



División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento de Sistemas Biológicos

Licenciatura

Química Farmacéutica Biológica

Proyecto genérico

Diseño y evaluación de formulaciones y servicios
farmacéuticos mediante un sistema de aseguramiento de la
calidad

Informe de Investigación

*Desarrollo y caracterización de mini tabletas para el
tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2*

Rubén Antonio Estrada Calatayud

2183071116

Asesores

M. en C.F. Leticia Ortega Almanza

35538

Dra. Perla García Guzmán

44171

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 6 |
| 2. MARCO TEÓRICO..... | 7 |
| 2.1 Diabetes..... | 7 |
| 2.2 Cúrcuma..... | 8 |
| 2.3 Mini tabletas..... | 9 |
| 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN..... | 9 |
| 4. OBJETIVOS..... | 10 |
| 4.1 Objetivo general..... | 10 |
| 4.2 Objetivos específicos..... | 10 |
| 5. MATERIALES Y MÉTODOS..... | 11 |
| 5.1 Equipos e instrumentos..... | 11 |
| 5.2 Propuesta de formulación..... | 11 |
| 5.3 Pruebas reológicas y ensayos de identidad a excipientes..... | 13 |
| 5.3.1 Reología..... | 13 |
| 5.4 Fabricación de granulados por vía húmeda y tableteado..... | 14 |
| 5.5 Pruebas de calidad a tabletas..... | 14 |
| 5.5.1 Dimensiones y peso promedio..... | 14 |
| 5.5.2 Dureza (MGA 1051) | 15 |
| 5.5.3 Friabilidad (MGA 1041) | 15 |
| 5.5.4 Desintegración (MGA 0261) | 15 |
| 5.5.5 Curva de calibración..... | 16 |
| 5.5.6 Contenido de fármaco..... | 16 |
| 5.5.7 Disolución (MGA 0291) | 17 |
| 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 17 |
| 6.1 Pruebas reológicas y ensayos de identidad a excipientes..... | 17 |
| 6.2 Pruebas a granulados y tabletas de cada formulación..... | 19 |
| 6.2.1 Reología..... | 20 |
| 6.2.2 Friabilidad..... | 20 |
| 6.2.3 Dureza..... | 21 |
| 6.2.4 Desintegración..... | 21 |
| 6.3 Pruebas a granulados y tabletas de F1 finales..... | 22 |
| 6.3.1 Reología..... | 22 |
| 6.3.2 Dimensiones y peso promedio..... | 23 |
| 6.3.3 Friabilidad..... | 25 |

| | | |
|--------|--|----|
| 6.3.4 | Dureza..... | 25 |
| 6.3.5 | Desintegración..... | 26 |
| 6.3.6 | Curva de calibración glibenclamida y cúrcuma en buffer pH 9.5..... | 26 |
| 6.3.7 | Contenido de fármaco..... | 28 |
| 6.3.8 | Disolución..... | 29 |
| 6.3.9 | Desintegración de mini tabletas en cápsula..... | 30 |
| 6.3.10 | Disolución de mini tabletas en cápsula..... | 31 |
| 7. | CONCLUSIONES..... | 33 |
| 8. | REFERENCIAS..... | 34 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | | |
|-----------|---|----|
| Tabla 1: | <i>Equipos e instrumentos empleados durante el proceso.....</i> | 11 |
| Tabla 2: | <i>Formulaciones de glibenclamida para lote de 150 g.....</i> | 12 |
| Tabla 3: | <i>Formulaciones de cúrcuma para lote de 150 g.....</i> | 12 |
| Tabla 4: | <i>Criterios para propiedades de flujo.....</i> | 14 |
| Tabla 5: | <i>Criterios para capacidad de flujo.....</i> | 14 |
| Tabla 6: | <i>Tolerancias para la variación de masa de tabletas con o sin recubrimiento.....</i> | 15 |
| Tabla 7: | <i>Pruebas de identidad de la FEUM a excipientes para asegurar su calidad.....</i> | 18 |
| Tabla 8: | <i>Densidad aparente y compactada de polvos.....</i> | 19 |
| Tabla 9: | <i>Velocidad de flujo y ángulo de reposo de polvos.</i> | 19 |
| Tabla 10: | <i>Densidad aparente y compactada de granulados en cada formulación.....</i> | 20 |
| Tabla 11: | <i>Velocidad de flujo y ángulo de reposo de granulados.....</i> | 20 |
| Tabla 12: | <i>Porcentaje de friabilidad en tabletas.....</i> | 21 |
| Tabla 13: | <i>Dureza en tabletas.....</i> | 21 |
| Tabla 14: | <i>Tiempo de desintegración en tabletas.....</i> | 22 |
| Tabla 15: | <i>F1 de cúrcuma adicionando PVP.....</i> | 22 |
| Tabla 16: | <i>Densidad aparente y compactada de granulados en cada lote final.....</i> | 23 |
| Tabla 17: | <i>Velocidad de flujo y ángulo de reposo de granulados finales.....</i> | 23 |
| Tabla 18: | <i>Dimensiones y peso promedio a tabletas de glibenclamida finales.....</i> | 24 |
| Tabla 19: | <i>Dimensiones y peso promedio a tabletas de cúrcuma finales.....</i> | 24 |
| Tabla 20: | <i>Friabilidad en tabletas de lotes finales.....</i> | 25 |
| Tabla 21: | <i>Dureza en tabletas de lotes finales.....</i> | 26 |
| Tabla 22: | <i>Desintegración en tabletas de lotes finales.....</i> | 26 |
| Tabla 23: | <i>Curva de calibración glibenclamida buffer pH 9.5.....</i> | 27 |
| Tabla 24: | <i>Curva de calibración cúrcuma buffer pH 9.5.....</i> | 27 |

| | |
|--|-----------|
| Tabla 25. <i>Contenido de glibenclamida en mini tabletas.....</i> | 28 |
| Tabla 26. <i>Contenido de cúrcuma en mini tabletas.....</i> | 28 |
| Tabla 27. <i>Porcentaje liberado en mini tabletas de glibenclamida.....</i> | 29 |
| Tabla 28. <i>Porcentaje liberado en mini tabletas de cúrcuma.....</i> | 29 |
| Tabla 29. <i>Tiempo de desintegración capsulas de glb y cúrc.....</i> | 31 |
| Tabla 30. <i>Porcentaje liberado en mini tabletas de glibenclamida con cápsula 1.....</i> | 32 |
| Tabla 31. <i>Porcentaje liberado en mini tabletas de glibenclamida con cápsula 2.....</i> | 32 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|-----------|
| Fig. 1: <i>Estructura química de glibenclamida.....</i> | 7 |
| Fig. 2: <i>Estructura química de curcumina.....</i> | 9 |
| Fig. 3: <i>Descripción microscópica de Cúrcuma Longa.....</i> | 17 |
| Fig. 4: <i>Mini tabletas de glibenclamida.....</i> | 24 |
| Fig. 5: <i>Mini tabletas de cúrcuma.....</i> | 25 |
| Fig. 6: <i>Curva de calibración obtenida para glibenclamida buffer pH 9.5.....</i> | 27 |
| Fig. 7: <i>Curva de calibración obtenida para cúrcuma buffer pH 9.5.....</i> | 28 |
| Fig. 8: <i>Perfil de disolución en mini tabletas de glibenclamida y cúrcuma sin cápsula.....</i> | 30 |
| Fig. 9: <i>Cápsulas de glibenclamida y cúrcuma.....</i> | 31 |
| Fig. 10: <i>Perfil de disolución en mini tabletas de glibenclamida con cápsula.....</i> | 32 |

RESUMEN

Uno de los principales medicamentos utilizados para el tratamiento de diabetes mellitus tipo II (DM II) es la glibenclamida. El objetivo principal del proyecto fue formular mini tabletas de glibenclamida y cúrcuma buscando emplear dicho extracto como antioxidante natural y con ello complementar el tratamiento médico actual, permitiendo combatir de manera eficiente la DM II contra restando el estrés oxidativo que genera en el paciente dicha enfermedad, y utilizar como forma farmacéutica final una cápsula con la finalidad de asegurar la dosis exacta de ambos principios activos, en una sola administración. Así mismo, se aseguró la calidad durante todo el proceso de fabricación, siguiendo los lineamientos de farmacopeas mexicanas. Se logró seleccionar una formulación con las mejores características, obteniendo una desintegración inmediata menor a 5 min, una dureza aceptable para cumplir con la prueba de friabilidad y a su vez, se aseguró el contenido de fármaco previamente determinado. En cuanto a la disolución, se realizó a tabletas de ambos fármacos sin cápsula y adicionalmente a tabletas de glibenclamida con cápsula para verificar que no modifique la disolución de este, logrando una liberación del 55%. Sin embargo, la disolución independiente de cada principio activo fue baja, obteniendo un valor aproximado para glibenclamida de 42% y de 17% para la cúrcuma. Debido a lo antes mencionado, se proponen alternativas para mejorar su biodisponibilidad y aprovechar al máximo sus propiedades farmacológicas.

1. INTRODUCCIÓN

En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut) de 2021, señala que 12 millones 400 mil personas padecen diabetes. La diabetes mellitus tipo II es la más común en personas mayores de 60 años; sin embargo, puede presentarse a cualquier edad. Se manifiesta cuando el páncreas no produce insulina suficiente o el organismo no la utiliza eficazmente para regular el azúcar en la sangre (Secretaría de Salud, 2022).

