



DEPARTAMENTO DE
SISTEMAS BIOLÓGICOS



Casa abierta al tiempo

Universidad Autónoma Metropolitana

Unidad Xochimilco

División de ciencias biológicas y de la salud

Departamento de sistemas biológicos

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

**Desarrollo y caracterización de tabletas flotantes de glibenclamida y
cúrcuma para liberación prolongada**

Larisa Martínez Elías

2202030379


Asesoras:

Dra. Perla García Guzmán

44171 

M.C. Leticia Ortega Almanza

35538



Índice de contenido

1.	Introducción.....	7
2.	Marco teórico.....	8
2.1.	Diabetes mellitus.....	8
2.2.	Estrés oxidativo en la diabetes mellitus	9
2.3.	Cúrcuma	10
2.4.	Formas farmacéuticas de liberación modificada: tabletas de liberación prolongada.....	11
2.5.	Sistemas flotantes.....	12
2.6.	Ensayos de identidad.....	13
2.6.1.	Solubilidad	13
2.6.2.	Temperatura de fusión	13
2.7.	Elaboración de comprimidos.....	14
2.7.1.	Granulación vía húmeda.....	14
2.7.2.	Granulación vía seca	15
2.7.3.	Compresión directa.....	15
2.8.	Pruebas reológicas	15
2.8.1.	Densidad aparente y densidad compactada.....	16
2.8.2.	Medidas de la compresibilidad de un polvo	16
2.8.3.	Velocidad de flujo y ángulo de reposo	16
2.8.4.	Humedad	17
2.9.	Control de calidad	17
2.9.1.	Tamaño	17
2.9.2.	Variación de peso	17
2.9.3.	Dureza	18
2.9.4.	Friabilidad	18
2.10.	Evaluación de flotación de las tabletas	18
3.	Justificación.....	18
4.1.	Objetivo general.....	19
4.2.	Objetivos específicos	19
5.	Materiales y métodos	20

5.1.	Materiales	20
5.1.1.	Equipos e instrumentos	20
5.1.2.	Materias primas	20
5.2.	Ensayos de identidad.....	21
5.2.1.	Solubilidad	21
5.2.2.	Temperatura de fusión	21
5.2.3.	Descripción microscópica	22
5.3.	Caracterización reológica de materias primas	22
5.3.1.	Densidad aparente y compactada	22
5.3.2.	Medidas de la compresibilidad de un polvo	22
5.3.3.	Velocidad de flujo y ángulo de reposo	23
5.4.	Diseño de experimento	24
5.5.	Granulación por vía húmeda.....	25
5.6.	Caracterización reológica de granulados.....	27
5.6.1.	Humedad relativa (HR)	27
5.7.	Tableteado	27
5.8.	Pruebas de calidad en tabletas.....	28
5.8.1.	Peso promedio.....	28
5.8.2.	Variación de peso	28
5.8.3.	Tamaño	28
5.8.4.	Friabilidad	28
5.8.5.	Dureza	28
5.9.	Evaluación de flotación de las tabletas	29
5.9.1.	Tiempo de flotación	29
5.10.	Curvas de calibración	29
5.10.1.	Curva de calibración de cúrcuma en Buffer de fosfatos pH 9.5	29
5.10.2.	Curva de calibración de cúrcuma en Buffer pH 1.2.....	29
5.10.3.	Curva de calibración de glibenclamida en Buffer de fosfatos pH 9.5	30
5.10.4.	Curva de calibración de glibenclamida en Buffer pH 1.2	30
6.	Resultados y discusión de resultados	31
6.1.	Ensayos de identidad.....	31
6.2.	Pruebas reológicas de materias primas.....	32

6.3.	Pruebas reológicas de granulados.....	33
6.4.	Contenido de humedad.....	34
6.5.	Curvas de calibración	35
6.5.1.	Curva de calibración de cúrcuma en Buffer de fosfatos pH 9.5	35
6.5.2.	Curva de calibración de cúrcuma en Buffer pH 1.2.....	36
6.5.3.	Curva de calibración de glibenclamida en Buffer de fosfatos pH 9.5	37
6.5.4.	Curva de calibración de glibenclamida en Buffer pH 1.2	38
6.6.	Pruebas de calidad en tabletas.....	39
6.7.	Evaluación de flotación de las tabletas	47
6.7.1.	Tiempo de flotación.....	47
7.	Conclusiones.....	50
8.	Referencias	51
9.	Anexos	54

Índice de tablas

Tabla 1. Equipos e instrumentos utilizados durante el desarrollo experimental	20
Tabla 2. Principios activos	20
Tabla 3. Excipientes	21
Tabla 4. Índice de compresibilidad e índice de Hausner	23
Tabla 5. Ángulo de reposo y su capacidad de flujo	24
Tabla 6. Diseño experimental Taguchi.....	24
Tabla 7. Contenido para una tableta de glibenclamida y cúrcuma para cada formulación	25
Tabla 8. Contenido para lotes de 150 g de cada formulación.....	25
Tabla 9. Resultados de las pruebas de identidad de materias primas	31
Tabla 10. Resultados de pruebas reológicas de materias primas	32
Tabla 11. Resultados de pruebas reológicas de granulados	33
Tabla 12. Resultados de contenido de humedad de granulados.....	34
Tabla 13. Resultados de la curva de calibración de cúrcuma en Buffer pH 9.5.....	35
Tabla 14. Resultados de la curva de calibración de cúrcuma en Buffer pH 1.2.....	36
Tabla 15. Resultados de la curva de calibración de glibenclamida en Buffer pH 9.5	37
Tabla 16. Resultados de la curva de calibración de glibenclamida en Buffer pH 1.2	38
Tabla 17. Resultados de peso promedio y variación de masa de la formulación 1	40
Tabla 18. Resultados de pruebas de calidad de la formulación 1	41
Tabla 19. Resultados de peso promedio y variación de peso de la formulación 2	41
Tabla 20. Resultados de pruebas de calidad de la formulación 2	42
Tabla 21. Resultados de peso promedio y variación de peso de la formulación 3	43
Tabla 22. Resultados de pruebas de calidad de la formulación 3	44
Tabla 23. Resultados de peso promedio y variación de peso de la formulación 4	45
Tabla 24. Resultados de pruebas de calidad de la formulación 4	46
Tabla 25. Resultados de la evaluación de flotación de los comprimidos.....	50

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama del proceso general de la granulación vía húmeda.....	27
Figura 2. Curva de calibración de cúrcuma en Buffer de fosfatos pH 9.5.....	36
Figura 3. Curva de calibración de cúrcuma en Buffer pH 1.2.....	37
Figura 4. Curva de calibración de glibenclamida en Buffer de fosfatos pH 9.5.....	38
Figura 5. Curva de calibración de glibenclamida en Buffer pH 1.2.....	39
Figura 6. Tabletas flotantes de glibenclamida y cúrcuma.....	46
Figura 7. Proceso de flotación de la formulación 1 y 2 al inicio de la prueba.....	48
Figura 8. Proceso de flotación de la formulación 3 y 4 al inicio de la prueba.....	49
Figura 9. Proceso de flotación de la formulación 1 y 2 a las 24 h.....	49
Figura 10. Proceso de flotación de la formulación 3 y 4 a las 24 h.....	49

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica crónica que afecta a millones de personas en el mundo, caracterizándose por hipoglucemia persistente y estrés oxidativo, lo que incrementa el riesgo de complicaciones cardiovasculares y metabólicas. Para mejorar el tratamiento y la adherencia de los pacientes, en este estudio se desarrollaron y caracterizaron tabletas flotantes de liberación prolongada que combinan glibenclamida y cúrcuma, aprovechando sus propiedades hipoglucemiantes y antioxidantes. Se realizaron pruebas reológicas a las materias primas para garantizar su fluidez y compresibilidad, y mediante un diseño experimental Taguchi, se evaluaron cuatro diferentes formulaciones modificando las concentraciones de HPMC, Compritol y bicarbonato de sodio para optimizar la flotabilidad y liberación del fármaco. Las tabletas fueron fabricadas mediante granulación vía húmeda y evaluadas conforme a los criterios de control de calidad de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, incluyendo pruebas de peso, dureza, friabilidad y flotación. Los resultados mostraron que todas las formulaciones lograron un tiempo total de flotación de 24 horas, destacando la formulación 3 por su mejor desempeño en flujo, resistencia mecánica y liberación prolongada. Este estudio demuestra el potencial de las tabletas flotantes como estrategia eficaz para optimizar el tratamiento de la DM2, mejorando la biodisponibilidad del fármaco y favoreciendo la adherencia terapéutica.

1. Introducción

La diabetes mellitus representa uno de los mayores desafíos de salud pública a nivel mundial, afectando a una amplia población y ocasionando complicaciones severas que comprometen la calidad de vida de los pacientes. Esta enfermedad metabólica crónica, caracterizada por hiperglucemia persistente debido a defectos en la secreción o acción de la insulina, conlleva alteraciones significativas en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, lo que puede derivar en daños progresivos en órganos vitales como los riñones, ojos, corazón y sistema nervioso (Rojas de P., Molina, & Rodríguez, 2012). Particularmente, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se presenta como la forma más prevalente, con una incidencia creciente en regiones en vías de desarrollo, exacerbada por factores como el envejecimiento, el sedentarismo y dietas inadecuadas (Reyes Sanamé, Pérez Álvarez, Alfonso Figueredo, Ramírez Estupiñan, & Jiménez Rizo, 2016).

Para abordar esta problemática, el desarrollo de tecnologías farmacéuticas avanzadas ha permitido mejorar la eficacia de los tratamientos y la adherencia de los pacientes. Dentro de estas, las formas farmacéuticas de liberación prolongada destacan por su capacidad para controlar la velocidad y el sitio de liberación del principio activo en el organismo, minimizando fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas y reduciendo la frecuencia de administración (Gómez Ayala, 2007). Estas tecnologías no solo optimizan el efecto terapéutico, sino que también contribuyen a mejorar la experiencia del paciente al facilitar regímenes de dosificación más cómodos.

En este contexto, los sistemas flotantes de liberación prolongada ofrecen una solución innovadora para prolongar el tiempo de residencia gástrica, asegurando una liberación controlada del fármaco. Mediante el uso de agentes efervescentes o polímeros hidrofílicos, estas formulaciones logran flotar en el contenido gástrico, optimizando la biodisponibilidad de los medicamentos y mejorando la eficacia en tratamientos que requieren absorción en el tracto gastrointestinal superior (Jiménez Martínez, 2007). Además, estos sistemas son especialmente relevantes para fármacos con baja solubilidad en medios alcalinos o aquellos que presentan una ventana de absorción restringida.

La glibenclamida, una sulfonilurea ampliamente utilizada en el tratamiento de la DM2, se beneficia significativamente de estas tecnologías debido a sus propiedades farmacocinéticas y su mecanismo de acción, basado en la estimulación de la secreción de insulina por las células β pancreáticas (Rodríguez Carranza, 2013). Por otro lado, la cúrcuma, un compuesto natural con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, ha mostrado efectos prometedores al reducir el estrés oxidativo asociado a la diabetes, proteger las células pancreáticas y mejorar los parámetros metabólicos (D'andurain Díaz & López Valenzuela, 2022).

Este proyecto tiene como objetivo desarrollar y caracterizar tabletas flotantes de liberación prolongada que combinen glibenclamida y cúrcuma, aprovechando las propiedades sinérgicas de ambos compuestos para proporcionar un tratamiento más efectivo y seguro para la DM2. A través del uso de tecnologías farmacéuticas avanzadas y siguiendo estándares de calidad establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, se busca optimizar el perfil terapéutico de esta combinación, contribuyendo a mejorar el control glucémico, reducir las complicaciones de la enfermedad y promover una mayor adherencia al tratamiento.

2. Marco teórico

2.1. Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es un grupo de alteraciones metabólicas que se caracteriza por hiperglucemia crónica, debida a un defecto en la secreción de la insulina, a un defecto en la acción de esta, o a ambas. Además de la hiperglucemia, coexisten alteraciones en el metabolismo de las grasas y de las proteínas. La hiperglucemia sostenida en el tiempo se asocia con daño, disfunción y falla de varios órganos y sistemas, especialmente riñones, ojos, nervios, corazón y vasos sanguíneos (Rojas de P., Molina, & Rodríguez , 2012).

