



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN DE TABLETAS DE
CLORHIDRATO DE METFORMINA CON GLIBENCLAMIDA
(500.0mg/5.0mg)

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

ADRIAN ALEJANDRO NAVARRO OSORNIO

DIRECTOR DE TESIS:

QFB. OLGA CELIA PÉREZ GARCÍA

ASESOR DE TESIS:

QFB. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



AGRADECIMIENTOS

El siguiente trabajo se lo dedico a mi familia, principalmente a mi madre Magdalena, a mi Padre Rubén, a mis hermanos Eduardo, Magdalena, † Benjamín (donde quiera que estés) y Rubén, a mis tías † Rosa y Lidia que me apoyaron incondicionalmente para que yo pudiera salir adelante, gracias a todos por que sin su apoyo, cariño, fé y esfuerzos yo no hubiese podido terminar con mis estudios.

A mis amigos Ikér, Moisés, Alejandro, Dolores, Geisha, Héctor, Mónica, Isaac, Adriana, Lourdes, Miriam, Leticia e Iván que me ayudaron durante mi carrera para que pudiera salir adelante.

A mis compañeros y amigos de trabajo el Ing. Miguel Bernal, por todos los consejos y por haber insistido tanto en que terminara este trabajo y que en realidad me iba a correr si no me titulaba, a Margarito Morales por todos los consejos y regaños que me han servido para superarme profesionalmente, por sus asesorías en este trabajo, a Mario Mendoza por el apoyo incondicional para el desempeño de mi trabajo, a Raúl y Nacho por sus consejos, a Rocío (el pollo), Teresa, Enrique (mi primer padawan), Rodrigo (mi segundo padawan), a Claudia Marin Perla magos, al Arthur, a Jesús Peralta, Elizabeth Hernández y Nadia Gómez, gracias por el gran ambiente de trabajo y compañerismo que han demostrado cada uno de ustedes.

Agradezco a mi directora de tesis y amiga Olga Celia, por brindarme la oportunidad de realizar este trabajo, sus consejos y uno que otro regaño que me han permitido crecer como persona y en conocimientos.

Agradezco en especial a los Profesores Francisca Robles, Cirenía Sandoval, Lourdes Cervantes, Ramón Rodríguez, Felipe, Mauro, Vicente, José Luis Balderas, Carlos Salvador, Leticia y Domitila, por el apoyo que recibí de ellos mientras realizaba mis estudios y los consejos que me brindaron para crecer profesionalmente.

Agradezco a los Laboratorios Protein-Apotex, por permitirme la oportunidad de realizar este trabajo, por la oportunidad de pertenecer a esta empresa y permitirme desarrollar y crecer profesionalmente y como persona.

*En especial quiero agradecer a mi Novia **Alicia** por su apoyo incondicional, cariño y por que es una mujer muy especial.*

*A la **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**, por que me ha dado la oportunidad que muchas personas desearían, una mejor calidad de vida y una bandera por cual sentir un orgullo indescriptible, ¡¡¡¡Gracias!!!!*



ÍNDICE DE TEMAS

TEMA	PÁG.
I. Introducción	1
II. Fundamentación Teórica	2
2.1 Diabetes	2
2.1.1 Tipos de Diabetes	2
2.2 Tratamiento Farmacológico	5
2.2.1 Generalidades del Clorhidrato de Metformina	5
2.2.2 Generalidades de la Glibenclamida	7
2.2.3 Tratamiento Combinado	8
2.2.4 Estrategias del Tratamiento	8
2.3 Desarrollo Farmacéutico	9
2.3.1 Revisión Bibliográfica sobre el Fármaco	10
2.3.2 Estudio de Preformulación	10
2.3.3 Formulación	15
2.3.4 Escalamiento	16
2.3.5 Pruebas de Estabilidad Acelerada	17
2.4 Vías de Fabricación y Generalidades de las Tabletas	18
2.4.1 Vía Seca	22
2.4.2 Compresión Directa	22
2.4.3 Vía Húmeda	23
2.4.4 Principio Activo	25
2.4.5 Diluentes	25
2.4.6 Aglutinantes	26
2.4.7 Desintegrantes	27
2.4.8 Lubricantes	28
2.4.9 Antiadherentes	29
2.4.10 Deslizantes	29
2.4.11 Recubrimiento	30
2.4.12 Tensoactivos	30
2.5 Problemas Comunes que se Presentan en el Proceso de Fabricación	30
2.5.1 Durante la Alimentación	30



TEMA	PÁG.
2.5.2 Durante el Mezclado	31
2.5.3 Durante la Compresión	32
2.5.4 Problemas Exclusivos de la Granulación Vía Húmeda	34
III. Planteamiento del Problema	36
IV. Objetivo General	38
4.1 Objetivos Particulares	38
V. Hipótesis	39
VI. Metodología	40
6.1 Material y Equipo Empleado en el Desarrollo	41
6.1.1 Material de Laboratorio	41
6.1.2 Equipos e Instrumentos	42
6.2 Definición del Proyecto	42
6.3 Perfil del Producto de Referencia	43
6.4 Preformulación	43
6.4.1 Caracterización del Clorhidrato de Metformina	43
6.4.1.1 Caracterización Fisicoquímica del Clorhidrato de Metformina	43
6.4.1.2 Caracterización Reológica del Clorhidrato de Metformina	45
6.4.2 Caracterización de la Glibenclamida	46
6.4.2.1 Caracterización Fisicoquímica de la Glibenclamida	46
6.4.2.2 Caracterización Reológica de la Glibenclamida	48
6.5 Compatibilidad Fármaco-Excipiente	48
6.5.1 Selección de Excipientes Propuestos para la Formulación	49
6.6 Proceso de Fabricación	52
6.7 Material de Empaque Propuesto para el Estudio de Estabilidad	53
6.8 Estudio de Estabilidad	54
6.9 Técnica de análisis de Producto Terminado	55
VII. Resultados	58
7.1 Caracterización Fisicoquímica y Reológica del Clorhidrato de Metformina y Glibenclamida	58
7.2 Resultados de las Compatibilidades Fármaco-Excipientes	60
7.3 Selección de Formulación	69
7.3.1 Formulación Final	70



TEMA	PÁG.
7.4 Proceso de Fabricación Propuesto	70
7.5 Propiedades Físicas, Químicas, Reológicas del Producto Proceso y Terminado	72
7.6 Ajuste de formulación mediante comparación del Perfil de Disolución del Clorhidrato de Metformina del Medicamento de Referencia y el Desarrollado en Protein-Apotex	75
7.7 Especificaciones de Producto Terminado	76
7.8 Resultados del Estudio de Estabilidad	77
VIII. Análisis de Resultados	81
IX. Conclusiones	87
X. Sugerencias	90
XI Anexos	91
XII. Referencias	95



I. INTRODUCCIÓN

La diabetes es hoy en día un problema sanitario y socioeconómico de primera magnitud que exige la máxima atención para establecer programas de prevención y control. Los costos económicos asociados al tratamiento y sus complicaciones representan una grave carga para los servicios de salud y para los pacientes. Existen muchos fármacos para controlar esta enfermedad, entre ellos se encuentran el Clorhidrato de Metformina (biguanida) y la Glibenclamida (sulfonilurea) que combinados son uno de los tratamientos más utilizados por las personas que padecen de este mal.

Hoy en día es necesario contar con medicamentos que permitan controlar este padecimiento, además de ser de fácil acceso económico a la población en general. La finalidad de este desarrollo farmacéutico es contar con un medicamento que demuestre ser eficaz, confiable y bioequivalente al medicamento de referencia, cabe mencionar que para que un medicamento pueda ser considerado genérico intercambiable (GI), es necesario realizar un estudio de intercambiabilidad.

Para este desarrollo farmacéutico se tomaron en cuenta los siguientes aspectos, el Clorhidrato de Metformina y la Glibenclamida son fármacos que por sus características morfológicas, reológicas, de compresibilidad y compactabilidad dificultan su formulación por compresión directa, esto orilla a realizar un proceso de fabricación mediante granulación. Debido a las necesidades de los Laboratorios Protein Apotex es necesario obtener un proceso de fabricación mediante la precomprensión, una formulación que permita tener un proceso de recubrimiento sin problemas de laminado o erosión de los núcleos.

Se desarrollo un procedimiento de fabricación por vía seca reproducible y susceptible a ser validado, y como producto final se obtuvo un medicamento que cumple con los estándares de calidad establecidos por los laboratorios Protein Apotex y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7^a edición., un producto de fácil acceso a los sectores de la población que más lo requieren.



II FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.1 DIABETES

La Diabetes Mellitus (DM) es un padecimiento conocido hace más de 3000 años del, cual se encuentra descripción en el papiro egipcio de Smith que data de 1500 AC además de existir evidencias de su conocimiento por los chinos, hindúes árabes y griegos. En 1869 Paul Langerhans descubrió en el páncreas los islotes que llevan su nombre. En 1889, Minkowsk y Von Mering como consecuencia de los experimentos de la extirpación del páncreas, llegaron a la conclusión de que la causa del DM reside en la carencia de una secreción interna. En 1893 Languesse fue el primero en sospechar que las células β de los islotes de Langherhans son de secreción endocrina. Banting y Best, en 1921 lograron aislar la insulina, habiendo tratado con éxito a un joven de 14 años en 1922.

La DM es un síndrome (conjunto de padecimientos) que se caracteriza por hiperglucemia (glucosa sanguínea mayor a lo normal), que resulta de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina.