En los últimos 30 años, la prevalencia y casos de diabetes mellitus tipo II (DM2), ha aumentado drásticamente mundialmente. Aproximadamente 62 millones de personas en el continente americano y 422 millones de personas en todo el mundo tienen diabetes, la mayoría vive en países de bajo y mediano nivel socioeconómico, generando 244,084 muertes, sumando 1.5 millones en todo el mundo, atribuyéndose directamente a la diabetes cada año (OPS, 2022).

El tratamiento inicial de la diabetes implica dieta y actividad física junto con la disminución de la glucosa en sangre y los niveles de otros factores de riesgo conocidos que dañan los vasos sanguíneos. Dejar de consumir tabaco también es importante para evitar complicaciones (OPS, 2022).

Algunas personas con DM2 necesitan tomar medicamentos como la metformina, sulfonilureas como la glibenclamida (Glb), e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 para ayudar a controlar los niveles de azúcar en la sangre (OMS, 2023).

En cuanto a medicina herbolaria, *Cúrcuma longa* es la única especie ampliamente estudiada y tiene antiguos usos medicinales tradicionales debido a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (Kanase & Khan, 2018).

El presente trabajo se centra en el desarrollo de mini tabletas de glibenclamida y cúrcuma para el tratamiento de DM2, siguiendo una metodología de fabricación desde la formulación adecuada para granulación vía húmeda, hasta el llenado manual de las cápsulas, aplicando los métodos generales de análisis (MGA) descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) y la

Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos (FHEUM) para asegurar la calidad durante todo el proceso.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Diabetes

La denominación de diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, resultante de defectos en la secreción o en la acción de la insulina o de ambos mecanismos (Mediavilla, 2002), generando estrés oxidativo con liberación de radicales libres, es decir, provoca un estrés oxidativo debido a la formación excesiva e insuficiente remoción de moléculas altamente reactivas tanto de oxígeno (ROS) como de nitrógeno (RNS) (Storino et al., 2014).

Médicamente se clasifica en dos tipos de diabetes: La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se caracteriza por la destrucción autoinmune de la célula β , lo cual ocasiona deficiencia absoluta de insulina, y tendencia a la cetoacidosis, por otro lado, el defecto de la DM2 va desde una resistencia predominante a la insulina, acompañada con una deficiencia relativa de la misma hormona, hasta un progresivo defecto en su secreción (Rojas, Molina, & Rodríguez, 2012).

El principal tratamiento para pacientes con DM2 consiste en una dieta y ejercicio, pero cuando no es suficiente, se puede combinar con medicamentos pertenecientes a biguanidas como la metformina y las sulfonilureas como la glibenclamida (**Fig. 1**) (Monami et al., 2006). Por lo general, dicha sulfonilurea de segunda generación se administra a pacientes que no pueden controlarse con metformina, terapia de primera elección (DRUGBANK Online, 2024).

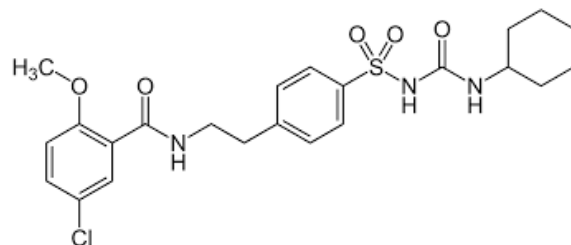


Fig. 1: Estructura química de glibenclamida.

La glibenclamida inhibe los canales de potasio dependientes de ATP en las células beta del páncreas, estimulando la secreción de insulina (Rodríguez, 2022) y su dosis varía de 1.5 a 20 mg al día, en una o dos tomas y la dosis máxima no deberá exceder los 20 mg al día (Carranza, 2012). Dicho fármaco pertenece a la clase II en el sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS por sus siglas en inglés) presentando baja solubilidad acuosa (Bari et al., 2015) y escasa velocidad de disolución, resultando una absorción y biodisponibilidad variables (Dora et al., 2010).

2.2 Cúrcuma

Se conoce que la diabetes mellitus conduce al aumento de especies reactivas al oxígeno (ROS) y a una reducción de las defensas antioxidantes, incrementándose el estrés oxidativo (SO) responsable de muchas de las complicaciones de esta enfermedad. En los diabéticos hay mayor producción de ROS y debilitamiento de las defensas antioxidantes responsables de la eliminación de los radicales libres (Montier, Ramos, Gómez, Pérez, & Quintana, 2015).

En la hiperglucemia crónica producida por la diabetes, las reacciones oxidativas están en más, sobre todo la peroxidación lipídica y el ataque de los radicales hidroxilo al ácido desoxirribonucleico (ADN) alterando estructuralmente a las proteínas (Montier, Ramos, Gómez, Pérez, & Quintana, 2015).

Existen muchos trabajos que muestran la capacidad de la cúrcuma para disminuir la peroxidación lipídica, proceso clave en el inicio y desarrollo de múltiples enfermedades (Mesa et al., 2000).

La *Cúrcuma longa* al ser una de las especies más estudiadas, se conoce que cuenta con actividad antiinflamatoria y antioxidante, esta última debido a la presencia de grupos fenólicos presentes en la curcumina (**Fig. 2**) (Mora, 2020), la cual es su componente principal y gracias a ella le proporciona la capacidad de retirar radicales libres del medio gracias a una potente acción antioxidante sobre los ácidos grasos poliinsaturados (Mesa et al., 2000).

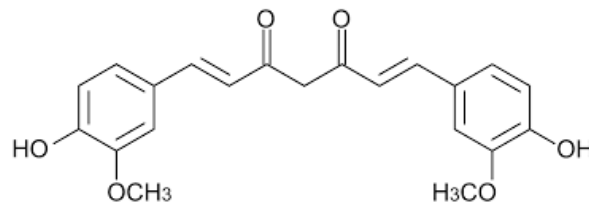


Fig. 2: Estructura química de curcumina.

2.3 Mini tabletas

La primera mención reportada de las mini tabletas llamadas en su momento microtabletas se remonta a 1960, como una alternativa a los gránulos a que pueden ser fabricados por compresión directa evitando el uso de solventes y obteniendo buenos rendimientos de producción (Hejduk & Lulek, 2022). Estos medicamentos son formas de dosificación sólidas, de gran interés en la industria farmacéutica por su utilización en pacientes con dificultades para ingerir tabletas convencionales, esto gracias a su tamaño que va desde 2 a 5 milímetros (Shoaeb, Pratiksha, Kiran, & Dipali, 2022).

Entre las ventajas que presenta esta forma de dosificación destaca la facilidad de fabricación, uniformidad en la dosificación, así como el alto grado de dispersión en el trato gastrointestinal (Funaro, Mondelli, Passerini, & Albertini, 2011).

La fabricación de mini tabletas puede realizarse de dos maneras, tableta-tableta o tableta-cápsula, el primero inicia con la formación de un núcleo interno y un posterior recubrimiento externo, mientras que el sistema tableta-capsula implica en un primer paso la producción de mini tabletas y en un segundo paso, el llenado de las mini tabletas en capsulas de gelatina dura o bien de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (Shoaeb, Pratiksha, Kiran, & Dipali, 2022).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

En 2021, de acuerdo con las Estadísticas de Defunciones Registradas (EDR), 13% de las defunciones en México fue por diabetes (140,729 personas), donde 74.9% fue por diabetes tipo 2 y 2.2% por diabetes tipo 1 (INEGI, 2022).

La diabetes mellitus conduce a un estrés oxidativo, responsable de muchas de las complicaciones de esta enfermedad ya que se debilitan las defensas antioxidantes encargadas de la eliminación de los radicales libres (Montier, Ramos, Gómez, Pérez, & Quintana, 2015). Existe evidencia donde la cúrcuma tiene una potente acción antioxidante, gracias a su componente principal que es la curcumina (Mesa et al., 2000).

Los comprimidos constituyen actualmente la forma farmacéutica más utilizada por las ventajas que presentan, como mayor estabilidad y que no necesitan sistemas de medida dosificación para su administración. Por lo cual, aprovechando las propiedades antioxidantes de la cúrcuma y el tratamiento farmacológico ya existente para diabetes mellitus tipo 2, como lo es la glibenclamida, por ello se busca complementar conjuntamente dicho tratamiento elaborando mini tabletas de ambos principios activos para finalmente administrarse con ayuda de una cápsula.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

- Desarrollar y caracterizar mini tabletas de glibenclamida y cúrcuma para el tratamiento de Diabetes Mellitus Tipo 2.

4.2 Objetivos específicos

- Realizar pruebas de calidad e identificación de las materias primas mediante pruebas farmacopeicas.
- Determinar las propiedades de flujo y compresibilidad de los principios activos y excipientes siguiendo pruebas FEUM.
- Desarrollar tres formulaciones para la obtención de mini tabletas de glibenclamida y cúrcuma mediante granulación vía húmeda.
- Seleccionar y preparar la mejor formulación para la obtención de mini tabletas por vía húmeda de glibenclamida y cúrcuma.
- Evaluar las mini tabletas con base a pruebas de control de calidad establecidas por la FEUM.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Equipos e instrumentos

En la **Tabla 1** se muestran los equipos e instrumentos empleados a lo largo del desarrollo experimental.