La gran mayoría de los casos de diabetes mellitus puede incluirse en dos tipos, la diabetes tipo 1 (DM1) y la diabetes tipo 2 (DM2) son enfermedades heterogéneas en las que la presentación clínica y la progresión de la enfermedad pueden variar considerablemente. En la DM1 el defecto principal es la destrucción de las células pancreáticas β que por lo general lleva a la deficiencia absoluta de insulina, mientras que

en la DM2 predomina la pérdida progresiva de la secreción de insulina bajo un fondo de resistencia a la insulina (Pérez-Díaz, 2016).

La diabetes mellitus tipo 2 se considera una de las enfermedades crónicas con mayor impacto en la calidad de vida de la población mundial y constituye un verdadero problema de salud. La diabetes mellitus de tipo 2 se diagnostica en 85-95% de todos los que la padecen, con un porcentaje más elevado en regiones menos desarrolladas (1 de cada 14 adultos tendrá diabetes mellitus) (Reyes Sanamé, Pérez Álvarez , Alfonso Figueredo, Ramírez Estupiñan , & Jiménez Rizo, 2016).

Las sulfonilureas, las biguanidas, las meglitinidas y las tiazolidinedionas son agentes antidiabéticos orales disponibles en la actualidad que pueden mejorar el control glucémico tanto en combinación como agente individual (Choi & HO, 2018). La glibenclamida o gliburida es una sulfonilurea activa por vía oral que estimula las células beta del páncreas y hace que aumente la liberación de la insulina preformada, acción que depende de su unión a una porción receptora del complejo que regula la entrada de potasio en las células beta del páncreas; el complejo fármaco-receptor inhibe la entrada de potasio, se despolariza la membrana celular, se favorece la entrada de calcio a la célula y la liberación de insulina, la cual reduce las concentraciones plasmáticas de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Su vía de administración es oral, su dosis inicialmente es de 2.5 a 5 mg al día, preferentemente 30 minutos antes de la comida principal o inmediatamente después de la misma. La dosis de mantenimiento varía de 1.5 a 20 mg al día, en una o en dos tomas, sin embargo, la dosis máxima no debe exceder de 20 mg al día (Rodríguez Carranza, 2013).

2.2. Estrés oxidativo en la diabetes mellitus

El estrés oxidativo desempeña un papel importante en la patogénesis y complicaciones de la diabetes mellitus, este se puede definir como cualquier alteración del equilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y los mecanismos de defensa antioxidantes. En los sistemas biológicos, los antioxidantes brindan protección contra las ROS mediante diversos mecanismos de barrido e incluyen mecanismos tanto enzimáticos (superóxido dismutasa catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa) y mecanismos no enzimáticos (vitamina C, E, y glutatión reducido (GSH)). Se ha descubierto que la

hiperglucemia crónica provoca una sobreproducción de ERO a través de la autooxidación de la glucosa y la producción de productos finales de glicación avanzada, lo que a su vez se asocia con el desarrollo y la progresión de la DMT2 (Almulathanon, Mohammad, & Haitham Fathi, 2021).

Si el nivel de antioxidantes es elevado, podría evitarse el daño oxidativo de biomoléculas clave en la DM de tipo 2, lo que mejoraría los resultados, independientemente de la relación exacta entre el control glucémico y la generación de especies reactivas del oxígeno. Aumentar la defensa oxidativa podría disminuir el estrés oxidativo y ayudar a ralentizar o prevenir cambios vasculares que conducen a complicaciones (Choi & HO, 2018).

2.3. Cúrcuma

La cúrcuma es una herbácea perteneciente a la familia de los Zingiberaceae. Proviene de la India con una antigüedad de 5.000 años y es muy utilizada en gran parte de los países asiáticos. Se constituye por cuatro tipos de curcuminoides como desmetoxicurcumina, bisdesmetoxicurcumina, ciclocurcumina y la curcumina siendo esta última la más relevante, debido a que es el principio activo de la cúrcuma dada su estructura polifenólica quien le otorga sus propiedades. Estructuralmente, la curcumina se clasifica dentro de la familia de los diarilheptanoides lineales, consta de dos anillos aromáticos (grupos arilo) unidos por una cadena de siete carbonos (heptano). La curcumina se caracteriza por ser una molécula lipofílica, soluble en aceite por su polaridad en la parte central de la molécula. Esta es estable a pH ácidos y a temperaturas altas, pero inestable a pH alcalinos. En cuanto, a la presencia de luz, la curcumina es fotosensible, por lo que se degrada fácilmente (D'andurain Díaz & López Valenzuela , 2022).

Las investigaciones realizadas durante la última década han demostrado la capacidad de la curcumina para modular varias vías bioquímicas y han revelado su importancia preventiva y terapéutica en muchas enfermedades, incluida la diabetes. Se han revelado mediante estudios preclínicos y clínicos de la curcumina varios mecanismos de acción que pueden mejorar el estrés oxidativo, las vías proinflamatorias y reducir la producción

de glucosa en pacientes diabéticos (da Silva Tenorio, dos Santos, & Pinheiro Fidelix, 2023).

La curcumina como agente antioxidante podría mejorar la expresión de enzimas antioxidantes y, por tanto, aumentar la capacidad antioxidante total. Los mecanismos que se describen para los efectos antioxidantes de la curcumina incluyen: inhibición de la glicosilación de proteínas y peroxidación lipídica, aumento de la actividad del glutatión peroxidasa, aumento de la expresión de enzimas antioxidantes y la mejora de la capacidad de eliminación de radicales libres (Hodaei , Adibian, Nikpayam, Hedayati, & Sohrab, 2019).

2.4. Formas farmacéuticas de liberación modificada: tabletas de liberación prolongada

Las formas farmacéuticas de liberación modificada se pueden definir como aquellas que han sido diseñadas con el fin de modificar el lugar o la velocidad a la que es liberado el principio activo. Las ventajas de estas formas de liberación modificada incluyen la reducción de la frecuencia de administración para mejorar el cumplimiento terapéutico, es decir, permiten que los medicamentos de acción corta sean administrados con menor frecuencia, reducción de las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas, ya que la reducción de picos plasmáticos elevados puede minimizar los efectos adversos, especialmente en medicamentos de absorción rápida, control del sitio de liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal, en el caso de los fármacos con cubierta entérica (Gómez Ayala, 2007).

Dentro de las formas de liberación modificada, existen diferentes sistemas: liberación retardada, donde el principio activo se libera de forma masiva pero no inmediata, sino al cabo de un tiempo preestablecido (control del período de latencia). Liberación controlada, el principio activo se libera gradualmente en el tiempo a una velocidad limitada por el sistema de liberación, alargándose el efecto terapéutico. Estas formas incluyen la liberación prolongada. En los sistemas de liberación acelerada, el fármaco se disuelve instantáneamente en la cavidad bucal sin necesidad de administrar agua u otros líquidos. En las formas de liberación prolongada el principio activo se libera inicialmente en

proporción suficiente para producir su efecto, y después, de manera lenta, mantiene la concentración eficaz durante más tiempo (Gómez Ayala, 2007).

2.5. Sistemas flotantes

Son sistemas de baja densidad que pueden flotar en el contenido gástrico, por acción de atrapamiento de aire, ya sea con cámaras de aire o agentes efervescentes como el bicarbonato de sodio, manteniéndose por más tiempo en el estómago. Pueden ser efervescentes o no efervescentes. En las tabletas efervescentes se incluyen en su formulación excipientes formadores de gas (sales de bicarbonato o agentes acídicos) los cuales producen dióxido de carbono en presencia del ácido gástrico. El gas producido mantiene flotando el sistema. Mientras que, en las tabletas no efervescentes, se incluye un alto nivel (aproximadamente 75%) de excipientes hinchables y formadores de gel (hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio). (Jiménez Martínez, 2007).

Entre los polímeros hidrofílicos más usados en la elaboración de matrices de liberación controlada se encuentra la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y cuando ésta entra en contacto con agua o fluido gastrointestinal, se hidrata mediante un proceso de difusión y forma rápidamente un gel viscoso que permite la relajación y separación de las cadenas del polímero, mostrando una reducción en el valor de temperatura de transición vítrea (T_g), lo que favorece la difusión del principio activo (Ortega Almanza, Quirino Barreda, Noguez Méndez , & Salazar García, 2016).

El gliceril behenato (Compritol 888 ATO) es un material lipídico de origen vegetal originalmente utilizado como lubricante y aglutinante para tabletas en concentraciones de 1-3%. Sin embargo, ha tenido una amplia aplicación como agente para liberación modificada en concentraciones por arriba del 10%. A diferencia de la HPMC, los gliceril behenatos, forman matrices hidrofóbicas, lo que permite la disminución de la velocidad de liberación de principios altamente solubles (Torres Rojas, 2020).

Una de las principales ventajas de estos sistemas ante las formas de dosificación convencionales es la capacidad de controlar y prolongar el tiempo de vaciado gástrico. Los sistemas flotantes pueden permanecer en la región gástrica durante varias horas y, por lo tanto, prolongar de forma significativa el tiempo de residencia gástrica de las

drogas, una prolongada retención gástrica mejora la biodisponibilidad del fármaco, y mejora la solubilidad de los fármacos que son menos solubles en un pH alto (5-7.5) (González , Soza Rios, & Estrada, 2009).

2.6. Ensayos de identidad

Las pruebas indicadas en esta sección no están destinadas a proporcionar una confirmación completa de la estructura química o composición de la sustancia; su objeto es confirmar, con un grado de seguridad aceptable, que la sustancia se ajusta a la descripción establecida en la etiqueta. Cuando un producto no satisface los requisitos de un ensayo de identidad, indica que el mismo no cumple con las especificaciones. (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2013)

2.6.1. Solubilidad

La solubilidad es la capacidad de una sustancia para disolverse en otra. Puede expresarse en moles por litro, en gramos por litro o en porcentaje de soluto; cuando este se sobrepasa se denomina solución sobresaturada. El término solubilidad se utiliza tanto para designar al fenómeno cualitativo del proceso de disolución como para expresar cuantitativamente la concentración de las soluciones. En este contexto, para que ocurra una disolución es importante considerar que las moléculas del soluto y disolvente se podrán mezclar debido a interacciones intermoleculares (atracciones entre moléculas); cuando un soluto se disuelve sus moléculas se dispersan en el disolvente ocupando posiciones que pertenecían al disolvente.

La solubilidad de una sustancia del tipo de disolvente y soluto, además de factores como temperatura y presión, reflejando la tendencia del sistema a maximizar la entropía. La interacción entre moléculas de disolvente y partículas de soluto se llama solvatación, y si el disolvente es agua, se denomina hidratación. La solubilidad es crucial, ya que el 90% de las reacciones químicas ocurre en solución, por lo que es esencial conocer el grado de solubilidad de las sustancias involucradas. (Matthew Méndez, Penieres Carrillo, & Ortega Jiménez, 2023)

2.6.2. Temperatura de fusión

La temperatura de fusión es una propiedad física que identifica a una sustancia sólida y corresponde al valor de temperatura en el cual, por efecto de la energía calorífica

proporcionada a la muestra sólida, las moléculas de esta alcanzan un estado de equilibrio entre la fase sólida y la líquida. Debido a que existen sustancias que funden instantáneamente y otras que lo hacen en una zona específica, se requieren diversos métodos para su determinación. Se puede emplear cualquier aparato o método que realice mediciones con precisión y exactitud verificadas periódicamente mediante un procedimiento normalizado. Es importante utilizar sustancias de referencia específicas para determinar la temperatura de fusión, y preferiblemente, que estas tengan una temperatura de fusión cercana a la del compuesto analizado. (Secretaría de Salud, 2014)

2.7. Elaboración de comprimidos

Se tienen tres métodos diferentes para la fabricación de tabletas comprimidas: granulación vía húmeda, granulación vía seca y compresión directa.