Actualmente se considera que la DM es un padecimiento hereditario con penetrancia variable, que se manifiesta como un síndrome constituido por: 1) Deficiencia real (DM tipo 1) o relativa (DM tipo 2) de insulina relacionada al número y estado de los receptores celulares. 2) Alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas. 3) Trastornos estructurales en vasos sanguíneos y membranas basales demostrables por microscopia óptica y electrónica. 4) Manifestaciones crónicas degenerativas oculares, renales, neurológicas y vasculares. ⁽¹⁾

Hay diferentes tipos de Diabetes, estas se clasifican de acuerdo a la edad en que es adquirida, y a otros factores de tipo hormonal y celular, entre las diabetes más frecuentes encontramos las siguientes: gestacional, insípida, tipo 1 y tipo 2.

2.1.1 TIPOS DE DIABETES

Diabetes Gestacional

Se define como la diabetes que se aparece o se identifica por primera vez durante el embarazo. No incluye a las mujeres en que previamente se ha hecho el diagnóstico de



diabetes. La diabetes gestacional es una condición de riesgo ya que puede dar lugar a pérdida del feto o recién nacido así como desarrollo de malformaciones congénitas. La madre con diabetes gestacional tiene gran riesgo de desarrollar DM en los meses o años siguientes al parto. El manejo de la diabetes gestacional es básicamente dietario y cuando esto no es suficiente para lograr un buen control de la glucosa sanguínea se debe tratar con insulina. ⁽²⁾

Diabetes Insípida

Este tipo de diabetes es poco frecuente y tiene que ver más bien con un desequilibrio en la glándula pituitaria. Sus molestias son muy similares a las presentadas en la DM. Sin embargo su tratamiento médico es diferente aunque el control de los niveles de azúcar se hace indispensable por lo que una vez más la nutrición juega un papel muy importante. ⁽²⁾

Diabetes Tipo 1

Es la forma más común de diabetes en niños y adolescentes, pero también se puede presentar en personas adultas. La diabetes tipo 1 se caracteriza por la destrucción de las células del páncreas que producen la insulina (las células beta). Por este motivo, las personas con diabetes tipo 1 requieren necesariamente de la administración de insulina por medio de inyecciones. La destrucción de las células beta se debe a un trastorno inmunológico (auto inmune), es decir que los mecanismos normales de la defensa del cuerpo humano contra infecciones por virus, bacterias y otros agresores desconocen a las células beta y las confunden como extrañas y en consecuencia las destruyen. En algunos casos no se identifica trastorno inmunológico relacionado con la destrucción de las células beta, por lo que se denominan como "diabetes tipo 1, Idiopática". ⁽²⁾

Diabetes Tipo 2

Es la forma más frecuente de diabetes y se presenta especialmente en personas adultas con sobrepeso y obesidad. En los últimos años se ha hecho evidente un notable incremento de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes obesos con un estilo de vida sedentario. Se sabe que en la diabetes tipo 2 existe una importante predisposición familiar para desarrollarla (herencia), junto con la combinación de dos defectos: 1) Resistencia de la insulina: Se



puede definir como la disminución en la capacidad de la insulina para llevar a cabo sus acciones fisiológicas. 2) Disminución en la secreción de insulina por el páncreas (deficiencia parcial): Este es el otro componente para el desarrollo de diabetes tipo 2. La deficiencia de insulina es precedida por un exceso en la secreción pancreática de insulina como ya se mencionó.

El proceso degenerativo de la diabetes tipo 1 y 2. Si bien esta es considerada una enfermedad incurable, es muy importante poner atención a las alteraciones que en el proceso natural de la enfermedad se pueden presentar debidas principalmente al nivel constantemente alto de glucosa (azúcar). Cuando el azúcar es abundante en nuestra sangre, comienza a deteriorar tejidos y alterar procesos bioquímicos importantes, produciendo principalmente alteración en la circulación de la sangre, especialmente en la micro circulación que lleva sangre con oxígeno y nutrientes a través de arterias y venas tan diminutos como un cabello (capilares) hacia los principales órganos como el cerebro, el corazón, los riñones, y delicados tejidos como la retina, los receptores del oído, etc. ⁽²⁾

La tabla 1, indica las principales diferencias entre la DM tipo 1 y la DM tipo 2 y el tratamiento recomendado para mantener controlado este padecimiento.

Tabla 1. Características de los 2 tipos principales de DM (Referencia 2)

	DM tipo 1	DM tipo 2
Edad	Generalmente en niños o personas jóvenes.	Generalmente en adultos obesos o con sobrepeso.
Causa	Dstrucción de las células del páncreas que producen la insulina	Herencia, obesidad, sedentarismo o falta de actividad física, menor producción y/o acción anormal de la insulina
Inicio	Rápido con los síntomas clásicos: mucha orina, mucha sed, pérdida de peso y mucha hambre	Silencioso sin síntomas por varios años y después aparecen los síntomas clásicos de la diabetes.
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Insulina inyectada - Alimentación - Ejercicio físico - Monitoreo 	<ul style="list-style-type: none"> - Alimentación - Ejercicio físico - Medicamentos hipoglucemiantes o antidiabéticos - Insulina en algunos casos - Monitoreo



2.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los fármacos orales son medicamentos de utilidad sólo para tratar la DM tipo 2. Realmente el mejor hipoglucemiante que se conoce es el binomio dieta-ejercicio, de modo que el lugar de los fármacos debe ser siempre secundario, sólo aquellos pacientes que no responden adecuadamente a un régimen dietético y actividad física deberán ser tratados con estos fármacos. Existen cuatro grupos de fármacos orales: sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de Alfa-glucosidasas y tiazolidendionas.⁽³⁾

- ◆ Sulfonilureas. Aumentan la secreción de la insulina. Su capacidad de incrementar la sensibilidad periférica de la insulina es probablemente secundaria a la disminución de la glucosa plasmática.
- ◆ Biguanidas. No tienen efecto en la secreción de la insulina, el mecanismo o mecanismos de acción no se encuentran completamente entendidos, pero incluyen una reducción en la producción de glucosa hepática y quizá un incremento en la sensibilidad periférica a la insulina y una reducción de la absorción de la glucosa intestinal.
- ◆ Inhibidores de la alfa glucosidasa. Inhiben en forma competitiva al complejo enzimático alfa glucosidasa; por lo tanto, retardan la absorción de los hidratos de carbono y atenúan la hiperglucemia posprandial.
- ◆ Tiazolidendionas. Incrementan la acción de la insulina sin efectos en la secreción. La troglitazona fue aprobada por la FDA en diciembre de 1996; las otras dos tiazolidendionas, pioglitazona y ciglitazona, las cuales también fueron evaluadas, no fueron aprobadas por la FDA por sus efectos adversos.
- ◆ Insulina. Sus funciones principales son la regulación de la producción hepática de la glucosa y la captación y utilización de la glucosa por los tejidos insulino-sensibles.⁽⁴⁾

2.2.1 GENERALIDADES DEL CLORHIDRATO DE METFORMINA

Esta biguanida fue introducida en 1957, pero no fue sino hasta 1995 que la FDA la aprobó en Estados Unidos para su uso en los pacientes con DM tipo 2. La Metformina ha sido



prescrita en nuestro país desde los finales de la década de 1950. Durante todo este tiempo ha demostrado ser un medicamento seguro y efectivo en el manejo de los pacientes con DM tipo 2.

Si bien su mecanismo de acción no es bien conocido, la Metformina disminuye la glucemia, produciendo efectos de tipo insulina en diversos tejidos, los posibles mecanismos de acción que están involucrados con la Metformina son los siguientes

- ◆ Suprime la gluco neogénesis hepática
- ◆ Estimula la glucólisis
- ◆ Inhibe la absorción de glucosa a nivel intestinal.

Ya que la Metformina no tiene ningún efecto sobre la función de las células beta, son activas sólo en pacientes con cierta secreción de insulina endógena. La Metformina se absorbe sólo en forma parcial en el tracto gastrointestinal.

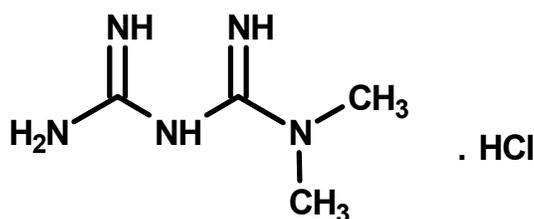


Fig. 1. Clorhidrato de Metformina.

Sus características físicas químicas son las siguientes:

- ◆ Formula: $C_4H_{11}N_5$ HCl.
- ◆ Solubilidad: soluble en agua, alcohol al 95%, prácticamente insoluble en éter, cloroformo.
- ◆ Punto de fusión: 218° - 220° C. ⁽⁵⁾
- ◆ LD₅₀ en ratas (mg/Kg): 1000 oral.