Tabla 1: *Equipos e instrumentos empleados durante el proceso.*

| Equipo / Instrumento | Marca | Modelo | Equipo / Instrumento | Marca | Modelo |
|------------------------------------|-------------------|-----------|--------------------------------|-------------|-----------|
| <i>Balanza analítica</i> | Shimadzu | Auw-220d | <i>Tableteadora</i> | KORSCH | Ek0 |
| <i>Parrilla</i> | Thermolyne | S/D | <i>Vernier</i> | Scienceware | N/A |
| <i>Fisher-Johns</i> | Fisher Scientific | S/D | <i>Durómetro</i> | ERWEKA | TBH-220D |
| <i>Centrífuga</i> | SOL-BAT | S/D | <i>Friabilizador</i> | ELECSA | FE-30 |
| <i>Mezclador</i> | N/A | N/A | <i>Desintegrador</i> | LABINDIA | DT-1000 |
| <i>Potenciómetro</i> | CONDUCTRONIC | pH120 | <i>Disolutor</i> | LABINDIA | DS-8000 |
| <i>Medidor densidad compactada</i> | N/A | N/A | <i>Espetrofotómetro UV-VIS</i> | VELAB | VE-5100UV |
| <i>Termobalanza</i> | ROCA | DSH-50-10 | <i>Baño de ultrasonido</i> | Grant | XB6 |

S/D: Sin dato. N/A: No aplica.

5.2 Propuesta de formulación

Se realizó un estudio bibliográfico para el cual se analizaron diversos recursos con el fin de proponer el desarrollo de una mini tableta de cúrcuma (Cúrc) y otra de glibenclamida (Glb). Con ello, se propusieron las siguientes formulaciones para el desarrollo de las mini tabletas de 50 mg como se muestra en la **Tabla 2 y 3**.

Tabla 2. Formulaciones de glibenclamida para lote de 150 g.

| Formulación 1 (Lote 150 g) | | | |
|--|--------------------------|----------|-----------------|
| Excipiente | Función | % | Peso (g) |
| Glibenclamida (Glb) | API | 10 | 15 |
| Almidón de Maíz (AM) | Desintegrante | 15 | 22.5 |
| Celulosa microcristalina PH-102 (CMC102) | Aglutinante Diluyente | 72 | 108 |
| Estearato de Magnesio (EM) | Lubricante | 3 | 4.5 |
| Formulación 2 (Lote 150 g) | | | |
| Excipiente | Función | % | Peso (g) |
| Glibenclamida (Glb) | API | 10 | 15 |
| Croscarmelosa de Sodio (CMS) | Desintegrante | 10 | 15 |
| Polivinilpirrolidona (PVP) | Aglutinante | 8 | 12 |
| Lactosa Monohidratada (LAM) | Diluyente | 69 | 103.5 |
| Estearato de Magnesio (EM) | Lubricante | 3 | 4.5 |
| Formulación 3 (Lote 150 g) | | | |
| Excipiente | Función | % | Peso (g) |
| Glibenclamida (Glb) | API | 10 | 15 |
| Almidón 1500 (A1500) | Desintegrante | 15 | 22.5 |
| Polivinilpirrolidona (PVP) | Aglutinante | 8 | 12 |
| Lactosa Monohidratada (LAM) | Diluyente | 64 | 96 |
| Estearato de Magnesio (EM) | Lubricante | 3 | 4.5 |

Tabla 3. Formulaciones de cúrcuma para lote de 150 g.

| Formulación 1 (Lote 150 g) | | | |
|--|--------------------------|----------|-----------------|
| Excipiente | Función | % | Peso (g) |
| Cúrcuma (Cúrc) | API | 80 | 120 |
| Almidón de Maíz (AM) | Desintegrante | 10 | 15 |
| Celulosa microcristalina PH-102 (CMC102) | Aglutinante Diluyente | 7 | 10.5 |
| Estearato de Magnesio (EM) | Lubricante | 3 | 4.5 |
| Formulación 2 (Lote 150 g) | | | |
| Excipiente | Función | % | Peso (g) |
| Cúrcuma (Cúrc) | API | 80 | 120 |
| Croscarmelosa de Sodio (CMS) | Desintegrante | 10 | 15 |
| Polivinilpirrolidona (PVP) | Aglutinante | 7 | 10.5 |
| Lactosa Monohidratada (LAM) | Diluyente | N/A | N/A |
| Estearato de Magnesio (EM) | Lubricante | 3 | 4.5 |
| Formulación 3 (Lote 150 g) | | | |
| Excipiente | Función | % | Peso (g) |
| Cúrcuma (Cúrc) | API | 80 | 120 |
| Almidón 1500 (A1500) | Desintegrante | 9 | 13.5 |
| Polivinilpirrolidona (PVP) | Aglutinante | 5 | 7.5 |
| Lactosa Monohidratada (LAM) | Diluyente | 3 | 4.5 |
| Estearato de Magnesio (EM) | Lubricante | 3 | 4.5 |

N/A: No aplica.

5.3 Pruebas reológicas y ensayos de identidad a excipientes

Previo a la fabricación de los granulados y siguiendo la metodología descrita en la FEUM undécima edición y FHEUM 3.0, se elaboraron pruebas de pH, solubilidad, punto de fusión, reología y ensayos de identidad para cada excipiente de las formulaciones antes mencionadas. Para determinar las propiedades de flujo se consultaron los criterios y fórmulas establecidas por la FEUM.

5.3.1 Reología

La densidad aparente (P_a) y compactada (MGA 1031) se ejecutó tomando 50 g de muestra principalmente y colocándola en una probeta graduada de 100 mL, en el caso de que dicha muestra rebasara la capacidad de la probeta en algún recipiente, se tomó únicamente 35 g, se anotó el volumen inicial (V_0) para posteriormente colocar la probeta en el aparato de densidad compactada por 10 min, tomando de igual manera el volumen final (V_f) y para concluir se calculó la compresibilidad **(1)**, el Índice de Carr (I.C) **(2)** e Índice de Hausner (I.H) **(3)** con las siguientes fórmulas:

$$(1) \textit{Compresibilidad} = \frac{\textit{Masa}}{V_f} \qquad (2) \textit{Índice de Carr} = 100 * \frac{(V_0 - V_f)}{V_0}$$

$$(3) \textit{Índice de Hausner} = \frac{V_0}{V_f}$$

En cuanto al (MGA 1061) para ángulo de reposo (AR), se tomó una muestra de 50 g y se midió el tiempo (t), diámetro (d) y altura (h), para calcular el ángulo de reposo **(4)** y la velocidad de flujo (v_f) **(5)** con las fórmulas:

$$(4) \textit{Ángulo de reposo} = \tan^{-1} \frac{2h}{D} \qquad (5) \textit{vf} = \frac{\textit{Masa}}{\textit{Tiempo}}$$

Cabe destacar que dichas pruebas se realizaron por triplicado, siguiendo la metodología y criterios descritos por la FEUM como se muestran en la **Tabla 4 y 5**.

Tabla 4. Criterios para propiedades de flujo.

| Índice de compresibilidad | 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 |

Tabla 5. Criterios para capacidad de flujo.

| Ángulo de reposo (θ) | 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 |

5.4 Fabricación de granulados por vía húmeda y tableteado

Se pesaron los excipientes para obtener un lote de 150 g y se tamizaron a través de una malla #35 para posteriormente unificarlos en un mezclador de pantalón por 10 min a 50 rpm a excepción del lubricante (EM). Una vez concluida la mezcla, se agregó la solución aglutinante (agua destilada) para realizar el amasado y formar los gránulos para y una vez que se tuvo la humedad ideal, tamizarlo en malla #35 para finalmente llevarlo a secar en un horno a una temperatura de 80°C hasta obtener una humedad de 1-2%. Una vez seco, se agregó el aglutinante y se mezcló por 2 min a 50 rpm, después se tamizó por una malla #18 y finalmente se realizaron pruebas reológicas a dichos granulados y llevó a compresión en tableteadora monopunzónica con un punzón de 5 mm.

5.5 Pruebas de calidad a tabletas

Para la elección de la formulación con mejores resultados se tomó en cuenta los datos obtenidos a partir de las diversas pruebas de calidad a tabletas como la dureza, friabilidad y desintegración, se seleccionó la que presentó mejores características para repetir el procedimiento y realizar las mismas pruebas con la adición de la prueba de disolución, dimensiones y variación de peso.

5.5.1 Dimensiones y peso promedio

Las dimensiones (diámetro y espesor) se tomaron con ayuda de un vernier a 20 tabletas, y se registraron dichos datos. Las medidas deben tener máximo una variación del 5% del valor estandarizado; las variaciones de diámetro y espesor no deben notarse a simple vista (Ortega & Garzón, 2013).

En cuanto a la variación de masa, de igual forma se pesó un total de 20 tabletas individualmente como lo establece la FEUM. Donde no más de 2 tabletas deben quedar por fuera del límite del porcentaje de variación establecido (**Tabla 6**), y ninguna tableta debe diferir en más del doble del límite.

Tabla 6. *Tolerancias para la variación de masa de tabletas con o sin recubrimiento.*

| Peso promedio de las tabletas, miligramos | Diferencia porcentual |
|---|-----------------------|
| 130 o menos | 10 |
| De 130 a 324 | 7.5 |
| Más de 324 | 5 |

5.5.2 Dureza (MGA 1051)

Se realizó la prueba a 10 comprimidos con apoyo del durómetro, donde 1 Kp es igual a 1 Kg. Lo ideal para tabletas no recubiertas es de 6 Kp de dureza (Ortega & Garzón, 2013).

5.5.3 Friabilidad (MGA 1041)

Se colocaron 25 unidades a 25 ± 1 rpm durante 4 min como lo indica la FEUM y para la interpretación se tomó el peso total inicial (P_i) antes de poner en el friabilizador y el peso total final (P_f) después de la prueba y se calculó la friabilidad (**6**) con la siguiente fórmula:

$$(6) \text{Friabilidad} = 100 * \frac{(P_i - P_f)}{P_i}$$

La muestra pasa la prueba si las tabletas sólo presentan pérdidas de masa por astillamiento o abrasión correspondiente a un peso promedio no mayor que 1.0 %.