2.7.1. Granulación vía húmeda

Es el método más tradicional y ampliamente utilizado en la industria farmacéutica para la producción de tabletas. Aunque requiere múltiples etapas y materiales, es adecuado para manejar sustancias que no son aptas para la compresión directa. La granulación húmeda es el proceso estándar para convertir polvos en gránulos, mejorando sus propiedades de flujo y cohesión para facilitar la compresión. Este procedimiento implica varias etapas clave para garantizar su calidad. Se comienza con el pesado y verificación de los ingredientes, seguido del tamizado en seco para remover impurezas y homogeneizar partículas. Posteriormente, los polvos se mezclan junto con los excipientes. Se prepara y agrega una solución aglutinante para cohesionar los polvos y formar una masa húmeda, la cual se fragmenta en gránulos uniformes mediante tamizado o técnicas de lecho fluido, que además integran el secado del granulado eliminando el exceso de humedad. Una vez secos, los gránulos se tamizan para uniformar su tamaño y se mezclan con desintegrantes y lubricantes para mejorar la fluidez y evitar adhesión en la compresión. Finalmente, las tabletas se forman por compresión entre punzones y matrices, ajustando características como grosor, dureza y peso para obtener un producto final de calidad. (González Ruíz, 2006)

2.7.2. Granulación vía seca

Este método se emplea cuando los fármacos poseen suficientes características de compresibilidad, así como cuando son sensibles al proceso de secado y al empleo de solventes. Los gránulos se pueden obtener mediante precompresión de polvos en la propia tableteadora con unas matrices de gran tamaño (medallones) y punzones planos a una presión superior a la que se van a fabricar las tabletas para evitar destruir el granulado obtenido, posteriormente los medallones son molidos y granulados en seco, la reducción del tamaño de los gránulos es por molienda gruesa utilizando molinos de martillo con malla del tamaño que se requiera. (González Ruíz, 2006)

2.7.3. Compresión directa

Es el proceso por el cual las tabletas se obtienen al comprimir directamente, sin tratamiento previo, mezclas del fármaco y excipientes tales como diluyentes, desintegrantes y lubricantes. Los materiales para compresión directa deben reunir ciertas características como son: fluidez elevada, garantizando su libre deslizamiento de la tolva a la matriz de la tableteadora presentando un llenado uniforme; compresibilidad elevada, o sea, suficiente capacidad para sufrir deformación; altamente compactables, es decir, capacidad para consolidarse y formar una tableta de adecuada dureza; gran adhesividad para tener la capacidad de enlazar o ligar partículas diferentes o de superficies sólidas; gran capacidad para enlazar otras partículas similares; el tamaño de partícula debe ser acorde al resto de la mezcla; la distribución granulométrica debe ser estrecha para evitar una segregación de polvos; y debe tener buenas propiedades lubricantes para evitar que se pegue a la matriz o a los punzones. (González Ruíz, 2006)

2.8. Pruebas reológicas

Las pruebas reológicas nos sirven de guía para seleccionar excipientes adecuados y optimizar el flujo de los polvos. La fluidez de un polvo es un parámetro de elevada importancia en el manejo de polvos farmacéuticos. Hay varios factores que influyen en el grado de fluidez de un polvo y entre ellas están: La cohesión entre moléculas, la composición química del material, el tamaño de partícula y la humedad, ya que en la práctica los polvos húmedos no ruedan o fluyen tan fácilmente como lo hacen los secos. (Ramos Placencio, 2016)

2.8.1. Densidad aparente y densidad compactada

La densidad aparente de un polvo es la relación de la masa de una muestra de polvo sin asentar, incluida la contribución del volumen del espacio vacío entre las partículas. En consecuencia, la densidad aparente depende tanto de la densidad de las partículas de polvo como de la distribución espacial de las partículas en el lecho del polvo, así como de su manipulación y almacenamiento. Se mide en g/mL o g/cm³. Su medición puede variar debido a compactaciones o perturbaciones en el lecho del polvo, por lo que es crucial especificar el método empleado. Los métodos comunes incluyen el uso de una probeta graduada (método I), un volumen conocido (método II) o un recipiente de medidas (método III). (Secretaría de Salud, 2014)

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. 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. (Secretaría de Salud, 2014)

2.8.2. Medidas de la compresibilidad de un polvo

Dado que las interacciones entre las partículas que afectan las propiedades que determinan la densidad aparente de un polvo también afectan el flujo del polvo una comparación entre la densidad aparente y la densidad por asentamiento puede proporcionar una medida de la importancia relativa de estas interacciones en un polvo determinado. A menudo este tipo de comparación se usa como índice de la capacidad del flujo del polvo, por ejemplo el índice de compresibilidad o índice de Hausner. Estos son medidas que expresan la propensión de un polvo a la compresión, como tales, son medidas de la capacidad de asentamiento de un polvo y permite evaluar la importancia relativa de las interacciones entre partículas. (Secretaría de Salud, 2014)

2.8.3. Velocidad de flujo y ángulo de reposo

La velocidad de flujo de un polvo es una manifestación de sus propiedades reológicas y se define como el desplazamiento de una cantidad de muestra por unidad de tiempo.

El 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. El ángulo de reposo está en función de la forma, la distribución del tamaño de partícula y la rugosidad de la superficie de las partículas del polvo, por ejemplo, partículas esféricas y lisas tienen mejores propiedades de flujo. Las pruebas tienen por objeto determinar la capacidad de sólidos (polvos y granulados) para fluir verticalmente bajo condiciones definidas. (Secretaría de Salud, 2014)

2.8.4. Humedad

La humedad influye en el peso, la cohesión entre las partículas y, en última instancia, en el aspecto físico y la estabilidad de las tabletas producidas, por lo que es esencial mantenerla bajo control. En las áreas de fabricación de tabletas, se establece un límite de humedad relativa de aproximadamente 40% para prevenir la hidratación de granulado. (Secretaría de Salud, 2014)

2.9. Control de calidad

Se han realizado avances significados en el control de calidad de productos farmacéuticos con el propósito de asegurar la eficacia de cada lote fabricado en la industria farmacéutica. Las pruebas constituyen la función principal del control de calidad. Los especialistas evalúan el proceso de fabricación al inicio, a la mitad y al final para garantizar que la calidad del producto se mantenga constante durante todo el proceso. (García González, Campoverde Cortez, & Jaramillo Jaramillo, 2015)

2.9.1. Tamaño

La medición de las dimensiones, como el diámetro y el espesor o altura, se realiza utilizando un vernier o un micrómetro. El grosor de la tableta está determinado por la relación entre su peso y la presión aplicada durante la compresión. Estas medidas deben presentar una variación máxima del 5%. (Secretaría de Salud, 2014)

2.9.2. Variación de peso

El peso final de la tableta está determinado por el punzón utilizado durante la fabricación de los comprimidos. Esta prueba es adecuada para evaluar la uniformidad de la dosis

del fármaco en las tabletas, las cuales representan entre el 50% y el 100% de su peso total. (Secretaría de Salud, 2014)

2.9.3. Dureza

Las tabletas deben resistir eventos y tensiones durante los procesos de fabricación, envasado y uso, sin sufrir desgastes ni rupturas. Por ello, se evalúa rutinariamente su resistencia mecánica mediante pruebas de ruptura, aplicando fuerza diametral hasta fracturarlas. En tabletas redondas, la carga se aplica a través del diámetro. Para garantizar resultados reproducibles, la fuerza y la velocidad deben mantenerse bajo condiciones controladas y estándar. (Secretaría de Salud, 2014)

2.9.4. Friabilidad

La friabilidad es la forma de medir la capacidad de los sólidos compactados para resistir abrasión y desgaste por fricción durante la manipulación, envasado y transporte. Es una propiedad mecánica relacionada con la compactación que refleja la fuerza de unión entre partículas en tabletas o compactos. También puede aplicarse a cápsulas de gelatina dura y otras formas farmacéuticas sólidas, según lo especifique su monografía. (Secretaría de Salud, 2014)

2.10. Evaluación de flotación de las tabletas

El tiempo necesario para que la tableta suba a la superficie y flote se define como el tiempo de retraso de flotación, mientras que la duración total durante la cual la tableta permaneció flotando se conoce como el tiempo total de flotación. (Someshwar, et. al., 2011)

3. Justificación

La industria farmacéutica ha buscado diferentes estrategias de diseño y formulación para desarrollar nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada, esto con el fin de proporcionar mayores ventajas farmacocinéticas y brindar al paciente o consumidor un mejor efecto terapéutico; procurando que estos medicamentos cumplan con todos los atributos de calidad.

Los estudios realizados en México sobre el diseño y desarrollo de antidiabéticos con antioxidantes naturales son escasos, por lo que se requieren más investigaciones del

tema, actualmente, es de gran interés en la comunidad científica encontrar un tratamiento novedoso y efectivo para la diabetes mellitus tipo 2 que utilice plantas medicinales para ofrecer alternativas menos tóxicas y un mejoramiento en la salud de aquellos que la padecen.

Al utilizar tabletas de liberación prolongada, la frecuencia de dosificación disminuye, por lo que se obtiene una mayor aceptación del paciente, y consecuentemente, un mejor cumplimiento del tratamiento. Es por esto, que en el presente trabajo se desarrollaran tabletas flotantes de liberación prolongada de glibenclamida, que posee un efecto hipoglucemiante, y té verde, que contiene propiedades antioxidantes, el cual se ha demostrado que tiene el potencial de corregir alteraciones metabólicas subyacentes de la enfermedad.

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Desarrollar y evaluar tabletas flotantes de liberación prolongada de glibenclamida y cúrcuma por el método de granulación vía húmeda para el tratamiento de la diabetes mellitus.

4.2. Objetivos específicos

- Realizar pruebas reológicas a las materias primas empleadas en la elaboración de las tabletas.
- Desarrollar diferentes formulaciones para la fabricación de las tabletas mediante diseño de experimentos.
- Fabricar tabletas flotantes de liberación prolongada por medio de una granulación húmeda.
- Obtener y evaluar las tabletas mediante pruebas de control de calidad establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

5. Materiales y métodos

5.1. Materiales

5.1.1. Equipos e instrumentos

Los equipos e instrumentos utilizados para el desarrollo experimental de este trabajo se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Equipos e instrumentos utilizados durante el desarrollo experimental

Equipo/instrumento	Marca	Modelo
Balanza analítica	OHAUS	PIONEER
Sonicador	BRANSON	2800
Espectrofotómetro UV-Vis	VELAB	VE-5100UV
Fragilizador	ELECSA	FE-30
Tableteadora	Korsch	Ek0
Mezclador de pantalón	-	-
Desecador	-	-
Potenciómetro	Science MED	-
Durómetro	ERWEKA	TbH-220
Termobalanza	OHAUS	MB200
Horno de secado	BG	-
Aparato de Fischer	SCIENTIFIC	-
Vernier	Scienceware	-

5.1.2. Materias primas

Las materias primas que se emplearon para el desarrollo de las 4 formulaciones fueron proporcionadas por laboratorios y proveedores calificados y certificados. Los principios activos y los excipientes utilizados en forma de extracto de polvo seco se muestran en la tabla 2 y 3.

Tabla 2. Principios activos

Nombre	Proveedor	Lote
---------------	------------------	-------------

Glibenclamida	-	EGAA-B13-0008
Cúrcuma	LAB. MIXIM	26340714

Tabla 3. Excipientes

Hidroxipropilmetilcelulosa 90SH-100000 (HPMC)	SHIN-ETSU CHEMICAL	6025142
Compritol ATO 888	GATTEFOSSÉ	104561
PVP	DROGUERÍA COSMOPOLITA	-
Bicarbonato de sodio	J.T. Baker	36509
Estearato de magnesio	Química Lufra	58699

5.2. Ensayos de identidad

Se realizaron pruebas de identidad al principio activo, que es glibenclamida, y a los excipientes: HPMC y Compritol, de acuerdo con las pruebas establecidas en las monografías de las materias primas, descritas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Sin embargo, estas pruebas de identidad no se realizaron en el antioxidante natural empleado, que es la cúrcuma, en su lugar, se llevó a cabo la descripción microscópica establecida en su monografía, descrita en la Extrafarmacopea Herbolaria.

5.2.1. Solubilidad

Para la prueba de solubilidad se utilizaron los disolventes más comúnmente utilizados (cloroformo, metanol, agua, etanol y éter dietílico) especificados en las monografías generales de análisis para las materias primas establecidas en la FEUM.

5.2.2. Temperatura de fusión

La prueba de temperatura de fusión fue realizada de acuerdo con el MGA 0471 establecido en la FEUM, utilizando un aparato de Fischer. Se colocó una pequeña muestra de la materia prima a analizar entre dos cubreobjetos redondos, los cuales se instalaron en la platina del aparato. La velocidad de calentamiento fue controlada con un reóstato integrado al aparato y la temperatura a la que se fundió la muestra se observó

con el termómetro adosado a dicha platina. Como criterio de aceptación, se tomaron las temperaturas establecidas en la monografía de la FEUM de cada materia prima.

5.2.3. Descripción microscópica

La prueba de descripción microscópica fue realizada de acuerdo con el MGA-FH 0040 establecido en la Extrafarmacopea Herbolaria. Se tomó una pequeña muestra de polvo de cúrcuma y se examinó al microscopio utilizando una solución de hipoclorito de sodio al 6%, anotando las características diagnósticas que mostró el polvo.