La Metformina tiene un efecto benéfico en comparación con otras biguanidas, ya que no incrementa los niveles plasmáticos de insulina e incluso reduce la hiperinsulinemia. La Metformina reduce los niveles de glucosa en pacientes con DM no insulino dependiente (DMNID), además, a diferencia de las sulfonilureas no causa una reducción de los niveles de glucosa en sujetos normoglucémicos. Su efecto antihiper glucemiante es principalmente



debido a su mecanismo de acción en sitios extrapancreáticos, potencializando los efectos metabólicos de la insulina en los tejidos periféricos, esto resulta en un transporte incrementado de la glucosa al interior de la célula, un aumento de la oxidación de la glucosa y un incremento en la incorporación del glucógeno. La evidente mejoría en la disposición de la glucosa inducida por Metformina se atribuye principalmente al incremento del metabolismo no oxidativo de la glucosa. El metabolismo no oxidativo incluye la formación del glucógeno, la conversión de glucosa a lactato y la incorporación de la glucosa dentro de los triglicéridos. ⁽⁶⁾

2.2.2 GENERALIDADES DE LA GLIBENCLAMIDA

Todas las sulfonilureas consisten en un núcleo similar, con sustituciones en sus terminaciones, las cuales son responsables de sus diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas. El mecanismo de acción de las sulfonilureas es el siguiente:

- ◆ Efectos pancreáticos. Las sulfonilureas estimulan in Vitro la secreción de insulina en ausencia de otros agentes de secreción.
- ◆ Incrementan la sensibilidad de las células beta a la glucosa, lo que se traduce en una mayor secreción de insulina a cualquier nivel de glucosa, pero no incrementan la síntesis de la insulina.
- ◆ Todas las sulfonilureas ocasionan una despolarización de la membrana de la célula beta pancreática; como consecuencia, abren los canales de calcio, permitiendo la entrada de éste en las células pancreáticas, y como resultado final, la exocitosis de insulina.
- ◆ Las sulfonilureas también pueden inhibir in Vitro la secreción de glucagón.

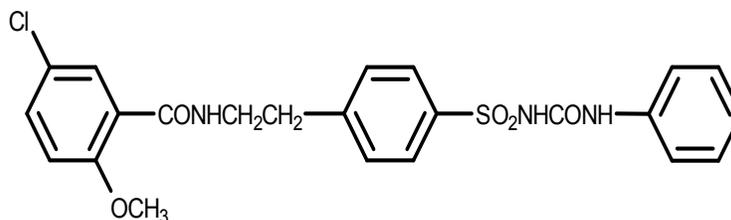




Fig. 2. Glibenclamida

Sus características físicas químicas son las siguientes:

- ◆ Fórmula: $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$
- ◆ Peso molecular: 494.01 g/mol.
- ◆ Punto de fusión: 172°- 174°C. ⁽⁵⁾
- ◆ Solubilidad: insoluble en agua, soluble en solventes orgánicos.
- ◆ pKa: 5.3
- ◆ LD50 en ratas y ratones (g/Kg): >20 oral; >12.5i. p. ; > 20sc

La Glibenclamida se absorbe fácilmente desde el tracto gastrointestinal, después de la administración de una dosis oral de 5 mg, aparece en plasma entre los 15 y 60 minutos y la concentración pico de aproximadamente 140-350 nanogramos por mililitro usualmente es alcanzada entre 2 y 4 horas. La concentración plasmática de insulina después de su administración oral es incrementada en pacientes y en sujetos sanos en los primeros 15 a 60 minutos, con un efecto máximo en 1-2 horas, en pacientes diabéticos estos incrementos pueden persistir hasta por 24 horas. ⁽⁶⁾

2.2.3 TRATAMIENTO COMBINADO

En fechas recientes se ha incrementado el tratamiento combinado, definido como el empleo de dos o más agentes farmacológicos. Los objetivos de este tratamiento son los siguientes:

1. Diseñar un régimen individualizado. La disponibilidad de medicamentos con diferentes mecanismos de acción y menores efectos colaterales, permite diseñar este régimen individualizado tratando de corregir la heterogeneidad de la fisiopatología de la DM tipo 2. En teoría, el uso del tratamiento combinado es deseable.
2. Control metabólico. El objetivo del control metabólico frecuentemente no se alcanza con la monoterapia. En pacientes con 15 años de evolución el uso de hipoglucemiantes orales disminuye de 25 a 60%, con un incremento correspondiente del uso de la insulina de 20 a 60%. ⁽⁴⁾

2.2.4 ESTRATEGIAS DEL TRATAMIENTO

Las estrategias del tratamiento deben ser dirigidas a alcanzar un control metabólico, basándose en el entendimiento de la fisiopatología de la hiperglucemia. Como ya fue



descrito en líneas anteriores, la DM tipo 2 está caracterizada por tres anormalidades básicas que contribuyen al desarrollo de la hiperglucemia, las cuales son:

- ◆ Resistencia a la insulina periférica, principalmente en el músculo esquelético.
- ◆ Producción excesiva de glucosa hepática.
- ◆ Disminución de la secreción de insulina pancreática.

La hiperglucemia, tanto de ayuno como posprandial, varía de paciente a paciente, dependiendo de las alteraciones arriba mencionadas. Estas diferencias también juegan un papel muy importante en las diversas respuestas de los pacientes a los diferentes hipoglucemiantes orales.

Es muy importante no solamente individualizar el tratamiento, sino también considerar un tratamiento dinámico. El empleo de varios agentes orales combinados, con diferentes mecanismos de acción o en combinación con insulina provee al clínico numerosas opciones para el tratamiento de los pacientes con DM tipo 2 y le ayuda a alcanzar los objetivos de un buen control metabólico. ⁽⁴⁾

2.3 DESARROLLO FARMACÉUTICO

El desarrollo farmacéutico es el conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento científico, la tecnología y la ética farmacéutica destinada a obtener un medicamento y proporcionar el soporte técnico a las áreas de producción y control de calidad cuando lo requieren.

El desarrollo farmacéutico es el establecimiento de evidencia documentada que proporciona un alto grado de aseguramiento de que a partir de un proceso específico se producirá consistentemente un producto que cumpla con especificaciones predeterminadas y atributos de calidad. Dentro de este concepto se distingue que la evidencia documentada es mediante la cual podremos comprobar como los experimentos, datos y resultados analíticos soportan la fórmula maestra, las especificaciones del producto terminado y el proceso de manufactura, mientras que la experiencia nos indica que se deberán fabricar cuando menos 3 lotes a escala industrial para demostrar que el proceso es consistente. ^(7, 8, 9, 10, 11 y 12)



El desarrollo farmacéutico es una serie de pasos sistemáticos, los cuales son la revisión bibliográfica, el estudio de preformulación, la formulación, el escalamiento, y las pruebas de estabilidad aceleradas

2.3.1 Revisión Bibliográfica sobre el Fármaco

Se debe llevar a cabo la revisión bibliográfica de la información disponible del fármaco en cuestión desde todos los puntos de vista posibles como son: física, química, farmacológica mente, etc. Para poder tomar las precauciones necesarias para su manejo durante el desarrollo del producto. Además de la revisión del posible proceso de fabricación y métodos de evaluación. ^(9, 10, 11 y 12)

2.3.2 Estudio de Preformulación

Los estudios de preformulación son los procesos por medio de los cuales se caracteriza física y químicamente al principio activo antes de formularlo y de esta forma poder conseguir calidad durante el desarrollo de la forma farmacéutica, pudiéndose anticipar a los posibles problemas que se pudieran presentar durante la formulación, identificando el mejor camino para la elección de la tecnología requerida para su manufactura y poder obtener un producto efectivo, seguro y estable dentro de la formulación seleccionada.

Las metas principales de los estudios de preformulación son la determinación de:

- ◆ Parámetros fisicoquímicos del principio activo.
- ◆ Estabilidad del principio activo.
- ◆ Características de compresibilidad con excipientes.

El estudio de preformulación nos permite conocer cuáles excipientes pueden ser usados para el estudio de formulación, aunque no nos permite sugerir cuál o cuáles excipientes servirán mejor a los propósitos de la formulación.

La evaluación de la estabilidad física y química del principio activo, además de su posible interacción con los excipientes son los aspectos más importantes es este estudio; pero además de lo antes mencionado se deben considerar los siguientes parámetros de manera particular:

- A. Nombre químico.
- B. Estructura química.



C. Características físicas:

- ◆ Apariencia.
- ◆ Color.
- ◆ Olor.
- ◆ Sabor.
- ◆ Textura.
- ◆ Forma de la partícula al microscopio.
- ◆ Presencia de cargas electrostáticas.

D. Características químicas:

- ◆ Identidad.
- ◆ Punto de fusión.
- ◆ Rotación óptica.
- ◆ Presencia de metales pesados y residuo de la ignición.

E. Valoración y determinación de compuestos relacionados.

F. Higroscopicidad, para poder conocer las condiciones de almacenamiento y la elección de excipientes.

G. Coeficiente de partición y pKa, es importante ya que se debe conocer el lugar donde se llevará a cabo la absorción y que tan rápido puede ocurrir.

H. Humedad, puede inferir en el proceso de manufactura, empaçado y/o almacenamiento de las formas farmacéuticas sólidas.

I. Solubilidad, se tiene que conocer el lugar en donde se llevará a cabo la disolución del principio activo para poder ser absorbido, además de conocer los posibles factores que puedan afectarla como:

- ◆ Tamaño de partícula.
- ◆ pH.
- ◆ Polimorfismo.
- ◆ Grado de hidratación.

J. Tamaño de partícula, este parámetro puede ser determinado por microscopia, sedimentación, centrifugación o tamizado. En términos generales su determinación es muy útil ya que está muy relacionado con la biodisponibilidad, además de ser un factor sumamente importante en la compresión de los polvos, aunque se han



encontrado resultados contradictorios que no permiten establecer ni la dirección (aumento o disminución) ni la intensidad del efecto que este parámetro tiene sobre la dureza de las tabletas, dicha magnitud dependerá de las características propias de los polvos de tal manera que si el material se fragmenta durante la compresión el efecto será pequeño; aunque de dichos resultados se ha podido observar que en la mayoría de los casos, la dureza de las tabletas tiende a aumentar al disminuir el tamaño de partícula debido a que aumentan las fuerzas de cohesión y la fricción, además de que la dureza se considera una función del área de contacto de los polvos. Este parámetro puede afectar de manera significativa en los estudios clínicos de una forma farmacéutica, por lo que es recomendable establecer especificaciones del tamaño de partícula mínimo y máximo para controlar un rango de liberación, ya que dependiendo el tamaño de la partícula es la superficie de contacto y posterior disolución, además de que puede afectar en la uniformidad de contenido en particular cuando se fabrica por compresión directa.