5.5.4 Desintegración (MGA 0261)

En cada uno de los 6 tubos de la canastilla se colocó la unidad y por encima el disco auxiliar, posteriormente se puso en operación el aparato donde se utilizó como líquido de inmersión agua destilada a $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Por último, se registró el tiempo de desintegración de cada muestra y se reportó el tiempo promedio.

5.5.5 Curva de calibración

-Curva de calibración glibenclamida

La curva de calibración para la cuantificación de glibenclamida se construyó partiendo de una solución 1 mg/mL de glibenclamida en etanol, se sonicó por 20 min y la mezcla se diluyó 1:10 v/v en buffer fosfatos pH 9.5 para obtener una solución stock de 100 µg/mL. Se tomaron alícuotas para obtener soluciones de concentración 2, 4, 6, 8, 10, 14 y 18 µg/mL. La longitud de onda en la que se leyó fue de 230 nm.

-Curva de calibración cúrcuma

La cuantificación de cúrcuma se construyó partiendo de una solución 1 mg/mL de cúrcuma en metanol, se sonicó por 20 min y la mezcla se diluyó 1:10 v/v en buffer fosfatos pH 9.5 para obtener una solución stock de 100 µg/mL. Se tomaron alícuotas para obtener soluciones de concentración 10, 30, 50, 100, 150 y 200 µg/mL. La longitud de onda en la que se leyó fue de 422 nm.

5.5.6 Contenido de fármaco

-Contenido de glibenclamida

Para calcular el contenido de fármaco en tabletas de glibenclamida, primero se trituraron 10 tabletas, se tomó una muestra de 100 mg y se disolvió en 25 mL de etanol y sonicó por 20 min. Posteriormente dicha solución se filtró a través de un filtro 0.45 µm, se traspasó una alícuota de 0.1 mL a un matraz de 5 mL aforando con buffer y se leyó la absorbancia en UV/VIS.

-Contenido de cúrcuma

El contenido de cúrcuma en tabletas se calculó triturando 10 unidades, se tomó una muestra de 100 mg y se disolvió en 25 mL de metanol y sonicó por 20 min y se centrifugó por 15 min. Posteriormente dicha solución se filtró a través de un filtro 0.45 µm, se traspasó una alícuota de 0.2 mL a un matraz de 10 mL aforando con buffer y se leyó la absorbancia en UV/VIS.

5.5.7 Disolución (MGA 0291)

La prueba de disolución in-vitro se llevó a cabo siguiendo los lineamientos de la FEUM para tabletas de glibenclamida y se aplicó la misma especificación para las de cúrcuma con el aparato USP2 (paletas) a 75 rpm, en buffer fosfatos pH 9.5 como medio de disolución y a una temperatura de 37 ± 1 °C. Durante la prueba se extrajeron alícuotas de 5 mL a los 5, 10, 15, 30, 45 y 60 min, se filtraron en filtro de $0.45 \mu\text{m}$ y se repuso un volumen igual del medio al vaso. Finalmente se analizaron las muestras en un espectrofotómetro UV/VIS a su correspondiente longitud de onda para cada principio activo (Cúrcuma 422 nm y glibenclamida 230 nm).

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Pruebas reológicas y ensayos de identidad a excipientes

En la **Tabla 7** se muestran los resultados de pH, solubilidad, ensayos de identidad y punto de fusión o carbonización para todos los excipientes utilizados con el fin de asegurar la calidad de cada uno de ellos.

Adicionalmente, se realizó la descripción microscópica para *Cúrcuma Longa*, donde se ubicaron en la (**Fig. 3**) células con gotas de aceite color café amarillento (A); vasos punteados o reticulados (B, C), fragmentos de epidermis con células de paredes gruesas (D), tricomas fragmentados o libres (E) y gránulos de almidón libres (F).

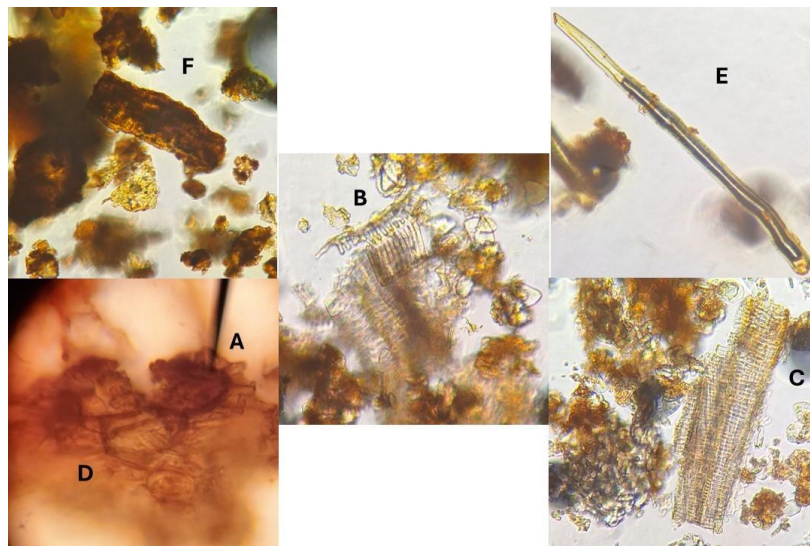

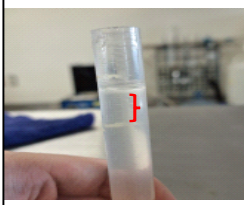






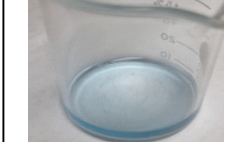


Fig. 3: Descripción microscópica de *Cúrcuma Longa*.

Tabla 7. Pruebas de identidad de la FEUM a excipientes para asegurar su calidad.

| Excipiente | Punto de fusión o carbonización | pH | Solubilidad | Ensayos de identidad | Imagen |
|---------------|-----------------------------------|----------|--------------------------|--|---|
| Glb | 169 - 172 °C | N/A | Casi insoluble en etanol | N/A |  |
| Cúrc | 230 - 265 °C (Carboniza) | N/A | Metanol | <i>Aceites esenciales. Se obtuvieron 2.5 mL de aceite de 80 mL de destilado aproximadamente. %Derivados de dicinamoilmetano =0.52% Descripción microscópica.</i> |  |
| AM | 272 - 295 °C (Carameliza) | 5.17 | Casi insoluble en agua | Se forma mucílago delgado y turbio |  |
| A1500 | 255 - 295 °C (Carameliza) | 5.38 | Agua | Produce color violeta rojizo a azul oscuro. |  |
| CMC102 | 300 °C (Aspecto gomoso) | 5.48 | Casi insoluble en agua | Muestra toma color azul / violeta |  |
| LAM | 204 - 215 °C | En rango | Agua | Se desarrolla un color rojizo |  |
| PVP | 220 - 300 °C (Aspecto gelatinoso) | 3.17 | Agua | Produce color rojo oscuro |  |
| CMS | 240 - 300 °C (Carboniza) | 5.85 | Poco soluble en agua | Se forma color rojo / púrpura en la interfase |  |
| EM | 150 - 220 °C (Aspecto gel) | En rango | Casi insoluble en agua | N/A |  |

N/A: No aplica.

Los resultados demuestran que las materias primas cumplen con las características que indica la FEUM undécima edición y la FHEUM 3.0 para el caso de *Cúrcuma Longa L.*

La reología de cada excipiente se muestra en la **Tabla 8 y 9**, los resultados se muestran como el promedio de las 3 repeticiones efectuadas donde se determinó que la mayoría de ellos cuentan con malas propiedades de flujo y capacidad de flujo excelente.

Tabla 8. Densidad aparente y compactada de polvos.

| Densidad aparente y compactada | | | | | |
|--------------------------------|-----------|------------------------|------|------|----------------------|
| Componente | Pa (g/mL) | Compresibilidad (g/mL) | I.C. | I.H. | Propiedades de flujo |
| AM | 0.60 | 0.81 | 26 | 1.35 | POBRES |
| A1500 | 0.66 | 0.93 | 29 | 1.41 | POBRES |
| CMC102 | 0.35 | 0.50 | 30 | 1.43 | POBRES |
| LM | 0.53 | 0.86 | 39 | 1.64 | EXTREMADAMENTE MALAS |
| PVP | 0.37 | 0.47 | 22 | 1.28 | ACEPTABLES |
| EM | 0.39 | 0.61 | 37 | 1.58 | MUY POBRES |
| CMS | 0.36 | 0.55 | 34 | 1.52 | MUY POBRES |
| Glb | 0.61 | 0.85 | 28 | 1.39 | POBRES |
| Cúrc | 0.49 | 0.61 | 21 | 1.26 | ACEPTABLES |

Tabla 9. Velocidad de flujo y ángulo de reposo de polvos.

| Velocidad de flujo y ángulo de Reposo | | | |
|---------------------------------------|----------|--------|--------------------|
| Componente | vf (g/s) | AR (θ) | Capacidad de flujo |
| AM | 111.72 | 8.11 | EXCELENTE |
| A1500 | 80.66 | 6.94 | EXCELENTE |
| CMC102 | 44.36 | 19.25 | EXCELENTE |
| LM | 2.60 | 36.76 | ADECUADA |
| PVP | 7.66 | 21.42 | EXCELENTE |
| EM | 9.77 | 22.82 | EXCELENTE |
| CMS | 8.67 | 26.94 | EXCELENTE |
| Glb | 31.88 | 30.21 | EXCELENTE |
| Cúrc | 36.68 | 14.77 | EXCELENTE |

6.2 Pruebas a granulados y tabletas de cada formulación

Una vez realizado el granulado de cada formulación, se realizaron las pruebas de calidad correspondientes. Cabe destacar que, por problemas con el equipo, no se llevó a compresión la F2 de Cúrc y, por lo tanto, solo se le realizó la reología.