5.3. Caracterización reológica de materias primas

5.3.1. Densidad aparente y compactada

Las pruebas de densidad aparente y densidad compactada fueron realizadas de acuerdo con el MGA 1032 establecido en la FEUM, por el método I, en el cual se efectúa la medición en una probeta graduada. En una probeta de vidrio graduada, seca, de 100 mL, se introdujeron sin compactar, 20 g de la muestra de prueba (M), previamente pesada. Se niveló cuidadosamente el polvo, sin compactarlo, y se tomó la lectura del volumen aparente sin asentar (V_o), la densidad aparente se calculó en g/mL, utilizando la fórmula 1:

$$\text{Densidad aparente} = \frac{M}{V_o} \quad (1)$$

Para calcular la densidad compactada, se utilizó la misma muestra empleada en la determinación de densidad aparente, sin retirarla de la probeta. Se cubrió la boca de la probeta antes de realizar la prueba. Se levantó la probeta a una altura de 10 ± 5 cm y se impactó 250 veces sobre una superficie plana y suave, a ritmo constante. Se tomó la lectura del volumen final asentado (V_f), y se calculó la densidad compactada en g/mL, utilizando la fórmula 2:

$$\text{Densidad compactada} = \frac{M}{V_f} \quad (2)$$

5.3.2. Medidas de la compresibilidad de un polvo

Se determinó el índice de Carr y el índice de Hausner con los datos previamente obtenidos en las pruebas de densidad aparente y compactada. Se calculó el índice de compresibilidad y el índice de Hausner con las fórmulas 3 y 4:

$$\text{Índice de Carr} = 100 \frac{(V_o - V_f)}{V_o} \quad (3)$$

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{V_o}{V_f} \quad (4)$$

Posteriormente se compararon los resultados con la tabla 4, establecida en la FEUM:

Tabla 4. Índice de compresibilidad e índice de Hausner

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

5.3.3. Velocidad de flujo y ángulo de reposo

Se efectuó la prueba de velocidad de flujo simultáneamente a la prueba de ángulo de reposo, de acuerdo con el MGA 1061 de la FEUM. Se tomó el tiempo (t) con un cronómetro desde que se destapó la parte inferior del embudo hasta que salieron las últimas partículas de polvo. La prueba fue efectuada por triplicado, se calculó la velocidad de flujo (Vf) en g/s con la fórmula 5:

$$\text{Velocidad de flujo} = \frac{P}{t} \quad (5)$$

Para la prueba de ángulo de reposo, se introdujo sin compactar en un embudo seco, cuyo orificio inferior fue bloqueado por un medio adecuado, una muestra de 50 g de polvo (P). Se destapó el embudo por la parte inferior, permitiendo que fluyera toda la muestra a una superficie de fondo plano. Se efectuó la prueba por triplicado, se midió la altura (h) del lecho de polvos sobre la superficie y el diámetro (D) de la base del cono del lecho de polvos. Se calculó el ángulo de reposo en grados (°) con la fórmula 6:

$$\text{Ángulo de reposo} = \tan^{-1}(2h)/D \quad (6)$$

Posteriormente se compararon los resultados con la tabla 5, establecida en la FEUM:

Tabla 5. Ángulo de reposo y su 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. Diseño de experimento

Para el desarrollo de las tabletas se utilizó un diseño experimental Taguchi, en el cual se realizaron 4 propuestas de formulaciones de tabletas de glibenclamida con cúrcuma con 3 factores variables a 2 niveles, como se muestra en la tabla 6. En dichas formulaciones se utilizaron valores constantes de 10 mg de glibenclamida, 500 mg de cúrcuma, 110 mg de PVP y 20 mg de estearato de magnesio.

- Factor A: cantidad de HPMC
- Factor B: cantidad de Compritol
- Factor C: cantidad de Bicarbonato de sodio

Tabla 6. Diseño experimental Taguchi

Matriz	Factores		
	A	B	C
Experimento			
1	150 mg	150 mg	100 mg

2	250 mg	150 mg	150 mg
3	150 mg	250 mg	150 mg
4	250 mg	250 mg	100 mg

La tabla 7 representa la cantidad exacta de cada materia prima para una tableta de 10 mg de glibenclamida y 500 mg de cúrcuma.

Tabla 7. Contenido para una tableta de glibenclamida y cúrcuma para cada formulación

Materia prima	Formulación 1 (mg)	Formulación 2 (mg)	Formulación 3 (mg)	Formulación 4 (mg)
Glibenclamida	10	10	10	10
Cúrcuma	500	500	500	500
HPMC	150	250	150	250
Compritol	150	150	250	250
Bicarbonato de sodio	100	150	150	100
PVP	110	110	110	110
Estearato de magnesio	20	20	20	20
Total	1040	1190	1190	1240

5.5. Granulación por vía húmeda

Se empleó el método de granulación por vía húmeda para la elaboración de las tabletas de glibenclamida y cúrcuma. En la tabla 8 se detalla la cantidad final de cada materia prima que se pesó para producir lotes de 150 g de cada formulación.

Tabla 8. Contenido para lotes de 150 g de cada formulación.

Materia prima	Formulación 1 (g)	Formulación 2 (g)	Formulación 3 (g)	Formulación 4 (g)
Glibenclamida	1.44	1.26	1.26	1.21
Cúrcuma	72.12	63.03	63.03	60.48
HPMC	21.63	31.51	18.91	30.24

Compritol	21.63	18.91	31.51	30.24
Bicarbonato de sodio	14.42	18.91	18.91	12.10
PVP	15.87	13.87	13.87	13.31
Estearato de magnesio	2.88	2.52	2.52	2.42
Total	150	150	150	150

Se tamizó la materia prima en una malla #50, esto con el fin de homogenizar el tamaño de las partículas, a continuación, se transfirió a un mezclador de pantalón, a excepción del PVP y el estearato de magnesio, y se hizo funcionar a 50 rpm por 10 minutos, transcurrido este tiempo, se descargó el mezclador y se almacenó la mezcla. Una vez mezclado, se humedeció el producto con una mezcla de agua:etanol (60:40) junto con el PVP por medio de un aspersor; tras la humectación, se tamizó en húmedo el granulado obtenido en una malla #20, seguido de esto, se colocó el producto en una charola y se extendió cuidadosamente para introducirla al horno a 60°C para la evaporación del disolvente. Finalmente, se tamizó en seco los gránulos y se almacenaron para su posterior caracterización reológica. Una vez caracterizados, se tamizó el estearato de magnesio en una malla #50 y se realizó un último mezclado. En el diagrama 1 se muestra el proceso general de la granulación húmeda.

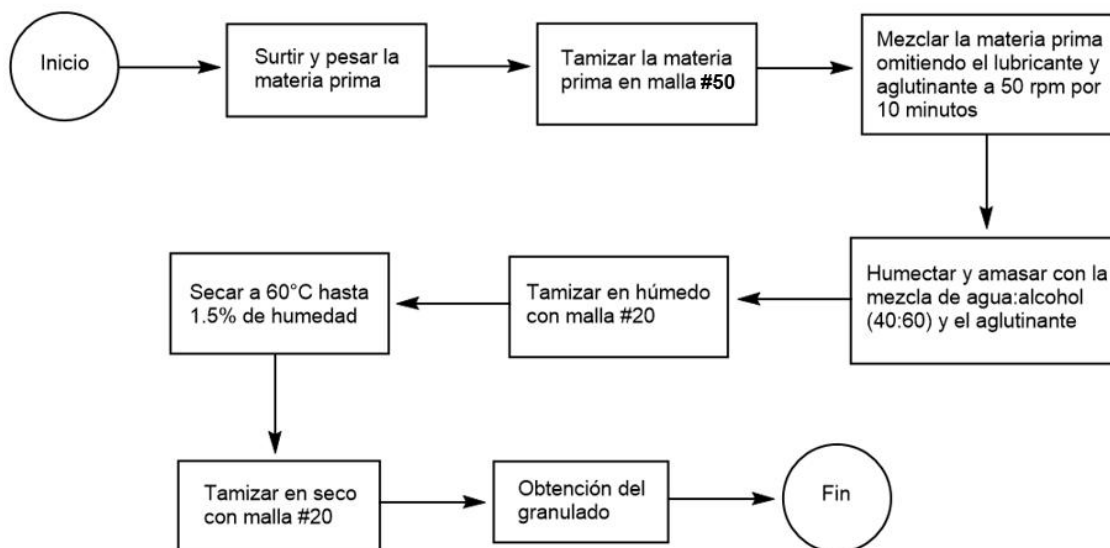


Figura 1. Diagrama del proceso general de la granulación vía húmeda

5.6. Caracterización reológica de granulados

Se realizaron las pruebas reológicas (densidad aparente, densidad compactada, índice de Carr, índice de Hausner, velocidad de flujo y ángulo de reposo) previamente mencionadas, además de la prueba de humedad relativa, a cada uno de los granulados obtenidos, esto con la finalidad de comprobar si reunían las características adecuadas para continuar con el proceso de compresión.

5.6.1. Humedad relativa (HR)

La humedad relativa fue determinada por el método gravimétrico, utilizando una balanza gravimétrica. La prueba tuvo una duración de 10 minutos, el resultado final fue proporcionado por la misma balanza. El intervalo adecuado de humedad es del 1-2%.

5.7. Tableteado

Se procedió a colocar el lote completo de 150 g en la tableteadora. A continuación, se ajustó a una dureza y masa específica dependiendo de la formulación empleada. Por último, se retiraron las tabletas con ayuda de un tamiz y se retiró el exceso del polvo. Se llevaron a cabo los pasos anteriores para cada uno de los lotes.

5.8. Pruebas de calidad en tabletas

5.8.1. Peso promedio

Se seleccionaron 20 tabletas aleatoriamente y se pesaron individualmente en una balanza analítica. Se calculó su peso promedio, desviación estándar y coeficiente de variación.

5.8.2. Variación de peso

Se determinó pesando individualmente 20 tabletas de cada lote con la ayuda de una balanza analítica. Se calculó promedio, desviación estándar y coeficiente de variación.

5.8.3. Tamaño

Se seleccionaron 10 tabletas aleatoriamente de cada lote y se tomaron las medidas con un vernier. Se calculó promedio, desviación estándar y coeficiente de variación.

5.8.4. Friabilidad

La prueba se realizó de acuerdo con el MGA 1041, establecido en la FEUM. Se pesaron con exactitud 10 tabletas y se determinó su peso promedio (P_i). Se colocaron en el interior del friabilizador, y se hizo funcionar a 25 rpm por 4 minutos. Transcurrido este tiempo, se retiraron las tabletas, se retiró el polvo de la superficie de estas y se pesaron nuevamente en la balanza analítica (P_t). Se determinó el porcentaje de friabilidad como pérdida de peso con la fórmula 10:

$$\text{Friabilidad} = \frac{P_i - P_t}{P_i} (100) \quad (7)$$

Donde:

P_i =peso total de las unidades antes de la prueba

P_t =peso total de las unidades después de la prueba

5.8.5. Dureza

Se seleccionaron 10 tabletas para la determinación de su dureza, se colocó cada comprimido de forma diametral entre las dos platinas y se aumentó la presión de forma continua hasta que se produjera la ruptura. Se expresó el resultado como el valor promedio. Se registró el valor máximo y el valor mínimo de las fuerzas medidas en kilopondio (Kp).

5.9. Evaluación de flotación de las tabletas

5.9.1. Tiempo de flotación

Se colocaron individualmente 3 tabletas en vasos de precipitado conteniendo 100 mL de fluido gástrico simulado (buffer de pH 1.2) a una temperatura de 37 ± 0.5 °C. Se tomó el tiempo que tardó el comprimido en flotar desde el fondo del vaso hasta la superficie (tiempo de latencia). Para obtener el tiempo total de flotación se midió el tiempo total en el que la tableta se mantuvo en flotación.

5.10. Curvas de calibración

Se procedió a preparar cuatro curvas de calibración, dos a partir de cúrcuma, con un buffer pH 1.2 y buffer de fosfatos pH 9.5, y dos a partir de glibenclamida, con un buffer pH 1.2 y buffer de fosfatos pH 9.5, cada una por triplicado.