K. Propiedades del cristal, pueden afectar el comportamiento durante la compresión (lo ideal es tener un grado de amorfos para que la compresión sea adecuada).

L. Comportamiento durante la compresión:

- ◆ Compresibilidad. Capacidad que tiene un material para disminuir de volumen cuando se le aplica presión (espesor).
- ◆ Compactibilidad. Capacidad que tiene un material para formar un comprimido compacto y duro con resistencia adecuada a la deformación cuando se le aplica presión (dureza).

M. Estabilidad del principio activo en estado sólido, para poder predecir situaciones donde la estabilidad física y/o química del principio activo se vea afectada, además de permitimos poder elegir excipientes, material de empaque, proceso de fabricación, condiciones de fabricación y almacenamiento. La estabilidad del principio activo se evalúa ante condiciones drásticas de:

- ◆ Calor
- ◆ Humedad
- ◆ Luz
- ◆ Oxidación



- ◆ pH (hidrólisis)

N. Comportamiento reológico (propiedades de flujo), dentro de este parámetro lo que se evalúa es:

- ◆ Densidad aparente. Masa del polvo entre su volumen más los espacios interparticulares e intraparticulares.
- ◆ Densidad compactada. Masa del polvo entre su volumen compactado más los espacios intraparticulares después del acomodo de sus partículas.
- ◆ Índice de Carr (% de compactación). Capacidad de un polvo para modificar su densidad por el efecto de la compactación, para tabletas lo ideal es que el porcentaje de compactación se encuentre entre el 5% y 22% para tener buenas propiedades de flujo (los valores elevados indican que se tiene un polvo muy poroso). Para su determinación se consideran las densidades de la siguiente manera:

$$\text{Índice de Carr} = \frac{\text{Densidad compactada} - \text{Densidad aparente}}{\text{Densidad aparente}}$$

Tabla 2. Interpretación del índice de Carr

% de Compactación	Tipo de Flujo
5 a 11	Excelente
12 a 16	Bueno
17 a 22	Regular
23 a 32	Pobre
33 a 44	Muy pobre
Mayor a 40	No tiene flujo

- ◆ Velocidad de flujo. Resistencia que presenta un polvo a moverse por unidad de tiempo, se determina con un flujómetro o con un embudo de acero inoxidable.
- ◆ Ángulo de reposo. Es un indicativo de la capacidad de flujo de un polvo y es el ángulo formado entre una superficie plana y uno de los lados del montículo que forma el polvo cuando se determina la velocidad de flujo, para cálculos se considera:



$$\text{Ángulo de reposo} = \tan^{-1} \frac{\text{Altura}}{\text{Radio}}$$

Tabla 3. Interpretación del ángulo de reposo

Ángulo de Reposo (°)	Tipo de Flujo
Menor a 25	Excelente
De 25 a 30	Bueno
De 31 a 40	Regular/Aceptable
Mayor a 40	Muy pobre

O. Elección de excipientes. En la forma farmacéutica el principio activo se encuentra en contacto directo con uno o más excipientes que pueden alterar su estabilidad por lo que el conocimiento de la posible interacción principio activo–excipiente se debe evaluar y poner especial atención en su elección e inclusión a la forma farmacéutica, razón por la cual para evitar efectos indeseables en la estabilidad de la forma farmacéutica y en el paciente al que se administrarán como medicamento, por lo cual los excipientes deben cumplir con las siguientes características:

- ◆ No tóxicos (fisiológicamente inerte).
- ◆ Comercialmente disponible.
- ◆ Bajo costo.
- ◆ No debe alterar la actividad terapéutica del principio activo en la forma farmacéutica.
- ◆ Física y químicamente estable solo o en combinación con el o los principios activos, lo cual se logra mediante la evaluación de la “compatibilidad” principio activo–excipiente.

P. Compatibilidad principio activo–excipiente. Para la determinación de este parámetro se debe considerar cuando menos 2 excipientes de cada clase. Cartensen y colaboradores recomiendan realizar dicho estudio en una proporción principio activo–excipiente de 20:1 para lubricantes y de 5:1 para el resto de los excipientes, aunque no se descarta la posibilidad de utilizar proporciones de 1:1, 1:10 o la proporción dentro de la formulación. Las muestras preparadas se colocan en estado sólido a condiciones drásticas de almacenamiento (temperatura, humedad y luz)



dentro de ampulas de vidrio que se pueden sellar o dentro de viales para prevenir cualquiera fuga, examinando las muestras periódicamente para tratar de observar cambios físicos por apariencia y/o cambios químicos por cromatografía de capa fina, cromatografía de líquidos de alta resolución o análisis térmico diferencial.

Al finalizar el estudio de preformulación se cuenta con la información necesaria para poder llevar a cabo una buena formulación tomando en cuenta los excipientes más apropiados, así como el mejor procedimiento de manufactura y material de empaque más recomendado^(7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22)

2.3.3 Formulación

El estudio de formulación comprende aquellas pruebas que se realizan variando los porcentajes de los excipientes para ver el efecto que estos tienen en la formulación hasta llegar a las proporciones adecuadas para que la forma farmacéutica cumpla con los requisitos establecidos para el producto. En esta etapa del desarrollo farmacéutico se involucra el diseño de la forma farmacéutica basado en las pruebas de compatibilidad principio activo-excipiente adaptando un proceso de fabricación con base en el estudio de preformulación, realizando pruebas con diversos materiales de empaque primario, con el fin de obtener un producto con un alto grado de uniformidad.

Una vez seleccionados los excipientes con los cuales se puede fabricar el medicamento de interés se fabrican lotes piloto hasta obtener una fórmula lo más simple posible para minimizar costos y posibles fuentes de error, hasta encontrar la concentración mínima efectiva para cada componente.

La elaboración de lotes piloto también se lleva a cabo para neutralizar las posibles fallas y dificultades del proceso permitiéndonos establecer límites de tolerancia dentro de los cuales se conserva la calidad del producto y límites de alerta fuera de los cuales la calidad del producto puede afectarse, lo cual se logra evaluando etapa por etapa verificando la eficiencia de la formulación y estableciendo las variables críticas y especificaciones de las pruebas de control durante el proceso así como los parámetros críticos (tamaño de partícula, propiedades de flujo, dureza, etc.).



Una vez terminada esta etapa se elabora un reporte que contiene la fórmula cuali-
cuantitativa de la forma farmacéutica así como el procedimiento de fabricación, que debe
de contar con las instrucciones detalladas de manufactura (equipos y parámetros de
operación) y de control durante el proceso (reología del granulado, dureza, peso y
friabilidad de las tabletas) para poder obtener productos que cumplan con especificaciones
predeterminadas. (7, 8, 9, 10, 13, 15, 16,17 y 18)

2.3.4 Escalamiento

El escalamiento es el desarrollo de una metodología para la producción de medicamentos a
una escala industrial basado en la producción a nivel piloto (corridas de demostración),
comprobándose que la fórmula y el método desarrollado en el laboratorio se puede
reproducir en una escala industrial probando que el proceso se lleva a cabo
consistentemente.

Una vez que el producto ha sido aprobado se puede escalar elaborando en mayor escala un
lote piloto en el equipo de producción y cuidando cada paso del proceso para considerar
todas las modificaciones que puedan surgir y poder realizar los cambios pertinentes en el
procedimiento de fabricación emitido.

Según la FDA no se requiere de la supervisión de tres lotes comerciales para la aprobación
de un producto, sin embargo se debe contar con datos que justifiquen el procedimiento de
fabricación a escala industrial, o sea que se debe haber realizado la investigación suficiente
sobre los lotes piloto para establecer las especificaciones tanto para el producto en proceso
como para el producto terminado.

Por ejemplo para el escalamiento del mezclado se debe asegurar la adecuada distribución
del fármaco para asegurar la uniformidad de contenido y evitar la posible formación de
aglomerados. Los factores más importantes en la transferencia de tecnología durante el
proceso de mezclado son:

- ◆ Tiempo de mezclado.
- ◆ Velocidad de mezclado.
- ◆ Orden de adición.
- ◆ Humedad.



Una vez realizado el escalamiento, para la producción se supervisan por lo menos tres lotes de producción para verificar la reproducibilidad del proceso de fabricación. (7, 8, 9, 10, 17, 18, 19 y 20)

2.3.5 Pruebas de Estabilidad Acelerada

La estabilidad es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados.

Una vez seleccionada la mejor formulación y el material de empaque con base en los estudios de preformulación y formulación, así como considerando la estabilidad del principio activo se fabrican por lo menos tres lotes piloto o de producción para someterlo a estudios de estabilidad acelerada, bajo condiciones drásticas de temperatura y humedad relativa durante un período no menor a 90 días, para medicamentos con fármacos conocidos. El estudio de estabilidad acelerada es aquel estudio diseñado para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones extremas de almacenamiento.