6.2.1 Reología

La reología de cada formulación se muestra en la **Tabla 10 y 11**, los resultados se muestran como el promedio de las 3 repeticiones realizadas donde se determinó que para la mezcla de excipientes de la F1 de Glb, sus propiedades de flujo se mantienen pobres a diferencia de las demás que mejoraron dichas propiedades a aceptables.

En cuanto a la capacidad de flujo, se puede observar que se mantiene como excelente en cada formulación.

Tabla 10. *Densidad aparente y compactada de granulados en cada formulación.*

| Densidad aparente y compactada | | | | | |
|--------------------------------|-----------|------------------------|-------|------|----------------------|
| Formulación | Pa (g/mL) | Compresibilidad (g/mL) | I.C. | I.H. | Propiedades de flujo |
| F1 Glb | 0.30 | 0.41 | 25.93 | 1.35 | POBRES |
| F2 Glb | 0.37 | 0.49 | 24.48 | 1.32 | ACEPTABLES |
| F3 Glb | 0.45 | 0.61 | 25.17 | 1.34 | ACEPTABLES |
| | | | | | |
| F1 Cúrc | 0.31 | 0.39 | 22.71 | 1.29 | ACEPTABLES |
| F2 Cúrc | 0.27 | 0.37 | 26.62 | 1.36 | ACEPTABLES |
| F3 Cúrc | 0.29 | 0.38 | 24.42 | 1.32 | ACEPTABLES |

Tabla 11. *Velocidad de flujo y ángulo de reposo de granulados.*

| Velocidad de flujo y ángulo de Reposo | | | |
|---------------------------------------|----------|--------|--------------------|
| Formulación | vf (g/s) | AR (θ) | Capacidad de flujo |
| F1 Glb | 33.90 | 21.06 | EXCELENTE |
| F2 Glb | 38.91 | 19.42 | EXCELENTE |
| F3 Glb | 41.56 | 14.27 | EXCELENTE |
| | | | |
| F1 Cúrc | 39.35 | 19.79 | EXCELENTE |
| F2 Cúrc | 33.98 | 21.31 | EXCELENTE |
| F3 Cúrc | 35.92 | 18.78 | EXCELENTE |

6.2.2 Friabilidad

En la **Tabla 12** se determinó el porcentaje de friabilidad de tabletas para cada formulación, cumpliendo con lo establecido en la FEUM con un porcentaje de friabilidad menor al 1.0 %.

Tabla 12. Porcentaje de friabilidad en tabletas.

| FRIABILIDAD | | | |
|-------------|--------------|------------|------|
| Formulación | Peso Inicial | Peso Final | % |
| F1 Glb | 3209.6 | 3193.5 | 0.50 |
| F2 Glb | 3048.6 | 3033.5 | 0.50 |
| F3 Glb | 3093.0 | 3075.3 | 0.57 |
| | | | |
| F1 Cúrc | 3158.4 | 3151.4 | 0.22 |
| F2 Cúrc | N/A | N/A | N/A |
| F3 Cúrc | 3204.9 | 3198.4 | 0.20 |

N/A: No aplica.

6.2.3 Dureza

En la **Tabla 13** se muestra el promedio de dureza en 10 comprimidos, se puede observar que las tabletas de Glb cumplen con la dureza ideal, sin embargo, por las propiedades de la cúrcuma, dichas formulaciones nos proporcionan una dureza baja, pero con la suficiente resistencia a la ruptura. Cabe destacar que la F2 de cúrcuma no se llevó a la tableteadora.

Tabla 13. Dureza en tabletas.

| Dureza | | | |
|-------------|--------------|---------------------|---------------------------|
| Formulación | Dureza (Kps) | Desviación estándar | Coefficiente de variación |
| F1 Glb | 6.71 | 0.24 | 3.65 |
| F2 Glb | 7.73 | 0.57 | 7.31 |
| F3 Glb | 6.65 | 0.45 | 6.71 |
| | | | |
| F1 Cúrc | 3.17 | 0.10 | 3.12 |
| F2 Cúrc | N/A | N/A | N/A |
| F3 Cúrc | 3.01 | 0.26 | 8.70 |

N/A: No aplica.

6.2.4 Desintegración

En la **Tabla 14** se muestra el tiempo promedio de desintegración, se puede observar que las tabletas tienen una desintegración máxima de 10 min, por lo que cumplen para una liberación inmediata.

Tabla 14. *Tiempo de desintegración en tabletas.*

| Desintegración | |
|----------------|--------------|
| Formulación | Tiempo (min) |
| F1 Glb | 1.10 |
| F2 Glb | 6.22 |
| F3 Glb | 10.10 |
| | |
| F1 Cúrc | 5.10 |
| F2 Cúrc | N/A |
| F3 Cúrc | 9.45 |

N/A: No aplica.

Una vez realizadas todas las pruebas, se seleccionó la formulación que más se adaptara a una mayor dureza, menor tiempo de desintegración y cumplan con la prueba de friabilidad. Por lo que se seleccionó la F1 tanto para Glb como para Cúrc y se fabricaron por triplicado dichas formulaciones, y se aplicaron todas las pruebas de calidad correspondientes.

Cabe destacar que para la F1 de Cúrc, se adicionó PVP buscando mejorar la dureza, obteniendo las cantidades que se muestran en la **Tabla 15**.

Tabla 15. *F1 de cúrcuma adicionando PVP.*

| Formulación 1 (Lote 150 g) | | Cúrcuma | |
|--|--------------------------|---------|----------|
| Excipiente | Función | % | Peso (g) |
| Cúrcuma (Cúrc) o Glibenclamida (Glb) | API | 80 | 120 |
| Almidón de Maíz (AM) | Desintegrante | 10 | 15 |
| Celulosa microcristalina PH-102 (CMC102) | Aglutinante Diluyente | 5 | 7.5 |
| Polivinilpirrolidona (PVP) | Lubricante | 2 | 3 |
| Estearato de Magnesio (EM) | Lubricante | 3 | 4.5 |

6.3 Pruebas a granulados y tabletas de F1 finales

6.3.1 Reología

La reología de cada lote se muestra en la **Tabla 16 y 17**, los resultados se muestran como el promedio de las 3 repeticiones realizadas donde se determinó que sus propiedades de flujo se mantienen pobres, pero en el caso de cúrcuma con la adición de PVP, se logró que dos lotes mejoraran sus propiedades a aceptables.

Tabla 16. Densidad aparente y compactada de granulados en cada lote final.

| Densidad aparente y compactada | | | | | |
|--------------------------------|-----------|------------------------|-------|------|----------------------|
| Formulación | Pa (g/mL) | Compresibilidad (g/mL) | I.C. | I.H. | Propiedades de flujo |
| L1 Glb | 0.27 | 0.39 | 31.18 | 1.45 | POBRES |
| L2 Glb | 0.26 | 0.37 | 30.82 | 1.45 | POBRES |
| L3 Glb | 0.26 | 0.37 | 29.72 | 1.42 | POBRES |
| | | | | | |
| L1 Cúrc | 0.31 | 0.42 | 26.78 | 1.37 | POBRES |
| L2 Cúrc | 0.30 | 0.38 | 21.48 | 1.27 | ACEPTABLE |
| L3 Cúrc | 0.31 | 0.40 | 22.07 | 1.28 | ACEPTABLE |

Tabla 17. Velocidad de flujo y ángulo de reposo de granulados finales.

| Velocidad de flujo y ángulo de Reposo | | | |
|---------------------------------------|----------|--------|--------------------|
| Formulación | vf (g/s) | AR (θ) | Capacidad de flujo |
| L1 Glb | 37.66 | 22.93 | EXCELENTE |
| L2 Glb | 48.89 | 22.70 | EXCELENTE |
| L3 Glb | 45.65 | 22.46 | EXCELENTE |
| | | | |
| L1 Cúrc | 44.44 | 20.83 | EXCELENTE |
| L2 Cúrc | 51.26 | 19.66 | EXCELENTE |
| L3 Cúrc | 46.78 | 19.49 | EXCELENTE |

En cuanto a la capacidad de flujo, se observó que se mantiene como excelente.

6.3.2 Dimensiones y peso promedio

Las **Tablas 18 y 19** muestran los valores obtenidos en dimensiones y peso de 20 unidades en cada uno de los lotes. En la (**Fig. 4**) se muestran las tabletas de glibenclamida y en la (**Fig. 5**) las de cúrcuma.

Tabla 18. Dimensiones y peso promedio en tabletas de glibenclamida finales.

| PESO Y DIMENSIONES TABLETAS GLB | | | |
|--|--------------------------|----------------------|---------------------|
| L1 Glb | Peso Tableta (mg) | Diámetro (mm) | Espesor (mm) |
| Promedio | 134.44 | 8.05 | 2.44 |
| Desviación Estandar | 2.48 | 0.03 | 0.04 |
| Coefficiente de Variación | 1.85 | 0.35 | 1.59 |
| L2 Glb | Peso Tableta (mg) | Diámetro (mm) | Espesor (mm) |
| Promedio | 128.06 | 8.05 | 2.33 |
| Desviación Estandar | 1.53 | 0.02 | 0.02 |
| Coefficiente de Variación | 1.19 | 0.29 | 0.94 |
| L3 Glb | Peso Tableta (mg) | Diámetro (mm) | Espesor (mm) |
| Promedio | 130.23 | 8.01 | 2.36 |
| Desviación Estandar | 3.32 | 0.02 | 0.05 |
| Coefficiente de Variación | 2.55 | 0.22 | 2.17 |



Fig. 4: Mini tabletas de glibenclamida.