5.10.1. Curva de calibración de cúrcuma en Buffer de fosfatos pH 9.5

Consta de 7 puntos de concentración, los cuales son 10, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 µg/mL del principio activo. Para preparar el stock se procedió a pesar 30 mg de cúrcuma y se colocaron en un matraz volumétrico de 100 mL, el cual se aforó con metanol y se sonicó durante 25 minutos. Esta solución tenía una concentración de 300 µg/mL. Posteriormente se transfirió a un vaso de precipitado y se esperó a que se asentaran las partículas. A partir de esta solución de referencia se prepararon las diluciones correspondientes, para esto se tomaron alícuotas de 0.3, 1, 2, 3, 4, 5 y 6 mL, las cuales se colocaron individualmente en matraces volumétricos de 10 mL y se aforaron con buffer de fosfatos pH 9.5. Estas soluciones tenían una concentración final de 10, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 µg/mL, respectivamente. Finalmente, se procedió a leer las muestras en un espectrofotómetro UV-Vis a una longitud de onda de 425 nm.

5.10.2. Curva de calibración de cúrcuma en Buffer pH 1.2

Consta de 6 puntos de concentración, los cuales son 10, 20, 30, 50, 70 y 100 µg/mL del principio activo. Para preparar el stock se procedió a pesar 10 mg de cúrcuma y se colocaron en un matraz volumétrico de 100 mL, el cual se aforó con metanol y se sonicó durante 25 minutos. Esta solución tenía una concentración de 100 µg/mL. Posteriormente se transfirió a un vaso de precipitado y se esperó a que se asentaran las partículas. A partir de esta solución de referencia se prepararon las diluciones

correspondientes, para esto se tomaron alícuotas de 1, 2, 3, 5 y 7 mL, las cuales se colocaron individualmente en matraces volumétricos de 10 mL y se aforaron con buffer de pH 1.2. Estas soluciones tenían una concentración final de 10, 20, 30, 50 y 70 µg/mL, respectivamente; para la concentración de 100 µg/mL se tomó la muestra directamente de la solución stock. Finalmente, se procedió a leer las muestras en un espectrofotómetro UV-Vis a una longitud de onda de 425 nm.

5.10.3. Curva de calibración de glibenclamida en Buffer de fosfatos pH 9.5

Consta de 7 puntos de concentración, los cuales son 2, 4, 6, 8, 10, 20 y 30 µg/mL del principio activo. Para preparar el stock se procedió a pesar 5 mg de glibenclamida y se colocaron en un matraz volumétrico de 50 mL, el cual se aforó con metanol y se sonicó durante 15 minutos. Se tomó 1 mL de esta solución y se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL. Esta solución tenía una concentración de 100 µg/mL. Posteriormente se transfirió a un vaso de precipitado y se esperó a que se asentaran las partículas. A partir de esta solución de referencia se prepararon las diluciones correspondientes, para esto se tomaron alícuotas de 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1, 2 y 3 mL, las cuales se colocaron individualmente en matraces volumétricos de 10 mL y se aforaron con buffer de fosfatos pH 9.5. Estas soluciones tenían una concentración final de 2, 4, 6, 8, 10, 20 y 30 µg/mL. Finalmente, se procedió a leer las muestras en un espectrofotómetro UV-Vis a una longitud de onda de 230 nm.

5.10.4. Curva de calibración de glibenclamida en Buffer pH 1.2

Consta de 6 puntos de concentración, los cuales son 2, 4, 6, 8, 10 y 20 µg/mL del principio activo. Para preparar el stock se procedió a pesar 5 mg de glibenclamida y se colocaron en un matraz volumétrico de 50 mL, el cual se aforó con metanol y se sonicó durante 15 minutos. Se tomó 1 mL de esta solución y se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL. Esta solución tenía una concentración de 100 µg/mL. Posteriormente se transfirió a un vaso de precipitado y se esperó a que se asentaran las partículas. A partir de esta solución de referencia se prepararon las diluciones correspondientes, para esto se tomaron alícuotas de 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1 y 2 mL, las cuales se colocaron individualmente en matraces volumétricos de 10 mL y se aforaron con buffer de pH 1.2. Estas soluciones

tenían una concentración final de 2, 4, 6, 8, 10 y 20 µg/mL. Finalmente, se procedió a leer las muestras en un espectrofotómetro UV-Vis a una longitud de onda de 230 nm.

6. Resultados y discusión de resultados

6.1. Ensayos de identidad

La tabla 9 muestra los resultados obtenidos en los ensayos de identidad realizados a la glibenclamida, HPMC, Compritol y cúrcuma. Todas las materias primas empleadas en esta investigación cumplen con las especificaciones de solubilidad establecidas en sus respectivas monografías. Este resultado sugiere un alto nivel de pureza tanto en los excipientes como en los principios activos, ya que el cumplimiento de dichos estándares indica la ausencia de compuestos externos que puedan interferir con la solubilidad completa de cada sustancia.

Tabla 9. Resultados de las pruebas de identidad de materias primas

Glibenclamida		
Ensayo de identidad	Resultado	Criterio
Solubilidad	Ligeramente soluble en cloroformo. Poco soluble en metanol. Casi insoluble en agua	Aceptable
Temperatura de fusión	172°C	Aceptable
HPMC		
Solubilidad	Casi insoluble en etanol, cloroformo y éter dietílico	Aceptable
Compritol		
Temperatura de fusión	75°C	Aceptable
Cúrcuma		
Descripción microscópica	Fragmentos de parénquima con células secretadoras con gotas de aceite color café	Aceptable

amarillento. Fragmentos de epidermis, con células de paredes gruesas e irregulares y cicatrices de tricomas.

La prueba de temperatura de fusión confirma la pureza de las sustancias empleadas, dado que los valores coinciden con lo especificado en sus respectivas monografías. Para la prueba de solubilidad, de igual manera todas las muestras cumplen con lo especificado en la FEUM, lo que indica que sus valores son aceptables y su uso es seguro.

6.2. Pruebas reológicas de materias primas

En la tabla 10 se muestran los resultados de las pruebas de densidad aparente, densidad compactada, índice de Carr, índice de Hausner, velocidad de flujo y ángulo de reposo, de los principios activos y excipientes presentes en las formulaciones. Los procedimientos fueron realizados por triplicado. La prueba proporciona información sobre el comportamiento de los API's y su influencia en la formulación. La cúrcuma presenta una excelente capacidad de flujo (24.98), mientras la glibenclamida cuenta con una capacidad de flujo buena (32.40), esto tomando como referencia la prueba de ángulo de reposo al comparar los resultados con el criterio de aceptación establecido en la FEUM.

Tabla 10. Resultados de pruebas reológicas de materias primas

Materia prima	Densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)	Índice de Carr	Índice de Hausner	Velocidad de flujo (g/s)	Ángulo de reposo (°)
Glibencl mida	0.68	0.75	10.22 Excelentes	1.11 Excelentes	10.06	32.40 Buena
Cúrcuma	0.46	0.57	19.3 Aceptables	1.20 Aceptables	12.49	24.98 Excelente

HPMC	0.35	0.45	21.78	1.27	10.14	32.17
			Aceptables	Aceptables		Buena
Compritol	0.40	0.53	25.32	1.33	7.93	34.25
			Aceptables	Aceptables		Buena

De acuerdo con los resultados presentados en la tabla 9, se observa que la glibenclamida posee una excelente compresibilidad y fluidez, según el índice de Carr y el índice de Hausner. El segundo principio activo, la cúrcuma, posee una compresibilidad y fluidez aceptable con una capacidad de flujo excelente, de acuerdo con su ángulo de reposo. En el caso del HPMC y el Compritol, presentan una compresibilidad y fluidez aceptable, y una capacidad de flujo buena, debido a que la mayoría de las materias primas presentan poca fluidez, se recomienda realizar una granulación por vía húmeda con el fin de mejorar el tamaño de partícula, densidad y flujo, y con esto, las propiedades de flujo de estas.

6.3. Pruebas reológicas de granulados

En la tabla 11 se presentan los resultados de las pruebas reológicas de los granulados de cada formulación, observándose que todos los granulados elaborados presentan propiedades de compresibilidad y flujo buenas y una capacidad de flujo excelente, con excepción del lote de la formulación 1, el cual presenta propiedades de compresibilidad y flujo de buenas a aceptables, esto puede deberse al mayor contenido de PVP, en comparación con las demás formulaciones.

Tabla 11. Resultados de pruebas reológicas de granulados

No. Form.	No. Rep.	Densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)	Índice de Carr	Índice de Hausner	Velocidad de flujo (g/s)	Ángulo de reposo (°)
1	1	0.408	0.487	16.33	1.19	14.28	17.52
	2	0.40	0.487	17.99	1.21	14.28	18.43
	3	0.408	0.487	16.33	1.19	13.33	16.10

	\bar{X}	0.405	0.487	16.89	1.20	13.96	17.35
				Buenas	Aceptabl es		Excelent e
2	1	0.416	0.487	14.59	1.17	13.33	17.52
	2	0.416	0.5	16.68	1.20	14.28	16.42
	3	0.425	0.5	16.68	1.17	15.38	16.69
	\bar{X}	0.419	0.495	15.98	1.18	14.33	16.88
				Buenas	Buenas		Excelent e
3	1	0.40	0.465	13.99	1.16	11.11	20.69
	2	0.40	0.465	13.99	1.16	15.38	21.80
	3	0.408	0.476	14.28	1.16	15.38	20.69
	\bar{X}	0.402	0.468	14.09	1.16	13.96	21.06
				Buenas	Buenas		Excelent e
4	1	0.338	0.40	15.27	1.18	14.28	20.75
	2	0.350	0.408	14.04	1.16	13.33	22.83
	3	0.344	0.40	13.80	1.16	12.5	22.83
	\bar{X}	0.344	0.402	14.37	1.16	13.37	22.13
				Buenas	Buenas		Excelent e

6.4. Contenido de humedad

La tabla 12 muestra el porcentaje de humedad final de cada uno de los lotes de los granulados. Se observa que los porcentajes de humedad están dentro de los valores ideales establecidos para los diseños, lo que indica que el factor de humedad no presentará inconvenientes durante los procesos de tableteado.

Tabla 12. Resultados de contenido de humedad de granulados

Formulación	Humedad (%)
1	1.8
2	1.9

3	1.8
4	1.8

Nota: Humedad ideal de 1-2%

6.5. Curvas de calibración

6.5.1. Curva de calibración de cúrcuma en Buffer de fosfatos pH 9.5

La figura 1 representa la curva de calibración que se utiliza para la evaluación del perfil de disolución de las tabletas producidas en un medio básico, la cual se construyó con los datos presentados en la tabla 13.

Tabla 13. Resultados de la curva de calibración de cúrcuma en Buffer pH 9.5

Concentración (µg/mL)	Absorbancia 1	Absorbancia 2	Absorbancia 3	Absorbancia promedio
10	0.041	0.042	0.045	0.043
30	0.152	0.162	0.151	0.155
60	0.302	0.320	0.318	0.313
90	0.488	0.446	0.458	0.464
120	0.666	0.634	0.636	0.645
150	0.838	0.822	0.823	0.828
180	0.997	0.981	0.983	0.987

Dentro de la figura 1 se puede observar que la curva de calibración de la cúrcuma en Buffer de fosfatos pH 9.5 presenta una linealidad de 0.9992 que se considera aceptable de acuerdo con la guía de validación de métodos analíticos, en la cual se establece que el valor debe ser ≥ 0.98 , por lo tanto, la curva de calibración es lineal y confiable para la determinación de cúrcuma en tabletas.

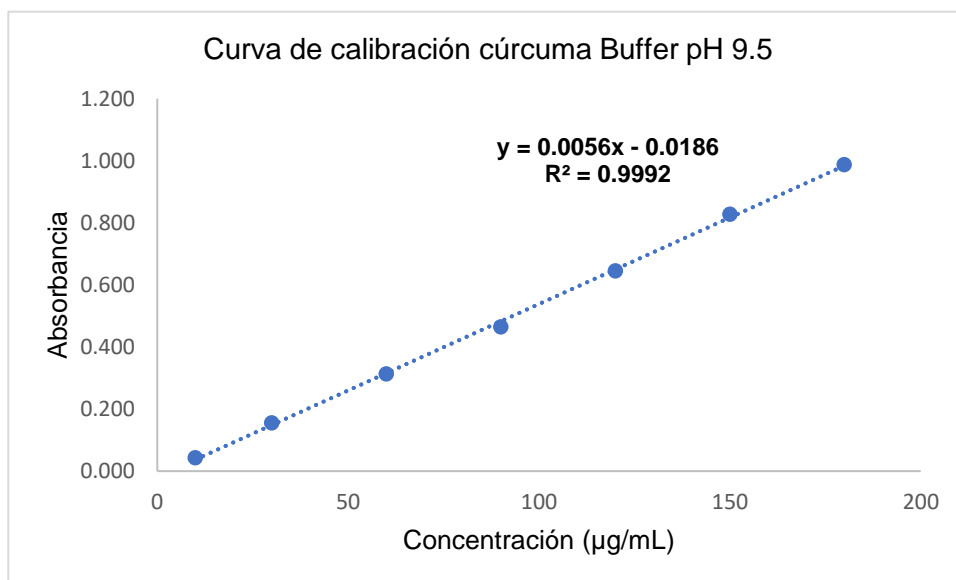


Figura 2. Curva de calibración de cúrcuma en Buffer de fosfatos pH 9.5

6.5.2. Curva de calibración de cúrcuma en Buffer pH 1.2

La figura 2 representa la curva de calibración que se utiliza para la evaluación del perfil de disolución de las tabletas producidas en un medio ácido, la cual se construyó con los datos presentados en la tabla 14.

