).
- CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL. (2016, septiembre). GUÍA DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES DE LIBERACIÓN MODIFICADA. http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/pruebas-intercambiabilidad/guias/2016/Guia_Solidos_Orales_Septiembre_2016.pdf
- Cruz, D. (2014). *AULTON -Farmacia la ciencia del diseño de formas farmacéuticas*.https://www.academia.edu/6059408/AULTON_Farmacia_la_ciencia_del_dise%C3%B1o_de_formas_farmac%C3%A9uticas
Diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. Cap. 2, pág. 7-10.
- Estevan, L., Díaz, C., (2012). Manual de tecnología farmacéutica (+ StudentConsult en español) (1.a ed.). Elsevier España, S.L.U.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 10 ed. México; 2011. Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- Federación Internacional de Diabetes (2019). Versión Online del Atlas de la Diabetes de la FID. Novena edición 2019. pág. 4 https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf
- Funami, T., Fang, Y., Noda, S., Ishihara, S., Nakauma, M., Draget K., Nishinari, K. y Phillips, G. 2009. Rheological properties of sodium alginate in an aqueous system during gelation in relation to supermolecular structures and Ca² binding. *Food Hydrocolloids*. 23(7):1746-1756

- Gutierrez H., Vara R., 2008. Análisis y diseño de experimentos. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V. México.
- Gutierrez H., Vara R., 2008. Análisis y diseño de experimentos. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V. México.
- International Diabetes Federation (IDF), 2020. ¿Qué es la diabetes? Recuperado 10 de Junio 2023. Disponible en: <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes.html>
- Iqbal, M. K., Singh, P. K., Shuaib, M., Iqbal, A., & Singh, M., (2014). Recent advances in direct compression technique for pharmaceutical tablet formulation. International journal of pharmaceutical research and development, 6(1), 49-57.
- Jato, V. J. L. (1999). Tecnología Farmaceutica 2 - Formas Farmaceuticas. Sintesis Editorial.
- Lencina, M. S. (2013). Síntesis y caracterización de hidrogeles de alginato y n-isopropilacrilamida para aplicaciones biomédicas. Universidad Nacional del Sur. Recuperado 11 de abril de 2023, de <https://repositoriodigital.uns.edu.ar/bitstream/handle/123456789/3123/Tesis%20Lencina,%20M.M.S..pdf;jsessionid=DB7B08E8F555492D8F4DB0A2373A0E66?sequence=1>
- Mohan, S., (2012). Compression physics of pharmaceutical powders: A review. Int J Pharm Sci Res, 3(06), 1580-92
- Niazi, S.K. (2019). Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations, Third Edition: Volume One, Compressed Solid Products (3rd ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781315103389>
- Pabón, Y. & González, L. (2017, 12 diciembre). FORMAS FARMACÉUTICAS. Course Work. https://repository.ucc.edu.co/bitstream/20.500.12494/20508/1/2017_NC_Formas+farmac%C3%A9uticas_Pab%C3%B3n.pdf
- Palomino, E. (s. f.). Parámetros de calidad de los comprimidos. calameo.com. Recuperado 17 de noviembre de 2022, de <https://es.calameo.com/read/00025658657a448e76188>
- Piscis, P. & Apostolos, K. (2013). Hydration Studies in Polymer Hydrogels. The Journal of Polymer Science. Polymer Physics, 51 (3): 159-175.
- Santamaría, F. (2014). DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN PARA TABLETAS DE CLORHIDRATO DE METFORMINA DE LIBERACIÓN MODIFICADA UTILIZANDO DIFERENTES TIPOS DE HIDROXIPROPILMETILCELULOSA. UNAM. <http://132.248.9.195/ptd2014/febrero/0708342/0708342.pdf>
- Singh et al. 2021 'Critical factors in manufacturing multilayer tableting, in Predictive Modeling of Pharmaceutical Unit Operations. New Brunswick, NJ, United States: Elsevier https://www.researchgate.net/publication/312002505_Modeling_approaches_to_multilayer_tableting

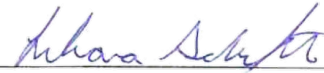
- Valero, AML (2016). *TRABAJO FIN DE GRADO: RECURSOS TECNOLÓGICOS EN COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA*. 96.70.122. <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARTA%20LUCAS%20VALERO.pdf>
- World Health Organization: WHO & World Health Organization: WHO. (2023). *Diabetes*. www.who.int. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Yangchao, L. & Wang, Q. (2014, marzo). Recent development of chitosan-based polyelectrolyte complexes with natural polysaccharides for drug delivery. EISEVIER. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813013006673>

Vo. Bo. De las asesoras respecto a los contenidos académicos



Dra. García Guzmán Perla

Nombre y firma del asesor interno
No. Económico: 44171



Dra. Schifter Aceves Liliana

Nombre y firma del asesor interno
No. Económico: 33389