Tabla 19. Dimensiones y peso promedio en tabletas de cúrcuma finales.

| PESO Y DIMENSIONES TABLETAS CÚRC | | | |
|---|--------------------------|----------------------|---------------------|
| L1 Cúrc | Peso Tableta (mg) | Diámetro (mm) | Espesor (mm) |
| Promedio | 127.05 | 8.06 | 2.47 |
| Desviación Estandar | 1.94 | 0.03 | 0.02 |
| Coefficiente de Variación | 1.53 | 0.43 | 0.92 |
| L2 Cúrc | Peso Tableta (mg) | Diámetro (mm) | Espesor (mm) |
| Promedio | 126.19 | 8.08 | 2.44 |
| Desviación Estandar | 2.19 | 0.02 | 0.04 |
| Coefficiente de Variación | 1.74 | 0.31 | 1.46 |
| L3 Cúrc | Peso Tableta (mg) | Diámetro (mm) | Espesor (mm) |
| Promedio | 122.36 | 8.07 | 2.39 |
| Desviación Estandar | 1.81 | 0.02 | 0.02 |
| Coefficiente de Variación | 1.48 | 0.25 | 0.96 |

Se demostró que las tabletas cumplen con el peso promedio, no superando el 10% como límite y de igual forma cumplen dimensionalmente al no tener una variación mayor al 5%, como se establece en la FEUM.



Fig. 5: Mini tabletas de cúrcuma.

6.3.3 Friabilidad

La **Tabla 20** demuestra que todos los lotes cumplieron con un porcentaje de friabilidad menor al 1.0 % de acuerdo con lo establecido en la FEUM.

Tabla 20. *Friabilidad en tabletas de lotes finales.*

| FRIABILIDAD | | | |
|-------------|--------------|------------|------|
| LOTE | Peso Inicial | Peso Final | % |
| L1 Glb | 3370.6 | 3369.4 | 0.04 |
| L2 Glb | 3183.8 | 3174.6 | 0.29 |
| L3 Glb | 3189.5 | 3181.5 | 0.25 |
| | | | |
| L1 Cúrc | 3289.7 | 3283.3 | 0.19 |
| L2 Cúrc | 3189.3 | 3181.2 | 0.25 |
| L3 Cúrc | 3091.5 | 3080.8 | 0.35 |

6.3.4 Dureza

Los valores de dureza en tabletas finales se muestran en la **Tabla 21**, donde cumplieron con la resistencia necesaria para pasar la prueba de friabilidad.

Tabla 21. Dureza en tabletas de lotes finales.

| Dureza | | | |
|---------|--------------|---------------------|---------------------------|
| LOTE | Dureza (Kps) | Desviación estándar | Coefficiente de variación |
| L1 Glb | 4.67 | 0.25 | 5.35 |
| L2 Glb | 4.26 | 0.22 | 5.20 |
| L3 Glb | 4.36 | 0.29 | 6.67 |
| | | | |
| L1 Cúrc | 2.75 | 0.32 | 11.58 |
| L2 Cúrc | 3.04 | 0.37 | 12.33 |
| L3 Cúrc | 2.75 | 0.40 | 14.39 |

6.3.5 Desintegración

Para la desintegración, en la **Tabla 22** observamos que los tiempos siguen siendo rápidos para cumplir con el objetivo de liberación inmediata.

Tabla 22. Desintegración en tabletas de lotes finales.

| Desintegración | |
|----------------|--------------|
| LOTE | Tiempo (min) |
| L1 Glb | 0.34 |
| L2 Glb | 0.36 |
| L3 Glb | 0.38 |
| | |
| L1 Cúrc | 5.10 |
| L2 Cúrc | 5.35 |
| L3 Cúrc | 4.42 |

6.3.6 Curva de calibración glibenclamida y cúrcuma en buffer pH 9.5.

En la **Tabla 23 y 24** se presenta la preparación de soluciones para la construcción de la curva de calibración en buffer fosfatos pH 9.5 de glibenclamida y cúrcuma respectivamente. La **(Fig. 6)** representa la curva de glibenclamida con una $r^2=0.9998$, mientras que la **(Fig. 7)** la curva de cúrcuma con una $r^2=0.9999$. Ambas curvas de calibración cumplen con el criterio de aceptación establecido por la guía de validación para métodos analíticos ($r^2 \geq 0.98$), por lo cual, son confiables para la determinación de glibenclamida y cúrcuma.

Tabla 23. Curva de calibración glibenclamida buffer pH 9.5.

| Concentración (µg / mL) | Abs 1 | Abs 2 | Abs 3 | $\bar{x} \pm \text{Desv}$ |
|-------------------------|-------|-------|-------|---------------------------|
| 2 | 0.123 | 0.119 | 0.104 | 0.115 ± 0.010 |
| 4 | 0.235 | 0.228 | 0.202 | 0.222 ± 0.017 |
| 6 | 0.342 | 0.331 | 0.309 | 0.327 ± 0.017 |
| 8 | 0.46 | 0.429 | 0.411 | 0.433 ± 0.025 |
| 10 | 0.564 | 0.532 | 0.505 | 0.534 ± 0.030 |
| 14 | 0.778 | 0.732 | 0.702 | 0.737 ± 0.038 |
| 18 | 0.987 | 0.928 | 0.896 | 0.937 ± 0.046 |

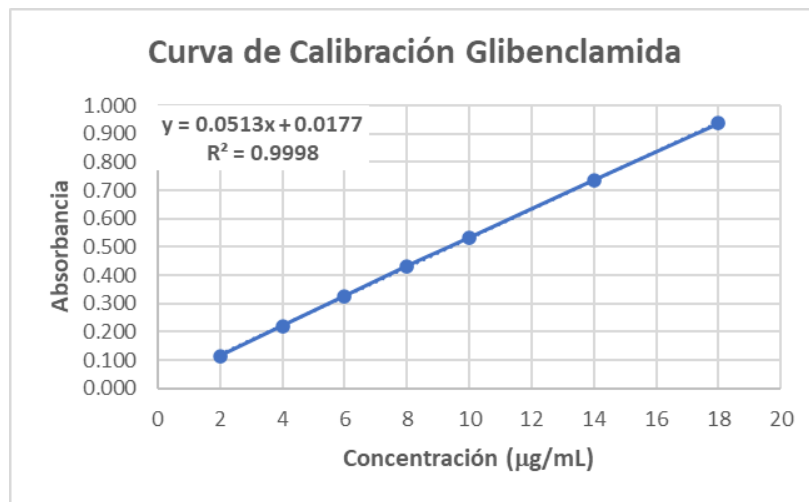


Fig. 6: Curva de calibración obtenida para glibenclamida buffer pH 9.5.

Tabla 24. Curva de calibración cúrcuma buffer pH 9.5.

| Concentración (µg / mL) | Abs 1 | Abs 2 | Abs 3 | $\bar{x} \pm \text{Desv}$ |
|-------------------------|-------|-------|-------|---------------------------|
| 10 | 0.041 | 0.045 | 0.046 | 0.044 ± 0.003 |
| 30 | 0.111 | 0.140 | 0.130 | 0.127 ± 0.015 |
| 50 | 0.189 | 0.220 | 0.203 | 0.204 ± 0.016 |
| 100 | 0.382 | 0.422 | 0.404 | 0.403 ± 0.020 |
| 150 | 0.587 | 0.632 | 0.610 | 0.610 ± 0.023 |
| 200 | 0.778 | 0.842 | 0.797 | 0.806 ± 0.033 |

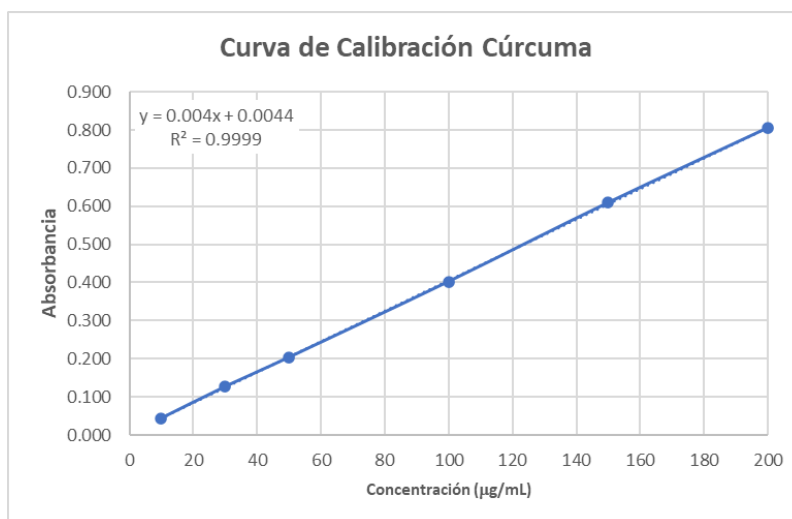


Fig. 7: Curva de calibración obtenida para cúrcuma buffer pH 9.5.

6.3.7 Contenido de fármaco

En la **Tabla 25** se reportó el contenido de glibenclamida en mini tabletas, con un valor de 11.94 mg, representando el 99.5 %, asegurando la existencia de una mezcla homogénea entre el fármaco y los excipientes.