Tabla 14. Resultados de la curva de calibración de cúrcuma en Buffer pH 1.2

Concentración (µg/mL)	Absorbancia 1	Absorbancia 2	Absorbancia 3	Absorbancia promedio
10	0.057	0.053	0.057	0.056
20	0.131	0.127	0.124	0.127
30	0.215	0.207	0.211	0.211
50	0.401	0.4	0.413	0.405
70	0.611	0.604	0.620	0.612
100	0.895	0.894	0.905	0.898

Dentro de la figura 2 se puede observar que la curva de calibración de la cúrcuma en Buffer pH 1.2 presenta una linealidad de 0.9984, la cual se considera aceptable de acuerdo con la guía de validación de métodos analíticos, en la cual se establece que el valor debe ser ≥ 0.98 , por lo tanto, la curva de calibración es lineal y confiable para la determinación de cúrcuma en tabletas.

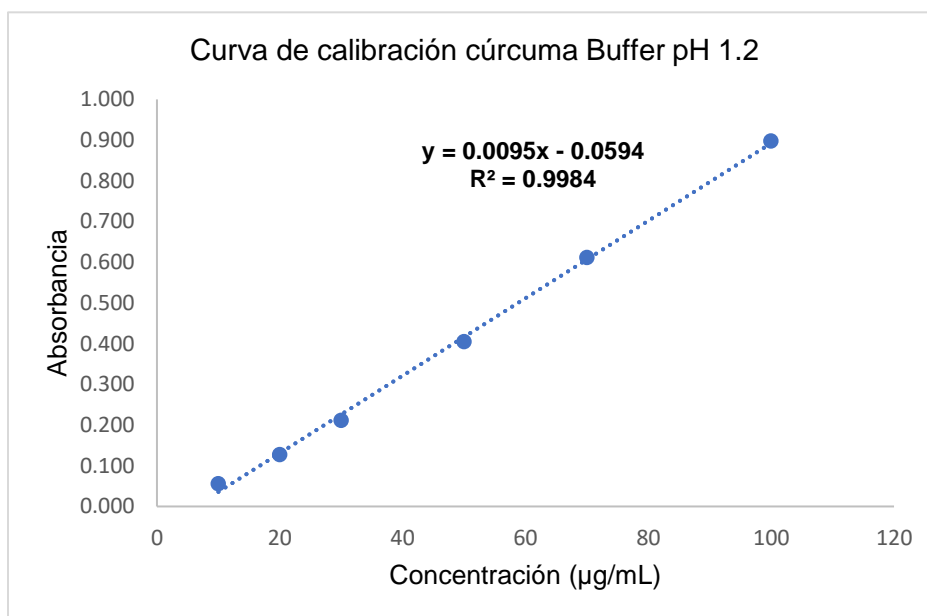


Figura 3. Curva de calibración de cúrcuma en Buffer pH 1.2

6.5.3. Curva de calibración de glibenclamida en Buffer de fosfatos pH 9.5

La figura 3 representa la curva de calibración que se utiliza para la evaluación del perfil de disolución de las tabletas producidas en medio básico, la cual se construyó con los datos presentados en la tabla 15.

Tabla 15. Resultados de la curva de calibración de glibenclamida en Buffer pH 9.5

Concentración (µg/mL)	Absorbancia 1	Absorbancia 2	Absorbancia 3	Absorbancia promedio
2	0.117	0.114	0.111	0.114
4	0.203	0.187	0.193	0.194
6	0.293	0.268	0.290	0.284
8	0.397	0.369	0.371	0.379

10	0.501	0.458	0.467	0.475
20	0.965	0.910	0.923	0.933
30	1.363	1.320	1.365	1.349

La figura 3 muestra que la curva de calibración de la glibenclamida en Buffer de fosfatos pH 9.5 presenta un coeficiente de linealidad de 0.9995, lo cual es considerado adecuado según la guía de validación de métodos analíticos, que establece un valor mínimo de ≥ 0.98 . Por lo tanto, se concluye que la curva de calibración es lineal y confiable para la cuantificación de glibenclamida en tabletas.

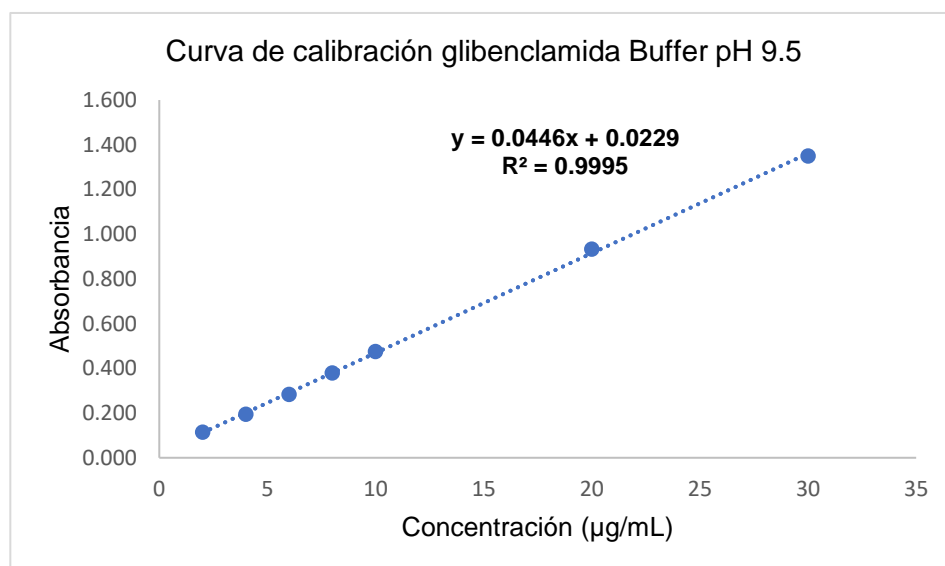


Figura 4. Curva de calibración de glibenclamida en Buffer de fosfatos pH 9.5

6.5.4. Curva de calibración de glibenclamida en Buffer pH 1.2

En la figura 4 se representa la curva de calibración que se utiliza para la evaluación del perfil de disolución de las tabletas producidas en medio ácido, la cual se construyó con los datos presentados en la tabla 16.

Tabla 16. Resultados de la curva de calibración de glibenclamida en Buffer pH 1.2

Concentración (µg/mL)	Absorbancia 1	Absorbancia 2	Absorbancia 3	Absorbancia promedio
--------------------------	------------------	------------------	------------------	-------------------------

2	0.303	0.282	0.316	0.300
4	0.380	0.371	0.394	0.382
6	0.476	0.462	0.481	0.473
8	0.558	0.551	0.562	0.557
10	0.662	0.663	0.673	0.666
20	1.123	1.221	1.138	1.161

En la figura 4 se observa que la curva de calibración de glibenclamida en Buffer pH 1.2 tiene un coeficiente de linealidad de 0.9987, considerado aceptable conforme a la guía de validación de métodos analíticos, que requiere un valor mínimo de ≥ 0.98 . Esto permite concluir que la curva de calibración es lineal y confiable para determinar la cantidad de glibenclamida en tabletas.

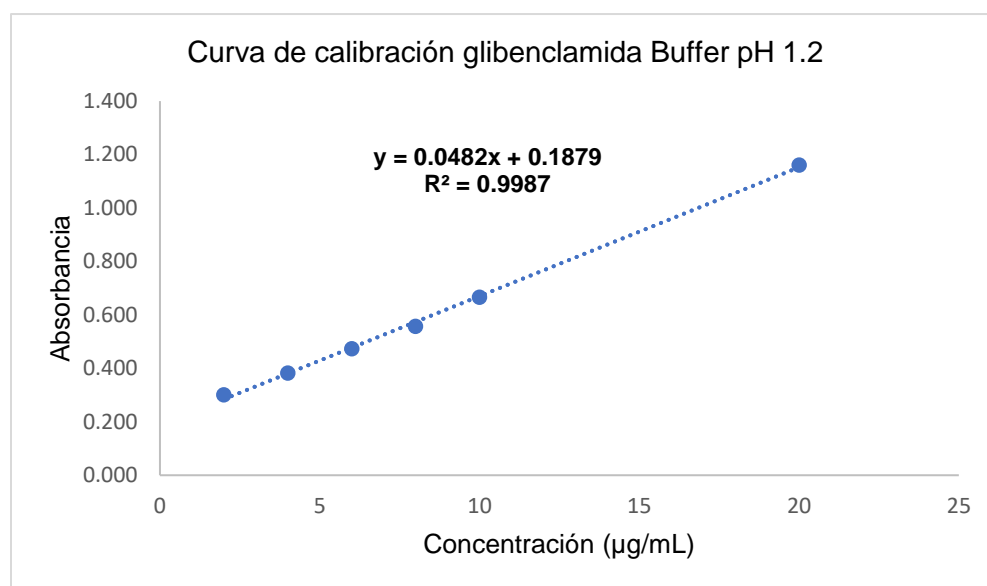


Figura 5. Curva de calibración de glibenclamida en Buffer pH 1.2

6.6. Pruebas de calidad en tabletas

En la tabla 17 se presentan los resultados de la prueba de peso promedio y variación de peso de tabletas de la formulación 1. Como se observa en la tabla, la formulación presenta un peso promedio 1.0816 g, lo cual es cercano al peso teórico establecido de 1.04 g, por otro lado, cumple con los criterios de aceptación establecidos en la FEUM

para la variación de peso, esta señala que la diferencia porcentual debe ser no mayor a 5% para tabletas con peso promedio de más de 324 miligramos.

Tabla 17. Resultados de peso promedio y variación de masa de la formulación 1

No.	Peso tableta (g)	No.	Peso tableta (g)	Variación de peso (%)
1	1.0753	11	1.0931	3.9961
2	1.0876	12	1.0703	
3	1.0784	13	1.0827	
4	1.0922	14	1.0870	
5	1.0480	15	1.0829	
6	1.0916	16	1.0754	
7	1.0853	17	1.0941	
8	1.0802	18	1.0622	
9	1.0711	19	1.0991	
10	1.0880	20	1.0868	
		\bar{X}	1.0816	
		DS	0.0121	
		%CV	1.1205	

DS=Desviación estándar

CV=Coeficiente de variación

En la tabla 18 se muestran los resultados de las pruebas de dimensiones, dureza y friabilidad de la formulación 1. De acuerdo con los resultados de la prueba de dureza, la formulación se encuentra dentro de las especificaciones deseadas (≥ 9 Kp), con una dureza promedio de 10.42 Kp, por lo que se determina que esta es aprobada para realizar la prueba de disolución. Para la prueba de friabilidad, la formulación cumple con el criterio de aceptación establecido en la FEUM, al presentar un porcentaje de peso perdido no mayor al 1%, por lo que se establece que las tabletas de dicha formulación presentan una buena resistencia a la abrasión o al desgaste causado por la manipulación o

transportación del producto. Por otro lado, para la prueba de dimensiones (diámetro y espesor) la formulación presenta un coeficiente de variación no mayor a 1%, lo cual indica que cumple con las especificaciones establecidas en la FEUM.

Tabla 18. Resultados de pruebas de calidad de la formulación 1

No.	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Dureza (Kp)	Friabilidad (%)
1	20.2438	5.0546	10.12	0.5728
2	20.2184	5.0038	10.56	
3	20.2438	5.0292	10.18	
4	20.3708	5.08	10.49	
5	20.3708	5.1562	10.37	
6	20.2184	5.0292	10.50	
7	20.2438	5.0546	10.31	
8	20.193	5.08	10.82	
9	20.193	5.0292	10.72	
10	20.2184	5.0292	10.15	
\bar{X}	20.2514	5.0546	10.42	
DS	0.0656	0.0432	0.2394	
%CV	0.3241	0.8541	2.2978	

La tabla 19 muestra los resultados del peso promedio y variación de peso para las tabletas de la formulación 2. Según los datos presentados, la formulación tiene un peso promedio de 1.2088 g, valor que se encuentra cercano al peso teórico establecido de 1.19 g. Además, cumple con los criterios de aceptación definidos por la FEUM, que señalan que la variación de peso porcentual no debe superar el 5%.