El objetivo de los estudios de estabilidad es proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas y microbiológicas de un medicamento varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales como temperatura y humedad, para que de esta forma se puedan establecer condiciones de almacenamiento adecuadas que aseguren la integridad de la forma farmacéutica, así como la determinación de un período de caducidad tentativo. Todos los análisis realizados durante el estudio de estabilidad acelerada se deben efectuar con métodos analíticos validados (métodos indicativos de estabilidad), que cumpla con los siguientes parámetros:

- ◆ Especificidad.
- ◆ Linealidad.
- ◆ Exactitud y precisión.
- ◆ Reproducibilidad y repetibilidad.

Para el registro del medicamento ante Secretaría de Salud (SS) se deberá realizar el estudio con tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de empaque seleccionados bajo las siguientes condiciones:

**Tabla 4. Estabilidad de Medicamento con Fármacos Nuevos (Referencia 24)**

Condición de Almacenamiento	Análisis
40°C/75%HR para Formas Farmacéuticas Sólidas	30, 60, 90 y 180 días
30°C/HR Ambiente para todas las Formas Farmacéuticas	inicial, 90 y 180 días

Tabla 5. Estabilidad de Medicamentos con Fármacos Conocidos (Referencia 24)

Condición de Almacenamiento	Análisis
40°C/75%HR para Formas Farmacéuticas Sólidas	30, 60 y 90 días
30°C/HR Ambiente para todas las Formas Farmacéuticas	Inicial y 90 días

Pruebas a realizarse:

- ◆ Características físicas.
- ◆ Humedad.
- ◆ Valoración.
- ◆ Compuestos relacionados.
- ◆ Desintegración y/o disolución.

Para poder obtener un periodo de caducidad tentativo de 24 meses, se reportan los resultados de estabilidad acelerada con los cuales se demuestra que no hay cambios en los límites de especificación. ^(7, 10, 19 y 23)

2.4 VÍAS DE FABRICACIÓN Y GENERALIDADES DE LAS TABLETAS

Las tabletas se pueden definir como formas farmacéuticas sólidas de dosificación que contiene fármacos junto con diluyentes apropiados o sin ellos. Las tabletas se usan mucho desde fines del siglo XIX y su popularidad persiste. El término tableta fue utilizado por primera vez por John Wyeth y Brother de Filadelfia. ⁽⁴⁾

Entre las ventajas que nos ofrece esta forma farmacéutica están las siguientes:

- ◆ Fácil dosificación.
- ◆ Dosificación exacta.



- ◆ Facilidad de manejo.
- ◆ Costo bajo.
- ◆ Producción a grandes velocidades.
- ◆ Gran versatilidad en cuanto a forma, tamaño y dosificación.
- ◆ Estabilidad física, química y microbiológica por su bajo contenido de agua.
- ◆ Gran variedad de usos (para ser degradado en estómago o en alguna sección del intestino, para disolverse en la boca, debajo de la lengua, masticables, vaginales, para disolverse en agua y aplicar tópicamente o de liberación controlada).

También pueden tener algunas desventajas entre las cuales se encuentran:

- ◆ No recomendable para personas con problemas de deglución.
- ◆ No para principios activos que se degraden con las enzimas digestivas.
- ◆ Presentan menos biodisponibilidad que un líquido.
- ◆ El principio activo puede irritar la mucosa gástrica.
- ◆ No para personas inconscientes.
- ◆ El tiempo de respuesta es más lento que el de un líquido.

Las tabletas se pueden fabricar por diferentes vías o métodos, en el diagrama se observa que la compresión se puede llevar a cabo de dos formas, directa (mezcla de polvos) y por granulación, la cual a su vez se divide en dos tipos húmeda y seca, dependiendo de la naturaleza física, química y reológica del o los principios activos.

Diagrama 1. Métodos Generales de Fabricación de Tabletás

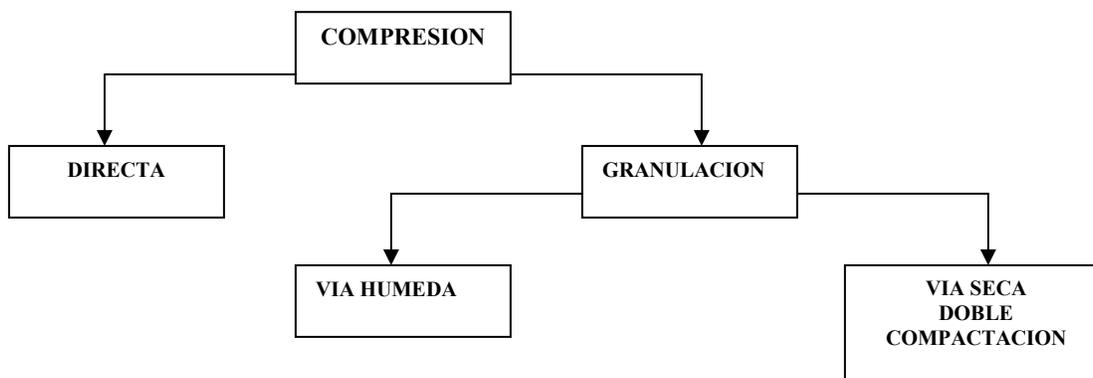
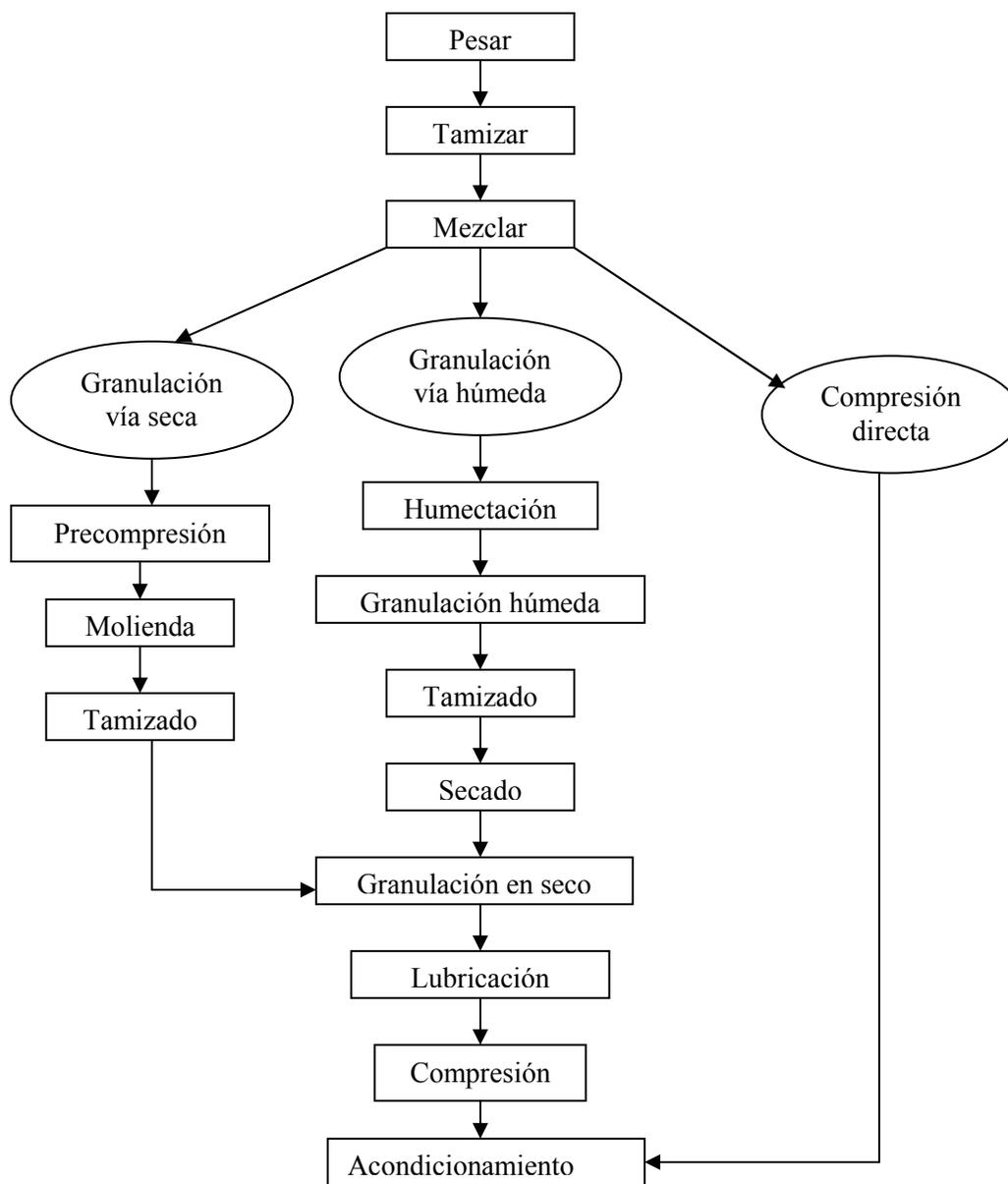


Diagrama 2. Métodos Desarrollados para Fabricación de Tabletas

Para elegir el método de fabricación de las tabletas se realiza en base al estudio de preformulación considerando:

- ◆ Estabilidad del principio activo.
- ◆ Características de flujo del principio activo (aunque esto depende de la proporción que ocupará dentro de la formulación).
- ◆ Características de compactibilidad y compresibilidad del principio activo.