Tabla 25. Contenido de glibenclamida en mini tabletas.

| Repetición | Abs | [µg/mL] | [µg/mL] x F.D. | µg | mg |
|------------|-------|---------|----------------|----------|-------|
| 1 | 0.467 | 8.76 | 437.91 | 10947.86 | 10.95 |
| 2 | 0.548 | 10.34 | 516.86 | 12921.54 | 12.92 |
| 3 | 0.508 | 9.56 | 477.88 | 11946.88 | 11.95 |
| \bar{x} | | | | | 11.94 |

En la **Tabla 26** se reportó el contenido de cúrcuma en mini tabletas, con un valor de 69.25 mg, representando el 86.57 %, donde no hay buena homogeneidad entre el fármaco y excipientes. Esto debido a las propiedades del polvo de cúrcuma, ya que se llega a impregnar muy fácil en los materiales o dispersarse en el aire.

Tabla 26. Contenido de cúrcuma en mini tabletas.

| Repetición | Abs | [µg/mL] | [µg/mL] x F.D. | µg | mg |
|------------|-------|---------|----------------|----------|-------|
| 1 | 0.205 | 50.15 | 2507.50 | 62687.50 | 62.69 |
| 2 | 0.245 | 60.15 | 3007.50 | 75187.50 | 75.19 |
| 3 | 0.228 | 55.90 | 2795.00 | 69875.00 | 69.88 |
| \bar{x} | | | | | 69.25 |

6.3.8 Disolución

En la (**Fig. 8**) se muestra el perfil de disolución correspondiente a tabletas individuales de glibenclamida y cúrcuma para L2, ya que es el lote con mejores características de todas las pruebas farmacopeicas. En la **Tabla 27** se puede observar que su porcentaje de disolución a los 60 min es de 41.90 %, un valor bajo debido a su mala solubilidad.

Tabla 27. *Porcentaje liberado en mini tabletas de glibenclamida.*

| % Disuelto de glibenclamida | | | | | | | |
|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------------------|
| Tiempo (min) | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Tableta 6 | $\bar{x} \pm \text{Desv}$ |
| 5 | 4.85 | 4.17 | 6.12 | 3.59 | 2.44 | 4.28 | 4.24 ± 1.23 |
| 10 | 9.47 | 10.61 | 11.20 | 9.69 | 9.46 | 15.78 | 11.03 ± 2.43 |
| 15 | 15.92 | 16.39 | 16.62 | 15.81 | 14.66 | 19.40 | 16.47 ± 1.59 |
| 30 | 25.82 | 26.97 | 26.29 | 24.56 | 25.36 | 32.38 | 26.90 ± 2.81 |
| 45 | 33.91 | 35.41 | 35.29 | 32.30 | 33.91 | 40.03 | 35.14 ± 2.65 |
| 60 | 42.22 | 42.11 | 41.42 | 38.88 | 40.73 | 46.04 | 41.90 ± 2.37 |

En la **Tabla 28** se puede observar que su porcentaje de disolución a los 60 min es de 16.80 %, un valor bajo a causa de su propiedad hidrofóbica.

Tabla 28. *Porcentaje liberado en mini tabletas de cúrcuma.*

| % Disuelto de cúrcuma | | | | | | | |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------------------|
| Tiempo (min) | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Tableta 6 | $\bar{x} \pm \text{Desv}$ |
| 5 | 0.15 | 0.41 | 0.41 | 0.41 | 0.15 | 0.41 | 0.33 ± 0.13 |
| 10 | 2.99 | 3.76 | 3.25 | 3.76 | 3.76 | 2.99 | 3.42 ± 0.39 |
| 15 | 7.12 | 7.38 | 8.41 | 7.90 | 8.67 | 8.67 | 8.03 ± 0.67 |
| 30 | 12.29 | 11.52 | 12.56 | 12.04 | 13.08 | 12.56 | 12.34 ± 0.53 |
| 45 | 15.67 | 13.09 | 15.16 | 14.90 | 15.42 | 14.38 | 14.77 ± 0.93 |
| 60 | 18.78 | 14.90 | 17.49 | 16.71 | 16.46 | 16.45 | 16.80 ± 1.28 |

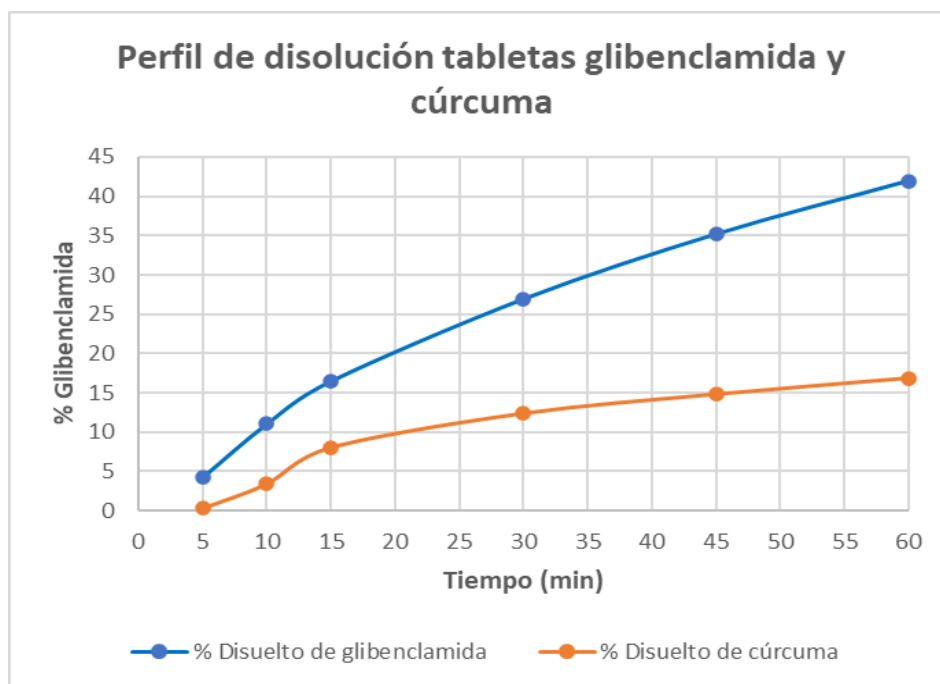


Fig. 8: Perfil de disolución en mini tabletas de glibenclamida y cúrcuma sin cápsula.

Por último, para la administración final se espera que dichas mini tabletas se dosifiquen en una cápsula, por ello se evaluó la desintegración y se realizó la disolución de la mini tableta de glibenclamida en cápsula para verificar que no modifique la disolución del fármaco la forma farmacéutica final. Una propuesta para analizar la disolución de la cápsula con tabletas de ambos principios activos es empleando un método de cuantificación por HPLC para lograr identificar cada molécula.

6.3.9 Desintegración de mini tabletas en cápsula

Los resultados de desintegración para las cápsulas de glibenclamida y cúrcuma se detallan en la **Tabla 29**. Con un tiempo de desintegración en partículas más pequeñas de 3.03 ± 0.45 min. En la (**Fig. 9**) se muestra la forma farmacéutica final, cabe destacar que la cápsula debe ser de color para proteger de la luz a la cúrcuma ya que es fotosensible.

Tabla 29. *Tiempo de desintegración capsulas de glb y cúrc.*

| Desintegración cápsula | |
|---------------------------|-----------------|
| Cápsula | Tiempo (min) |
| 1 | 2.50 |
| 2 | 2.50 |
| 3 | 3.00 |
| 4 | 3.28 |
| 5 | 3.47 |
| 6 | 3.45 |
| $\bar{x} \pm \text{Desv}$ | 3.03 ± 0.45 |



Fig. 9: *Cápsulas de glibenclamida y cúrcuma.*

6.3.10 Disolución de mini tabletas en cápsula

Se realizó la disolución de una tableta de glibenclamida dentro de la cápsula. El perfil de disolución se muestra en la (**Fig. 10**) correspondiente a tabletas individuales de glibenclamida con cápsula. En la **Tabla 30 y 31** se puede observar que su porcentaje de disolución a los 60 min es alrededor del 55 %, un valor donde se disuelven 8.42 mg de fármaco, siendo una mayor cantidad a los 5 mg que indica la FEUM. Por otra parte, no existen indicaciones de disolución para la cúrcuma y determinar un porcentaje como aceptable.

Tabla 30. Porcentaje liberado en mini tabletas de glibenclamida con cápsula 1.

| % Disuelto de glibenclamida con cápsula 1 | | | | | | | |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------------------|
| Tiempo (min) | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Tableta 6 | $\bar{x} \pm \text{Desv}$ |
| 5 | 0.00 | 1.18 | 0.15 | 0.03 | 0.00 | 0.00 | 0.23 ± 0.47 |
| 10 | 0.72 | 9.68 | 1.99 | 2.21 | 5.31 | 2.67 | 3.76 ± 3.37 |
| 15 | 5.66 | 20.74 | 8.08 | 8.77 | 10.85 | 10.15 | 10.71 ± 5.24 |
| 30 | 15.33 | 34.69 | 19.36 | 24.29 | 21.32 | 22.92 | 22.98 ± 6.53 |
| 45 | 31.79 | 47.73 | 34.33 | 44.46 | 32.85 | 42.39 | 38.93 ± 6.77 |
| 60 | 44.39 | 62.03 | 55.07 | 55.13 | 43.13 | 51.67 | 51.90 ± 7.16 |

Tabla 31. Porcentaje liberado en mini tabletas de glibenclamida con cápsula 2.