Tabla 19. Resultados de peso promedio y variación de peso de la formulación 2

No.	Peso tableta (g)	No.	Peso tableta (g)	Variación de peso (%)
1	1.2120	11	1.2129	1.5798

2	1.2060	12	1.2130
3	1.2115	13	1.2073
4	1.2107	14	1.2115
5	1.2069	15	1.1985
6	1.2060	16	1.2112
7	1.2055	17	1.2059
8	1.2051	18	1.2094
9	1.2068	19	1.2159
10	1.2209	20	1.1990
		\bar{X}	1.2088
		DS	0.0053
		%CV	0.4355

Con base a la tabla 20, la formulación muestra un promedio de dureza de 9.54 Kp, lo cual se encuentra dentro de las especificaciones requeridas (≥ 9 Kp). Esto indica que la formulación cumple con los criterios de dureza y es apta para realizar pruebas adicionales como la prueba de disolución. En cuanto a la prueba de friabilidad, el porcentaje promedio obtenido es de 0.3387%, lo que esta por debajo del límite máximo permitido del 1%, según lo establecido por la FEUM. Respecto a las dimensiones, el coeficiente de variación es de 0.1035% para el diámetro y 1.0106% para el espesor, aunque este último supera ligeramente el 1%, las dimensiones promedio son consistentes y cumplen con las especificaciones establecidas.

Tabla 20. Resultados de pruebas de calidad de la formulación 2

No.	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Dureza (Kp)	Friabilidad (%)
1	20.2184	5.461	9.96	0.3387
2	20.193	5.5372	9.65	
3	20.193	5.5626	9.09	
4	20.193	5.588	9.84	
5	20.2184	5.5372	9.39	

6	20.193	5.5372	9.71
7	20.2438	5.5372	9.58
8	20.193	5.5626	9.44
9	20.2184	5.588	9.03
10	20.2438	5.4102	9.71
\bar{X}	20.2108	5.5321	9.54
DS	0.0209	0.0559	0.3042
%CV	0.1035	1.0106	3.1890

En la tabla 21 se presentan los resultados de peso promedio y variación de peso para las tabletas de la formulación 3, donde se observa un peso promedio de 1.2027 g, el cual es cercano al peso teórico previamente establecido de 1.19 g. El coeficiente de variación es de 0.9298%, lo que nos indica una excelente uniformidad en el peso de las tabletas, además de que la variación de peso es menor a 5%, cumpliendo así con el límite establecido por la FEUM. Con esto, se determina que la formulación 3 cumple con los criterios de calidad en cuanto a la uniformidad de peso.

Tabla 21. Resultados de peso promedio y variación de peso de la formulación 3

No.	Peso tableta (g)	No.	Peso tableta (g)	Variación de peso (%)
1	1.2040	11	1.2033	1.0680
2	1.2072	12	1.1880	
3	1.2060	13	1.1912	
4	1.2144	14	1.1868	
5	1.2010	15	1.2133	
6	1.1933	16	1.2138	
7	1.1958	17	1.1827	
8	1.2203	18	1.2015	
9	1.2160	19	1.2079	
10	1.2164	20	1.1914	

\bar{X}	1.2027
DS	0.0112
%CV	0.9298

La tabla 22 muestra los resultados de las pruebas de calidad realizadas a la formulación 3, destacando el cumplimiento de los parámetros evaluados. En la prueba de dureza, la formulación presenta un promedio de 10.56 Kp, superando el mínimo requerido de ≥ 9 Kp, haciéndola apta para realizar la prueba de disolución. El porcentaje promedio de friabilidad es 0.2657%, muy por debajo del límite del 1% establecido por la FEUM, lo que indica que las tabletas tienen una excelente resistencia al desgaste o abrasión. Respecto a las dimensiones, el coeficiente de variación es de 0.2688% para el diámetro y 1.1838% para el espesor, valores que reflejan una adecuada uniformidad y cumplimiento de las especificaciones requeridas.

Tabla 22. Resultados de pruebas de calidad de la formulación 3

No.	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Dureza (Kp)	Friabilidad (%)
1	20.2438	5.5372	10.72	0.2657
2	20.1168	5.461	10.53	
3	20.1168	5.4356	10.47	
4	20.2438	5.588	10.15	
5	20.0914	5.4864	10.79	
6	20.1168	5.461	10.91	
7	20.1168	5.5372	10.10	
8	20.1422	5.4356	10.79	
9	20.1168	5.3848	10.43	
10	20.1422	5.5626	10.72	
\bar{X}	20.1447	5.4889	10.56	
DS	0.0541	0.0650	0.2759	
%CV	0.2688	1.1838	2.6127	

En la tabla 23 se presentan los resultados de peso promedio y variación de peso para las tabletas de la formulación 4. Con un peso promedio de 1.2930 g, se puede decir que es un valor cercano al peso teórico anteriormente establecido de 1.24 g, se tiene un coeficiente de variación de 1.6126%, indicando que los valores de peso son relativamente consistentes, y presenta una adecuada uniformidad dentro de los límites aceptables. Además, un porcentaje de variación de peso del 4.2725% cumple con el criterio de la FEUM, siendo menor al 5%.

Tabla 23. Resultados de peso promedio y variación de peso de la formulación 4

No.	Peso tableta (g)	No.	Peso tableta (g)	Variación de peso (%)
1	1.2649	11	1.2962	4.2725
2	1.3169	12	1.2990	
3	1.3002	13	1.2684	
4	1.2861	14	1.2263	
5	1.2867	15	1.3154	
6	1.2907	16	1.2948	
7	1.2955	17	1.3125	
8	1.3046	18	1.2948	
9	1.3108	19	1.2947	
10	1.2927	20	1.3105	
		\bar{X}	1.2930	
		DS	0.0209	
		%CV	1.6126	

La tabla 24 presenta los resultados de las pruebas de calidad realizadas a las tabletas de la formulación 4, evaluando sus dimensiones, dureza y friabilidad. El promedio del diámetro es de 20.1701 mm, con un coeficiente de variación de 0.1508%, mientras que el espesor promedio es de 6.1290 mm, con un %CV de 0.2797%. Estos valores reflejan una uniformidad dimensional, cumpliendo con los criterios establecidos. En cuanto a la dureza, el promedio es de 9.67 Kp, superando el mínimo requerido de 9 Kp, lo que indica

que las tabletas poseen la resistencia necesaria para ser sometidas a la prueba de disolución. La friabilidad promedio es de 0.2410%, valor que se encuentra ampliamente por debajo del límite máximo permitido del 1% establecido por la FEUM, lo que demuestra una alta resistencia de la formulación al desgaste. En conjunto, los resultados demuestran que las tabletas de todas las formulaciones presentadas cumplen con los estándares de calidad requeridos para peso promedio, variación de masa, dimensiones, dureza y friabilidad, asegurando la consistencia y resistencia de estas.

En la figura 6 se muestran las tabletas desarrolladas en el presente estudio, correspondientes a la formulación 1, 3 y 4, respectivamente.



Figura 6. Tabletass flotantes de glibenclamida y cúrcuma

Tabla 24. Resultados de pruebas de calidad de la formulación 4

No.	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Dureza (Kp)	Friabilidad (%)
1	20.1676	6.1214	9.76	0.2410
2	20.1422	6.1468	9.13	
3	20.1422	6.1214	9.79	
4	20.1168	6.096	9.35	
5	20.2184	6.1468	9.83	
6	20.193	6.1214	9.81	
7	20.193	6.1468	9.97	
8	20.193	6.1214	9.50	

9	20.1676	6.1214	9.62
10	20.1676	6.1468	9.98
\bar{X}	20.1701	6.1290	9.67
DS	0.0304	0.0171	0.2747
%CV	0.1508	0.2797	2.8405

6.7. Evaluación de flotación de las tabletas

6.7.1. Tiempo de flotación

En la tabla 25 se presentan los resultados de la evaluación de los parámetros de flotación de las tabletas producidas, incluyendo el tiempo de retardo de flotación (tiempo de latencia) y la duración total del periodo de flotación, ambos expresados en horas. Los resultados de esta evaluación indicaron que las formulaciones 3 y 4 tuvieron un mayor tiempo de retardo de flotación en comparación con las formulaciones 1 y 2. Esto podría estar relacionado a la cantidad de bicarbonato de sodio empleada en cada formulación, ya que este compuesto actúa como un agente generador de gas, liberando dióxido de carbono (CO₂) al reaccionar con el medio ácido, lo que facilita la flotación de las tabletas. (Nayak, Maji, & Das, 2010)

Por otro lado, todas las formulaciones presentaron un tiempo total de flotación de 24 horas, lo cual puede atribuirse a la acción del HPMC, del bicarbonato de sodio y el Compritol. Este polímero, al hidratarse en contacto con el ácido gástrico, o en este caso, con el medio ácido, forma una matriz de gel que disminuye la densidad del sistema y atrapa el CO₂ liberado por el bicarbonato de sodio, contribuyendo así a la flotabilidad sostenida de las tabletas. (Monjarrez Solís, Montes Peralta, & Quezada Oviedo, 2010) Además, el Compritol, que actúa como un agente lípido hidrofóbico, favorece la flotación al reducir la absorción de agua y retrasar la disolución de la matriz, lo que contribuye a una liberación prolongada del fármaco. (Varshosaz, Tavakoli, & Roozbahani, 2006) La combinación de estos tres excipientes permite no solo mantener la flotabilidad del sistema, sino también regular la liberación del principio activo de manera prolongada, optimizando así su eficacia terapéutica.

Al comparar estos resultados con la literatura, se observan diferencias significativas. En el estudio de Someshwar et al. (2011) sobre tabletas flotantes de tizanidina, el tiempo de latencia fue considerablemente menor, con valores entre 120 y 140 segundos (aproximadamente 2 minutos), mientras que el tiempo total de flotación de la mayoría de las formulaciones fue de 12 horas. De manera similar, en el trabajo de Whitehead et al. (1998), las tabletas diseñadas mostraron una flotación inmediata, manteniéndose en flotación durante 12 horas. Adicionalmente, el estudio de Meka et al. (2012) sobre tabletas de propanolol HCl formuladas mediante sinterización térmica reportó un tiempo de latencia reducido (81-167 s), permitiendo una flotación rápida, con una duración de hasta 15 horas, dependiendo de la temperatura y el tiempo de sinterización.

Estos datos sugieren que aunque las tabletas formuladas en este estudio presentan una flotabilidad prolongada de 24 horas, lo cual es superior a lo reportado en la literatura, el tiempo de latencia es considerablemente mayor en comparación con otros sistemas flotantes. Para mejorar este aspecto, se puede considerar aumentar la concentración de bicarbonato de sodio para acelerar la formación de CO_2 y reducir el tiempo de latencia. Otra alternativa es optimizar la proporción de polímeros, empleando mezclas de HPMC de diferentes viscosidades para acelerar la gelificación sin afectar la flotabilidad.

En las figuras 7 y 8 se presentan las cuatro formulaciones al inicio de la prueba de tiempo de flotación, mientras que en las figuras 9 y 10 se muestran después de 24 horas de iniciada la prueba.