Para todos los métodos de fabricación los componentes de la fórmula deben tener un tamaño de partícula semejante (que se encuentre en un rango lo más estrecho posible), por lo cual después de ser pesadas las materias primas se deberán tamizar a través de una malla No 20 para eliminar los grumos que puedan tener, pero se recomienda que el lubricante, deslizador y antiadherente se tamicen por una malla más fina (por ejemplo 60 o 100) para poder asegurar su funcionalidad. Sin importar el proceso de fabricación las tabletas deberán cumplir con especificaciones oficiales e internas, dentro de las más importantes se encuentran:

- ◆ Variación de peso:
 - ◆ Tabletillas con peso menor a 80 mg, variación permitida +/- 10.0%
 - ◆ Tabletillas con peso entre 80 mg y 250 mg, variación permitida +/- 7.5%
 - ◆ Tabletillas con peso mayor de 250 mg, variación permitida +/- 5.0%
- ◆ Dureza.
- ◆ Friabilidad.
- ◆ Desintegración y/o disolución.
- ◆ Humedad
- ◆ Uniformidad de contenido
- ◆ Valoración

Para todos los métodos de fabricación, la última etapa es la compresión, para lo cual se distinguen en términos generales dos etapas: la consolidación de las partículas y enlazamiento de estas. La etapa de consolidación comienza con el arreglo de las partículas para disminuir los espacios interparticulares se deslizan entre sí con un mínimo de deformación y fractura, al aumentar la presión de compresión sobre las partículas acomodadas, estas se deformarán inicialmente de manera elástica (fenómeno reversible) y después se presentará la etapa de deformación plástica (fenómeno irreversible). Finalmente al aumentar más presión de compresión ocurrirá la fractura de las partículas. La secuencia antes mencionada se aplica a cada partícula individual, aunque en la práctica el proceso de compresión se ve dominado por algunas de las etapas antes mencionadas en especial la deformación plástica o la de fractura, lo cual determinará las características de las tabletas obtenidas. (7, 8, 9, 12, 13, 21 y 24)



2.4.1 Vía Seca (precompresión)

Técnica alternativa utilizada cuando la proporción del principio activo en la formulación es alta, lo cual impide llevar a cabo el proceso de compresión directa debido a pobres propiedades reológicas, de compactibilidad y/o compresibilidad. El proceso se caracteriza por tener una etapa de compactación (precompresión) y una molienda acompañada de un tamizado, que ocasiona un incremento en el tamaño de la partícula (granulación en seco) facilitando el proceso de compresión.

Entre las ventajas que ofrece este método de fabricación se encuentran las siguientes:

- ◆ Es útil para principios activos sensibles al calor y la humedad.
- ◆ Se utiliza menor cantidad de equipo con respecto a la granulación húmeda.
- ◆ Se obtiene una fórmula más sencilla con respecto a la granulación húmeda.

Entre las desventajas que tiene este proceso se encuentran las siguientes:

- ◆ Se pueden presentar problemas de laminación y/o friabilidad.
- ◆ Se requiere de un equipo especial para la compactación. (5, 6, 7, 10, 22 y 27)

2.4.2 Compresión Directa

Las características principales que debe cumplir un principio activo para fabricación por esta vía son:

- ◆ Forma cristalina.
- ◆ Buenas propiedades de compactibilidad y compresibilidad.
- ◆ Buenas propiedades de flujo.

Los dos últimos puntos se pueden solucionar considerando la proporción que utilicen y las características de los excipientes que se utilicen dentro de la formulación.

Es el método más sencillo para la fabricación de tabletas y resulta ser el proceso ideal cuando se tiene una mezcla de polvos con buenas propiedades de flujo, ya que en este proceso las propiedades de los polvos no son modificadas para su compresión.

Entre las ventajas que ofrece este método de fabricación se encuentran las siguientes:

- ◆ Fórmula más sencilla.
- ◆ Proceso más simple y económico.
- ◆ Se puede utilizar para principios sensibles al calor y la humedad, así como los que presentan punto de fusión bajo.



- ◆ Desintegración de las tabletas en partículas primarias del principio activo.
- ◆ Eliminación del uso de solventes orgánicos (utilizados para la preparación de la solución aglutinante).
- ◆ Menor número de operaciones unitarias.
- ◆ Menor equipo, espacio, tiempo y requerimientos energéticos.
- ◆ Mayor capacidad y flexibilidad de producción.
- ◆ Proceso reproducible.
- ◆ Reducción de tiempos de limpieza.
- ◆ Bajo riesgo de contaminación cruzada.
- ◆ Reducción de costos hasta en un 50% ó 60%, por la disminución de tiempo, mano de obra, limpieza, energía, áreas y pérdida de material.

Entre las desventajas que tiene este proceso se encuentran las siguientes:

- ◆ Se puede presentar segregación de los polvos por diferencias de densidades.
- ◆ Si el principio activo no tiene buenas características de compactibilidad, compresibilidad y se encuentra en una proporción elevada dentro de la formulación, se pueden presentar problemas durante el tableteado.
- ◆ Cuando las densidades de los componentes dentro de la formulación son muy diferentes, pueden presentarse problemas de uniformidad de contenido si el mezclado no es el adecuado.
- ◆ Se puede presentar carga electrostática durante el tamizado y mezclado ^(7, 8, 9, 21, 24, 25 y 29)

2.4.3 Vía Húmeda

Las características principales que debe cumplir un principio activo para fabricarse por esta vía son:

- ◆ No importan las características físicas del principio activo.
- ◆ Estable a la humedad y calor.

Es el método tradicional para la fabricación de tabletas, en el cual se adiciona una solución aglutinante a la mezcla de principio activo y excipientes, para convertirlo en una masa que se hará pasar por un tamiz, posteriormente se secará hasta obtener una humedad máxima de



5% y nuevamente será tamizado para obtener gránulos con las características que se requieran para el proceso de compresión.

Entre las ventajas que ofrece este método de fabricación se encuentran las siguientes:

- ◆ No importan las propiedades físicas del principio activo ni de los excipientes, como: tamaño de partícula, propiedades de flujo, compactibilidad y compresibilidad.
- ◆ Se pueden fabricar tabletas a partir de materiales polvorientos.
- ◆ Se mejoran las propiedades de flujo, compactibilidad y compresibilidad al incrementar el tamaño de partícula mediante la aglutinación.
- ◆ Se reduce la segregación.
- ◆ Se utilizan materias primas convencionales.

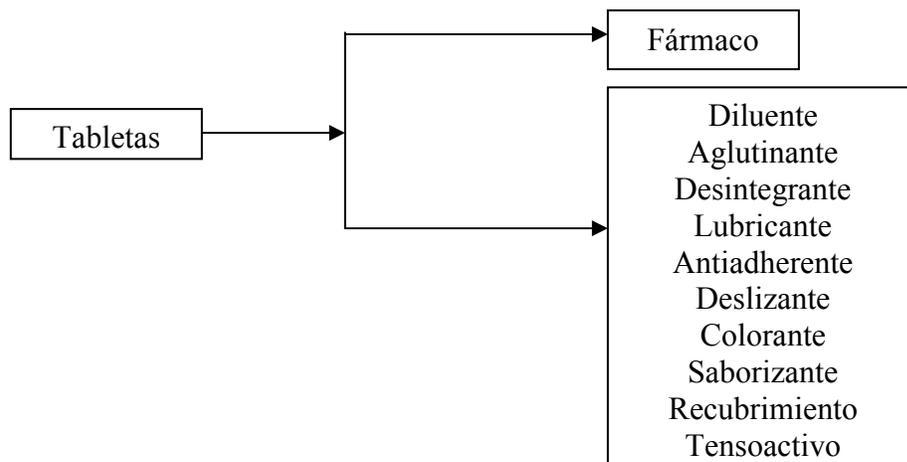
Entre las desventajas que tiene este proceso se encuentran las siguientes: No es recomendable para principios activos o excipientes sensibles al calor o la humedad

- ◆ Proceso mucho más complejo y costoso.
- ◆ Muchas etapas de producción.
- ◆ Más equipo, mayor espacio, mayor tiempo de proceso y gasto de energía.
- ◆ Requiere mano de obra calificada.
- ◆ Se puede formar masa dura que impida la liberación del principio activo.
- ◆ Puede incrementar el tiempo de desintegración y/o disolución.
- ◆ Mayor posibilidad de contaminación cruzada.
- ◆ Proceso difícil de validar.
- ◆ Pérdida de 5 a 10 % durante el proceso.
- ◆ Fórmula más compleja. (7, 8, 9, 12, 24, 28 y 29)

Las tabletas son formas farmacéuticas que constan de uno o varios principios activos y excipientes, entre los componentes de una tableta se encuentran los indicados en el diagrama 3, entre los cuales se indican excipientes para las diferentes vías de fabricación, así como excipientes que se utilizan para enmascarar malos sabores, o simplemente para brindarle estética a las tabletas.



Diagrama 3. Componentes de las Tabletas



2.4.4 PRINCIPIO ACTIVO

Proporciona el efecto terapéutico, puede ir desde 1.0% al 100%, dependiendo del proceso de fabricación y propiedades físicas (flujo, compactibilidad y compresibilidad). (7, 8, 9, 12, 22, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 y 35)

2.4.5 DILUENTES

Proporcionan volumen, cuerpo o peso al principio activo para poder manipularlo y comprimirlo, se puede utilizar solo o como mezcla de 2 o más, ya que se pueden presentar interacciones entre estos que provocan un incremento en las propiedades de compactibilidad y compresibilidad de las que presentan los materiales puros. La proporción en que se utilizan regularmente en la fórmula son de 20% a 80% dependiendo de la vía de fabricación y propiedades del principio activo.