| % Disuelto de glibenclamida con cápsula 2 | | | | | | | |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------------------|
| Tiempo (min) | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Tableta 6 | $\bar{x} \pm \text{Desv}$ |
| 5 | 0.00 | 0.15 | 0.00 | 0.00 | 0.95 | 0.00 | 0.18 ± 0.38 |
| 10 | 1.07 | 2.67 | 2.21 | 4.05 | 10.25 | 2.33 | 3.76 ± 3.32 |
| 15 | 8.19 | 9.00 | 7.28 | 11.07 | 19.83 | 9.69 | 10.84 ± 4.59 |
| 30 | 20.16 | 21.66 | 18.09 | 22.24 | 33.88 | 22.23 | 23.04 ± 5.54 |
| 45 | 45.24 | 42.38 | 29.97 | 32.97 | 47.38 | 34.12 | 38.68 ± 7.23 |
| 60 | 51.34 | 51.44 | 43.69 | 45.88 | 60.54 | 43.71 | 49.43 ± 6.47 |

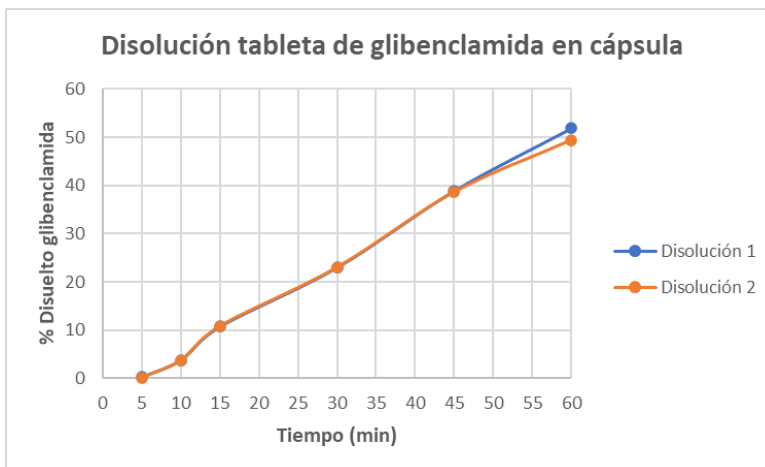


Fig. 10: Perfil de disolución en mini tabletas de glibenclamida con cápsula.

En las disoluciones se observa que los fármacos al ser ambos de baja solubilidad, su liberación es limitada a los 60 min, por lo que podría implementarse una disolución a mayor tiempo y así ver cuánto puede aumentar el porcentaje liberado o en su defecto, experimentar a distintos pH del medio de disolución.

Sin embargo, en el caso de la mayoría de los fármacos poco solubles en agua, el pH del medio de disolución tiene un efecto menor en la disolución, pero los surfactantes añadidos al medio de disolución aumentarán significativamente la

solubilidad del fármaco, siendo una opción para mejorar dicho problema para su biodisponibilidad ya que con ello se facilita la liberación del fármaco puro en la interfaz sólido/líquido y la solubilización de micelas en la masa (Rahman et al., 2009).

Otra alternativa mencionada por (Torres, 2019), es la elaboración de dispersiones sólidas siendo una técnica que constituye una alternativa viable para mejorar la velocidad de disolución y la solubilidad aparente de compuestos con baja solubilidad acuosa.

Por lo anterior, es importante tomar en cuenta estas opciones para mejorar la liberación de fármacos poco solubles en agua y aprovechar en su mayoría sus actividades farmacológicas.

La finalidad de fabricar mini tabletas y encapsularlas, es que se puede regular la dosis de forma exacta y administrarse de manera conjunta, complementando el tratamiento individual de glibenclamida de forma natural.

7. CONCLUSIONES

- Se elaboraron las 3 formulaciones para desarrollar mini tabletas de glibenclamida y cúrcuma para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 y se determinaron las propiedades reológicas de las materias primas y granulados
- La mejor formulación se seleccionó con base en las pruebas farmacopeicas aplicables a tabletas.
- Se realizó la prueba de desintegración y disolución para la forma farmacéutica final de mini tabletas de glibenclamida y cúrcuma cumpliendo con el objetivo de una liberación inmediata.
- Se propuso el uso de cápsulas es una alternativa viable para la administración conjunta de glibenclamida y cúrcuma, buscando complementar de manera natural la terapia ya utilizada.

8. REFERENCIAS

- Bari et al. (2015). Improved anti-diabetic activity of glibenclamide using oral self nano emulsifying powder. *Journal of Microencapsulation*, 1-7. doi:10.3109/02652048.2014.944950
- Carranza, R. R. (2012). *Vademécum Académico de Medicamentos* (Sexta ed.). Obtenido de <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552§ionid=90370898#:~:text=Inicial%2C%202.5%20a%20%20mg,de%2020%20mg%20a%20d%C3%ADa.>
- Dora et al. (2010). DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF NANOPARTICLES OF GLIBENCLAMIDE BY SOLVENT DISPLACEMENT METHOD. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 67(3), 283-290.
- DRUGBANK Online. (2024). *Glyburide*. Obtenido de DRUGBANK Online: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01016>
- Funaro, J., Mondelli, G., Passerini, N., & Albertini, B. (Enero/Febrero de 2011). MINITABLETAS RECUBIERTAS EN UN BOMBO DE PARED SÓLIDA PARA CÁPSULAS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE TEOFILINA. *Pharmaceutical Technology*, 8(6). Obtenido de https://www.pharmatechespanol.com.mx/articulo/320.minitabletas_recubiertas_en_un_bombo_de_pared_solida_para_capsulas_de_liberacion_sostenida_de_teofilina
- Gutiérrez, H. (2014). *CALIDAD Y PRODUCTIVIDAD* (Cuarta ed.). Mc Graw Hill.
- Hejduk, A., & Lulek, J. (2022). Dispensing of minitables – Has the problem been resolved? *International Journal of Pharmaceutics*, 619, 121666. doi:10.1016/j.ijpharm.2022.121666
- IDF. (2023). *Diabetes Basics*. Obtenido de International Diabetes Federation: <https://idf.org/about-diabetes/introduction/>
- INEGI. (2022). *Sala de prensa: Estadísticas a propósito del Día Mundial de la Diabetes (14 de noviembre)*. Obtenido de INEGI: <https://www.inegi.org.mx/app/saladeprensa/noticia.html?id=7746#:~:text=En%202021%2C%2013%20%25%20de%20las,las%20Estad%3%ADsticas%20de%20Defunciones%20Registradas.>
- Kanase, V., & Khan, F. (2018). AN OVERVIEW OF MEDICINAL VALUE OF CURCUMA SPECIES. *Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(12). doi:10.22159/ajpcr.2018.v11i12.28145

- Mediavilla, J. (2002). La diabetes mellitus tipo 2. *Medicina Integral*, 39(1), 25-35. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-pdf-13025480>
- Mesa et al. (2000). Efectos farmacológicos y nutricionales de los extractos de *Curcuma longa* L. y de los cucuminoides. *Ars Pharm*, 41(1), 307-321.
- Monami et al. (2006). Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *DIABETES/METABOLISM RESEARCH AND REVIEWS*(22), 477-482. doi:10.1002/dmrr.642
- Montier, A., Ramos, A., Gómez, M., Pérez, J., & Quintana, Q. (2015). Estrés oxidativo en la diabetes mellitus papel de la vitamina E y antioxidantes endógenos. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 19(5), 973-985. Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942015000500020&lng=es&tlng=es.
- Mora, J. (2020). *ELABORACIÓN DE CHIFLES DE PLÁTANO VERDE (Musa paradisiaca) ENRIQUECIDOS CON POLVO DE CÚRCUMA (Curcuma longa) COMO INGREDIENTE ANTIOXIDANTE*. Obtenido de <https://cia.uagraria.edu.ec/Archivos/MORA%20SUAREZ%20JENNIFER%20PAOLA.pdf>
- OMS. (2023). *Diabetes*. Obtenido de Organización Mundial de la Salud: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- OPS. (2022). *Diabetes*. Obtenido de Organización Panamericana de la Salud: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes#:~:text=La%20diabetes%20es%20una%20enfermedad,los%20ri%C3%B1ones%20y%20los%20nervios>.
- Ortega, L., & Garzón, M. d. (2013). *TECNOLOGÍA DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS*.
- Rahman et al. (2009). Role of Surfactant and pH in Dissolution of Curcumin. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(71), 139-142. doi:10.4103/0250-474X.54280
- Rodríguez, J. (2022). *HIPOGLUCEMIA EN PACIENTES DIABÉTICOS EN TRATAMIENTO CON GLIBENCLAMIDA*. Obtenido de <https://repositorio.uta.edu.ec/jspui/handle/123456789/36897>
- Rojas, E., Molina, R., & Rodriguez, C. (2012). DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 10(Supl 1).

Obtenido de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102012000400003

Secretaría de Salud. (2014). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Undécima edición*.

Secretaría de Salud. (2021). *Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos 3.0*.

Secretaría de Salud. (13 de Noviembre de 2022). 547. *En México, 12.4 millones de personas viven con diabetes*. Obtenido de Secretaría de salud: Prensa:

<https://www.gob.mx/salud/prensa/547-en-mexico-12-4-millones-de-personas-viven-con-diabetes?idiom=es>

Shoab, M., Pratiksha, V., Kiran, G., & Dipali, C. (2022). Formulation and evaluation of pH activated dosage form as minitablets in capsule for delivery of fesoterodine. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 17(1), 72-81. doi:10.1016/j.jtumed.2021.08.014

Storino et al. (2014). Complicaciones de la diabetes y su asociación con el estrés oxidativo: un viaje hacia el daño endotelial. *Revista Colombiana de Cardiología*, 21(6), 392-398. doi:10.1016/j.rccar.2014.09.004

Torres, N. (2019). *Solubilidad de fármacos y sus dispersiones sólidas en sistemas disolventes*. Obtenido de <http://hdl.handle.net/10017/42906>