Figura 7. Proceso de flotación de la formulación 1 y 2 al inicio de la prueba

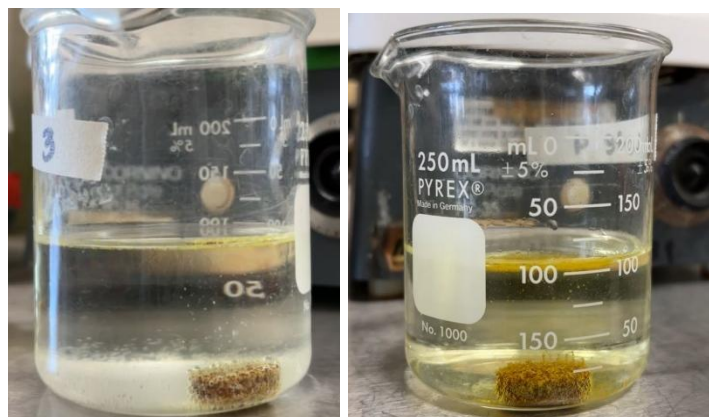


Figura 8. Proceso de flotación de la formulación 3 y 4 al inicio de la prueba

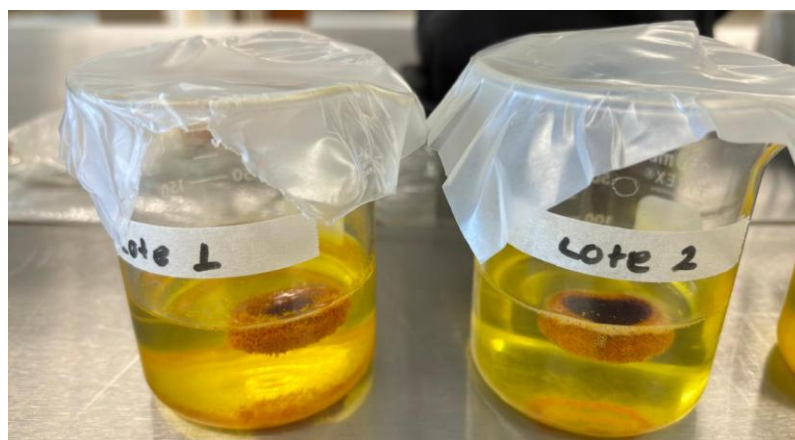


Figura 9. Proceso de flotación de la formulación 1 y 2 a las 24 h

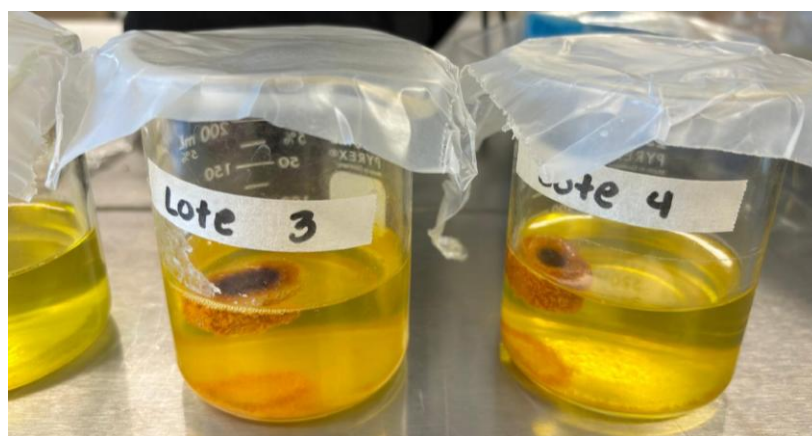


Figura 10. Proceso de flotación de la formulación 3 y 4 a las 24 h

Tabla 25. Resultados de la evaluación de flotación de los comprimidos

Formulación	Tiempo de latencia	Tiempo total de flotación
1	0.53 h	24 h
2	0.73 h	24 h
3	2.12 h	24 h
4	1.7 h	24 h

Como perspectiva futura de este trabajo, se plantea la evaluación de la liberación *in vitro* del principio activo a través de estudios de disolución de las tabletas formuladas. Este análisis permitirá caracterizar el perfil de liberación del fármaco, determinando si la formulación desarrollada cumple con los criterios de liberación prolongada y gastroretención deseados. Asimismo, se espera correlacionar los parámetros de flotación con la cinética de disolución, identificando el impacto de los excipientes utilizados en la modulación del tiempo de liberación del fármaco.

7. Conclusiones

Se realizaron las pruebas reológicas a las materias primas utilizadas en la fabricación de las tabletas flotantes, obteniendo valores adecuados de índice de Carr, Hausner y ángulo de reposo, lo que aseguró un flujo uniforme y una compresibilidad óptima para el proceso de tableteado.

A través del diseño de experimentos, se desarrollaron diversas formulaciones optimizando la proporción de excipientes, específicamente e HPMC, Compritol y bicarbonato de sodio, con el objetivo de mejorar la flotabilidad y garantizar una liberación prolongada del fármaco.

La fabricación mediante granulación húmeda permitió obtener tabletas con estructura homogénea, buena resistencia mecánica y flotabilidad sostenida, lo que favorece su permanencia en el medio gástrico para una liberación controlada.

Finalmente, las tabletas fueron sometidas a pruebas de control de calidad establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, asegurando que cumplieran con los estándares en cuanto a peso, friabilidad, dureza y flotabilidad. Entre las 4

formulaciones evaluadas, la formulación 3 destacó por su equilibrio óptimo en todos los parámetros de calidad, mostrando mayor estabilidad mecánica y un tiempo total de flotación de 24 horas, lo que la posiciona como la mejor alternativa para futuras aplicaciones terapéuticas en el desarrollo de sistemas de liberación prolongada.

8. Referencias

- Almulathanon, A., Mohammad, J., & Haitham Fathi, F. (2021). Comparative effects of metformin and glibenclamide on the redox balance in type 2 diabetic patients. *Pharmacia*.
- Choi, S., & HO, C. (2018). Antioxidant properties of drugs used in Type 2 diabetes management: could they contribute to, confound or conceal effects of antioxidant therapy? *Taylor & Francis*.
- D'andurain Díaz, J., & López Valenzuela, V. (2022). *Efecto del consumo de curcumina sobre la inflamación y estrés oxidativo en pacientes con hemodiálisis*. Chile: Universidad Finis Terrae.
- da Silva Tenorio, J., dos Santos, L., & Pinheiro Fidelix, M. (2023). Utilização da cúrcuma como tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2: revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development*, 13992-14011.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2013). *Guía para la redacción de monografías de la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- García González, C., Campoverde Cortez, J., & Jaramillo Jaramillo, C. (2015). *Control de Calidad de los Medicamentos*. Universidad Técnica de Machala.
- García Rodríguez, M., Hernández Cortés, L., & Arenas Huertero, F. (2022). Catequinas del té verde: efectos antigenotóxicos y genotóxicos. Revisión sistemática. *Revista de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición*.
- Gómez Ayala, A.-E. (2007). Manipulación de especialidades farmacéuticas. *Farmacia profesional*.
- González, F., Soza Rios, J., & Estrada, E. (2009). *Elaboración y caracterización de un sistema flotante de enalapril utilizando el diseño experimental para su optimización*. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.
- González Ruíz, J. (2006). *Análisis de diferentes procesos de manufactura de tabletas de CX-25*. Universidad Nacional Autónoma de México.

- Hodaei , H., Adibian, M., Nikpayam, O., Hedayati, M., & Sohrab, G. (2019). The efect of curcumin supplementation on anthropometric indices, insulin resistance and oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind clinical trial. *Diabetology & Metabolic Syndrome*.
- Jiménez Martínez, I. (2007). *Tabletas flotantes de captopril de liberación controlada* . Universidad Autónoma Metropolitana.
- Lozano, J. (2006). Diabetes mellitus: tipos, autocontrol, alimentación y tratamiento. *Offarm*.
- Matthew Méndez, A., Penieres Carrillo, J., & Ortega Jiménez , F. (2023). *Solubilidad* . Universidad Nacional Autónoma de México.
- Meka, V., Songa, A., Nali, S., Battu, J., Kukati, L., & Murthy Kolapalli, V. (2012). Thermal sintering: a novel technique in the design of gastroretentive floating tablets of propranolol HCl and its evaluation. *Investigación Clínica*, 223-236.
- Monjarrez Solís , L., Montes Peralta , R., & Quezada Oviedo, E. (2010). *Formulación y Optimización de Sistemas Flotantes de Metronidazol, mediante el Diseño de Experimentos*. León: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.
- Nayak, A., Maji, R., & Das, B. (2010). Gastroretentive drug delivery systems: a review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* .
- Ortega Almanza, L., Quirino Barreda, C., Noguez Méndez , N., & Salazar García, A. (2016). Efecto de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en la liberación de un fármaco iónico. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 55-61.
- Park, J.-H., Bae, J.-H., Im, S.-S., & Song, D.-K. (2013). Green tea and type 2 diabetes. *Integrative Medicine Research*.
- Peréz-Díaz, I. (2016). Diabetes Mellitus. *Gaceta Médica de México*.
- Ramos Placencio, S. (2016). *Optimización del proceso de elaboración de alimentos balanceados, a través de la elaboración de una Px. Sal*. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil .
- Reyes Sanamé, F., Pérez Álvarez , M., Alfonso Figueredo, E., Ramírez Estupiñan , M., & Jiménez Rizo, Y. (2016). Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2 . *Correo Científico Médico de Holguín*.
- Rodríguez Carranza , R. (2013). *Vademécum: Académico de Medicamentos*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Rojas de P., E., Molina, R., & Rodríguez , C. (2012). Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*.

- Secretaría de Salud. (2014). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- Someshwar , K., Chithaluru, K., Ramarao, T., & Kalyan Kumar , K. (2011). Formulation and evaluation of effervescent floating tablets of tizanidine hydrochloride. *Acta Pharm*, 217-226.
- Toolsee, N., Aruoma, O., Gunness, T., Kowlessur, S., Dambala, V., Murad, F., . . . Bahorun, T. (2013). Effectiveness of Green Tea in a Randomized Human Cohort: Relevance to Diabetes and Its Complications. *BioMed Research International*.
- Torres Rojas, D. (2020). *Influencia del porcentaje de compritol en la liberación de metformina a partir de matrices lipídicas*. Universidad Autónoma Metropolitana.
- Varshosaz, J., Tavakoli, N., & Roozbahani, F. (2006). Formulation and In Vitro Characterization of Ciprofloxacin Floating and Bioadhesive Extended-Release Tablets. *Taylor & Francis Group*, 277–285.
- Whitehead , L., Fell, J., Collett, J., Sharma, H., & Smith, A. (1998). Floating dosage forms: an in vivo study demonstrating prolonged gastric retention. *Journal of Controlled Release*, 3-12.

9. Anexos

Anexo 1. Equipos utilizados durante el proceso de investigación



Figura 1. Aparato de Fisher

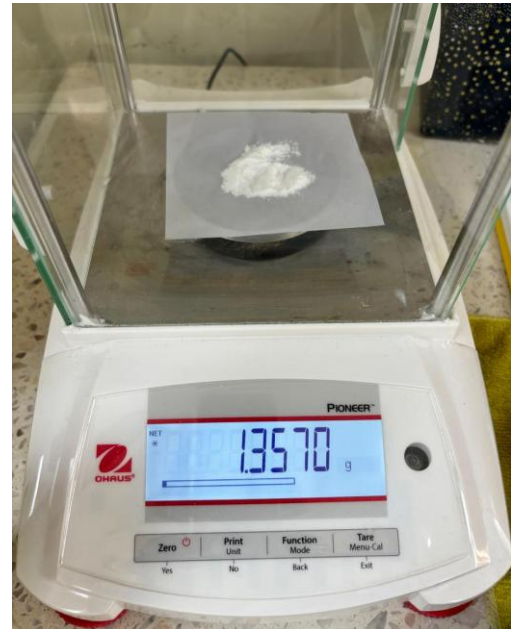


Figura 2. Balanza analítica OHAUS



Figura 3. Termobalanza OHAUS



Figura 4. Potenciómetro Science Med

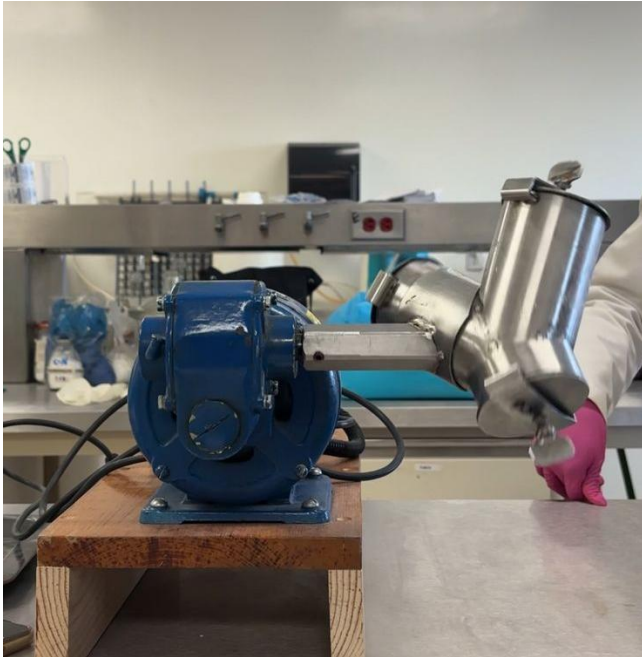


Figura 5. Mezclador de pantalón



Figura 6. Friabilizador ELECSA



Figura 7. Espectrofotómetro UV-VIS VELAB



Figura 8. Sonicador BRANSON 2800



Figura 9. Equipo de asentamiento