Los requerimientos básicos que deben cumplir los diluentes son los siguientes:

- ◆ Ser un “aglutinante” efectivo para formar tabletas compactas y duras con poca presión.
- ◆ Buenas propiedades de flujo.
- ◆ Baja sensibilidad a los lubricantes.
- ◆ Buena estabilidad (no ser higroscópico).
- ◆ Compatible con los excipientes de la fórmula.
- ◆ Que no altere la biodisponibilidad del principio activo.



- ◆ Que pueda ser reprocesado sin pérdida de propiedades de flujo, compactibilidad y compresibilidad.
- ◆ Reproducible física, química y funcionalmente de lote a lote. (7, 8, 9, 12, 22, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 y 35)

Tabla 6. Diluentes utilizados con más frecuencia (Referencia 13)

Material	Contenido de humedad	Densidad g/mL
Lactosa Spray Dried (monohidratada)	5.00%	0.66 a 0.78
Lactosa Spray Dried (anhidra)	0.25 a 0.5%	0.80 a 0.74
Almidones	12.0 a 15.0%	0.62
Dextrosa monohidratada	8.0 a 9.0%	0.70 a 0.85
Celulosa microcristalina		
PH 101	4.00%	0.28
PH 102	4.00%	0.3
PH 200	4.00%	0.32
Celulosa en polvo	4.0 a 5.0%	0.91
Fosfato tricálcico	0.40%	0.8

2.4.6 AGLUTINANTES

Tabla 7. Sistemas típicos para granulación (Referencia 13)

Material	Proporción en la Formulación (%)	Proporción en la Solución aglutinante (%)
Acacia	2.0 a 5.0	10 a 25
Derivados de la celulosa	1.0 a 5.0	5 a 10
Gelatina	1.0 a 5.0	10 a 20
Glucosa	2.0 a 25.0	25 a 50
Poli metacrilatos	5.0 a 20.0	5 a 15
PVP	1.0 a 5.0	3 a 15
Almidón de maíz	1.0 a 5.0	5 a 10
Sacarosa	2.0 a 25.0	50 a 75
Sorbitol	2.0 a 10.0	10 a 25
Almidón pregelatinizado	1.0 a 10.0	2 a 5
Goma de tragacanto	1.0 a 4.0	3 a 10
Alginato de sodio	2.0 a 5.0	3 a 5

Exclusivo para los procesos de compresión por granulación húmeda y seca, cuya función es proporcionar la cohesividad a los polvos para poder granularlos y poder obtener buenas



propiedades de flujo, compresibilidad y compactibilidad mediante la formación de gránulos.

La proporción utilizada en formulación es del 5% a 20 % en solución (acuosa, alcohólica o hidro-alcohólica). (7, 8, 9, 12, 22, 24, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 y 35)

2.4.7 DESINTEGRANTES

Facilitan la disgregación de las tabletas en fragmentos más pequeños, incrementan su superficie de contacto del principio activo al ser administrada y por lo consiguiente su disolución y absorción, aunque no siempre se cumple la disgregación.

Tabla 8. Desintegrantes convencionales (Referencia 13)

Material	Proporción en la Fórmula (%)
Almidones	5.0 a 20.0
Alginatos	2.0 a 5.0
Celulosa microcristalina	5.0 a 15.0

Tabla 9. Superdesintegrantes más usuales (Referencia 13)

Material	Proporción en la Fórmula (%)
Croscarmelosa sódica	0.5 a 2.0
Glicolato sódico de almidón	0.5 a 4.0
Almidón pregelatinizado	0.5 a 4.0

Un buen agente desintegrante debe tener buena capacidad para absorber agua por capilaridad y su posterior hinchamiento en el menor tiempo posible.

El mecanismo de acción de los desintegrantes es el siguiente

- ◆ Absorción de agua. Debido a la capacidad que tienen las partículas de agua para penetrar los poros de la tableta por capilaridad, permitiendo la disgregación de la tableta.
- ◆ Hinchamiento. La absorción de agua y posterior hinchamiento permite la disgregación de la tableta por fractura interna de esta.
- ◆ Fuerzas de repulsión partícula-partícula. Al contacto con el agua las partículas se repelen provocando la fractura interna de la tableta.



- ◆ Deformación. Se ha demostrado que las partículas de algunos desintegrantes se deforman durante el proceso de compresión, las cuales al estar en contacto con el agua regresan a su forma y tamaño normal provocando la desintegración de la tableta. (7, 8, 9, 12, 22, 24, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 y 35)

2.4.8 LUBRICANTE

El objetivo primordial de los lubricantes es prevenir el desgaste de las piezas mecánicas producido durante el proceso de tableteo, reduciendo las fricciones interparticulares de los gránulos facilitando la expulsión del comprimido de la matriz, reduciendo la fricción metal-metal durante la expulsión de las tabletas de la matriz después de la compresión.

Tabla 10. Lubricantes insolubles en agua (Referencia 13)

Material	Proporción en la Fórmula (%)
Estearatos metálicos	0.25 a 2.0
Ácido esteárico	0.25 a 2.0
Talco	1.0 a 5.0
Ceras	1.0 a 5.0

Tabla 11. Lubricantes solubles en agua (Referencia 13)

Material	Proporción en la Fórmula (%)
Benzoato de sodio	1.0 a 5.0
Cloruro de sodio	1.0 a 5.0
Acetato de sodio	1.0 a 5.0
Lauril sulfato de sodio	1.0 a 5.0
Lauril sulfato de magnesio	1.0 a 2.0

Los agentes lubricantes se clasifican en dos grupos de acuerdo a su solubilidad y se recomienda que para principios activos insolubles se utilicen lubricantes solubles y viceversa. Un factor importante en las propiedades de flujo de una mezcla de polvos para comprimir además de la forma, densidad, humedad y distribución de tamaño de partícula es la adición de lubricantes antiadherentes y/o deslizantes. Los lubricantes más utilizados son los estearatos metálicos debido a que presentan mejores propiedades lubricantes aunque se puede llegar a presentar reacción con algunos productos a un pH ácido, pero cuando se llega a presentar este problema se suele cambiar por ácido esteárico o talco.



A pesar de que los estearatos son efectivos hacen a las tabletas repelentes al agua incrementando consecuentemente el tiempo de desintegración y bajando su biodisponibilidad, además de que para sólidos que se consolidan mediante deformación plástica los lubricantes pueden causar la formación de una película alrededor de la partícula provocando un incremento en la dureza de las tabletas. Las proporciones en las que se maneja el lubricante dentro de la formula son: 0.25% a 5.0% (7, 8, 9, 12, 22, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 y 35)

2.4.9 ANTIADHERENTE

El antiadherente tiene como objetivo evitar el pegado del polvo a la superficie de la matriz y punzones durante la compresión y expulsión, evitando la fricción gránulo–metal.

La proporción en que se utiliza dentro de la formulación es: 0.1% a 5.0 % (7, 8, 9, 12, 22, 24, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 y 35)

Tabla 12. Antiadherentes más comunes (Referencia 13)

Material	Proporción en la Fórmula (%)
Talco	0.1 a 5.0
Almidón de maíz	3.0 a 5.0
Dióxido de silicio	01. a 5.0
Lauril sulfato de sodio	Menos de 1.0
Estearatos metálicos	Menos de 1.0

2.4.10 DESLIZANTE

El deslizante se utiliza para reducir la fricción entre partícula–partícula, mejorando las características de flujo de los polvos a comprimir, actúa en la superficie de las partículas reduciendo las cargas electrostáticas y las fuerzas de Van der Walls.

Se utiliza en la formulación del 1.0% a 5.0 %. (7, 8, 9, 12, 22, 24, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 y 35)

Tabla 13. Deslizantes utilizados con más frecuencia (Referencia 13)

Material	Proporción en la Fórmula (%)
Talco	0.1 a 5.0
Almidón de maíz	1.0 a 5.0
Dióxido de silicio	0.1 a 5.0
Lauril sulfato de sodio	0.2 a 2.0
Estearatos metálicos	0.5 a 2.0



2.4.11 RECUBRIMIENTO

El recubrimiento se aplica y generalmente para dar estética a la tableta, enmascarar mal sabor y/u olor, dar estabilidad a la tableta y/o modificar la liberación del fármaco. (7, 8, 9, 12, 22, 24, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 y 35)

2.4.12 TENSOACTIVOS

Los tensoactivos son utilizados para reducir la tensión superficial incrementando la capacidad de disolución del principio activo. Se utilizan cuando el principio activo es insoluble o poco soluble. Se recomienda su utilización entre 0.01% al 3.0%

Los agentes surfactantes más utilizados son: Lauril Sulfato de Sodio y Dietilsulfosuccinato de sodio. (7, 8, 9, 12, 22, 24, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 y 35)

2.5 PROBLEMAS COMUNES QUE SE PRESENTAN EN EL PROCESO DE FABRICACIÓN

Durante el proceso de tableteo por lo regular se presentan una serie de problemas que tiene como origen diversos factores como la naturaleza de activos, excipientes, condiciones ambientales y de proceso.

2.5.1 DURANTE LA ALIMENTACIÓN

Alimentación pobre.

Se puede deber a exceso de polvos finos

- ◆ Tamaño de partícula no homogéneo.
- ◆ Flujo pobre del material a tabletear.
- ◆ Polvos que absorben humedad.

Solución:

- ◆ Minimizar el contenido de polvos finos.
- ◆ Controlar la humedad del polvo a granular.
- ◆ Homogenizar el tamaño de partícula.

“Inundación de la matriz”

Se puede deber a:



- ◆ Polvo con demasiado flujo para tabletear (esto ocasiona un atascamiento de la tableteadora).

Solución:

- ◆ Reducir el flujo del polvo a tabletear.
- ◆ Modificar la apertura de la tolva.

Segregación de polvos

Se puede deber a:

- ◆ Tamaño de partícula heterogéneo del polvo a tabletear.

Solución:

- ◆ Homogenizar el tamaño de partícula.

Variación de peso

Se puede deber a:

- ◆ Tamaño de partícula no homogéneo.
- ◆ Flujo pobre.
- ◆ Segregación de polvos al tabletear.

Solución:

- ◆ Homogenizar tamaño de partícula.
- ◆ Mejorar las propiedades de flujo. (7, 8, 9, 10, 12 y 13)

2.5.2 DURANTE EL MEZCLADO

Aglomeración de partículas

Se puede deber a:

- ◆ Fuerzas de atracción interparticulares.
- ◆ Cohesividad entre polvos.

Solución:

- ◆ Mezclar los polvos cohesivos con un 10% de diluyente primero.
- ◆ Utilizar mezcladoras con sistema de corte.

Segregación

Se puede deber a:

- ◆ Distribución de tamaño de partícula no homogéneo.
- ◆ Sobre mezclado.



- ◆ Empleo de mezcladora inapropiada.

Solución:

- ◆ Homogenizar tamaño de partícula.
- ◆ Optimizar el mezclado.

Desuniformidad de la mezcla

Se puede deber a:

- ◆ Carga inapropiada del mezclador (muy lleno).
- ◆ Mezclado inapropiado.
- ◆ Sobre mezclado.
- ◆ Distribución de partícula no homogénea.

Solución:

- ◆ Mezclar primero el principio activo con un 10% de diluyente.
- ◆ Optimizar mezclado. (7, 8, 9, 10, 12 y 13)

2.5.3 DURANTE LA COMPRESIÓN

Laminación (separación de capas)

Se puede deber a:

- ◆ Mala cohesividad de los polvos.
- ◆ Exceso de polvos finos, muy secos, con densidad muy baja y porosidad alta.
- ◆ Segregación de polvos.
- ◆ Atrapamiento de aire al tabletear.
- ◆ Desgaste de la superficie de los punzones o cavidad de la matriz.
- ◆ Exceso de la fuerza de compresión.

Solución:

- ◆ Eliminar los polvos finos.
- ◆ Mejorar la lubricación (aumentarlo, reducirlo o cambiarlo).
- ◆ Evitar el uso de materiales defectuosos (utilizar punzón y matriz cromados).

Picado

Se puede deber a:

- ◆ Exceso de polvos finos.



- ◆ Activos con punto de fusión bajo.
- ◆ Tamaño de partícula no homogéneo.
- ◆ Atrapamiento de aire al tabletear.
- ◆ Polvos porosos.
- ◆ Desgaste de la superficie de los punzones o cavidad de la matriz.

Solución:

- ◆ Eliminar polvos finos.
- ◆ Mejorar la lubricación (aumentarlo, reducirlo o cambiarlo).
- ◆ Evitar el uso de materiales defectuosos (utilizar punzón matrices cromados).
- ◆ No utilizar activos con punto de fusión bajo.

Moteado

Se puede deber a:

- ◆ Migración de color.
- ◆ Secado o mezclado inadecuado.
- ◆ Degradación de principio activo y/o materias primas.
- ◆ Contaminación cruzada.

Solución:

- ◆ Verificar la aparición de productos de degradación coloridos.
- ◆ Optimizar proceso de mezclado y secado.
- ◆ Evitar contaminación cruzada.

Descabezado

Se puede deber a:

- ◆ Falta de lubricación en punzones.
- ◆ Llenado incompleto de la matriz.
- ◆ Atrapamiento de aire.
- ◆ Desgaste de los punzones o cavidad de la matriz.
- ◆ Exceso en la fuerza de compresión.

Solución:

- ◆ Mejorar lubricación.
- ◆ Ajustar la fuerza de compresión.



- ◆ Evitar el uso de materiales defectuosos (utilizar punzón y matrices cromados).

Rayado

Se puede deber a:

- ◆ Falta de lubricación en punzones.
- ◆ Desgaste de la superficie de los punzones o cavidad de la matriz.
- ◆ Exceso de la fuerza de compresión.

Solución:

- ◆ Ajustar la fuerza de compresión.
- ◆ Evitar el uso de materiales defectuosos (utilizar punzón y matrices cromadas).

Pegado

Se puede deber a:

- ◆ Exceso de humedad.
- ◆ Componentes en la fórmula con punto de fusión bajo.
- ◆ Desgaste de la superficie de los punzones o cavidad de la matriz.
- ◆ Mala lubricación.
- ◆ Exceso en la fuerza de compresión.

Solución:

- ◆ Mejorar lubricación.
- ◆ Ajustar la fuerza de compresión.
- ◆ Controlar la humedad del polvo.
- ◆ Evitar el uso de materiales defectuosos (utilizar punzón y matrices cromados). (7, 8, 9, 10, 12 y 13)

2.5.4 PROBLEMAS EXCLUSIVOS DE LA GRANULACIÓN HUMEDA

Formación de masa pegajosa

Se puede deber a:

- ◆ Sobre humectación de la mezcla de polvos.
- ◆ Mezclado vigoroso durante la humectación.

Solución:



- ◆ Adicionar poco a poco la solución aglutinante.
- ◆ Cambio de agente aglutinante o vehículo.
- ◆ Optimizar el mezclado.

Atascamiento de la malla

Se puede deber a:

- ◆ Una masa demasiado pegajosa.
- ◆ Presencia de componentes gomosos.

Solución:

- ◆ Utilizar un granulador oscilatorio.
- ◆ Cambio de agente aglutinante.

Durante el secado en horno con charolas

Se puede presentar:

- ◆ Un secado no homogéneo.
- ◆ Formación de “caja dura”.
- ◆ Migración de color o de principio activo.

Solución:

- ◆ Cambiar el tipo de secado.
- ◆ Colocar una menor carga en las charolas.
- ◆ Mover la carga durante el secado. (7, 8, 9, 10, 12 y 13)



III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes supone hoy día un problema sanitario y socioeconómico de primera magnitud que exige la máxima atención para establecer programas de prevención y control. Los costos económicos asociados al tratamiento y sus complicaciones representan una grave carga para los servicios de salud y para los pacientes. En el mundo occidental la prevalencia de DM tipo 2 se estima entre 2% y 8% de la población según los distintos estudios. Se estima que 50% de los casos permanecen sin diagnosticar, dicha prevalencia aumenta de forma significativa en relación con la edad alcanzando cifras hasta de 10 a 15% en la población mayor de 60 años. En lo referente a la mortalidad en Estados Unidos los pacientes con diabetes diagnosticada tienen una tasa de mortalidad 11 veces superior a la población general. En países desarrollados ocupa del cuarto al octavo lugar entre las causas de defunción. En México llegó a ocupar el tercer lugar, según la estadística de 1999 de la secretaria de Salud (SS). Pero para el año 2000 fue reportada como la primera causa de mortalidad general en nuestro país. ⁽³⁶⁾ La Diabetes Mellitus está catalogada entre los 3 padecimientos de mayor importancia en México. La prevalencia se encuentra entre el 6.5 y el 14% de los adultos, con una tendencia ascendente; en especial, ahora se observan casos de diabetes en personas cada vez más jóvenes. La tasa de mortalidad asociada a diabetes, en México, se encuentra entre las 5 más altas del mundo. Casi el 5% de todas las muertes del país se pueden atribuir a la diabetes, y en los mayores de 45 años esta proporción aumenta al 10%.

Debido a que es un problema de salud que tiene una tendencia a crecer ya que se conoce que en México existen 10 millones de personas que la padecen y un 10% de pacientes que permanecen sin ser diagnosticados, existe la necesidad de elaborar medicamentos que garanticen un efecto terapéutico, eficaces, seguros y a un precio al alcance de la población que padece esta enfermedad, una opción viable son los medicamentos genéricos intercambiables (GI).



Los medicamentos GI, son productos fabricados por laboratorios diferentes al que los elaboro originalmente, pero cuyo periodo de patente ha vencido. Una vez que el medicamento ha perdido su patente, después de 20 años, es posible la elaboración de un medicamento GI que ha demostrado mediante estudios de bioequivalencia su intercambiabilidad y el precio de estos, esta por debajo del producto de referencia.⁽³⁷⁾



IV OBJETIVO GENERAL

Preformular y formular tabletas de Clorhidrato de Metformina con Glibenclamida (500mg/5mg), que presente una uniformidad de contenido en cada uno de sus activos equivalente al medicamento de referencia y además presenten estabilidad física, química y microbiológica, un producto con un proceso reproducible y susceptible a ser validado.

4.1 OBJETIVOS PARTICULARES

- ◆ Determinar los excipientes para la preformulación y formulación de tabletas de Clorhidrato de Metformina con Glibenclamida de acuerdo a las características químicas, físicas y reológicas de los principios activos y los recursos con que cuenta el laboratorio.

- ◆ Establecer el proceso de fabricación, así como la vía de fabricación de acuerdo a las características de compresibilidad y reología de la mezcla de polvos.

- ◆ Fabricar tres lotes pilotos y evaluar la estabilidad de las tabletas de estos, conforme a la NOM-073-SSA1-1993, “Estabilidad de Medicamentos”.

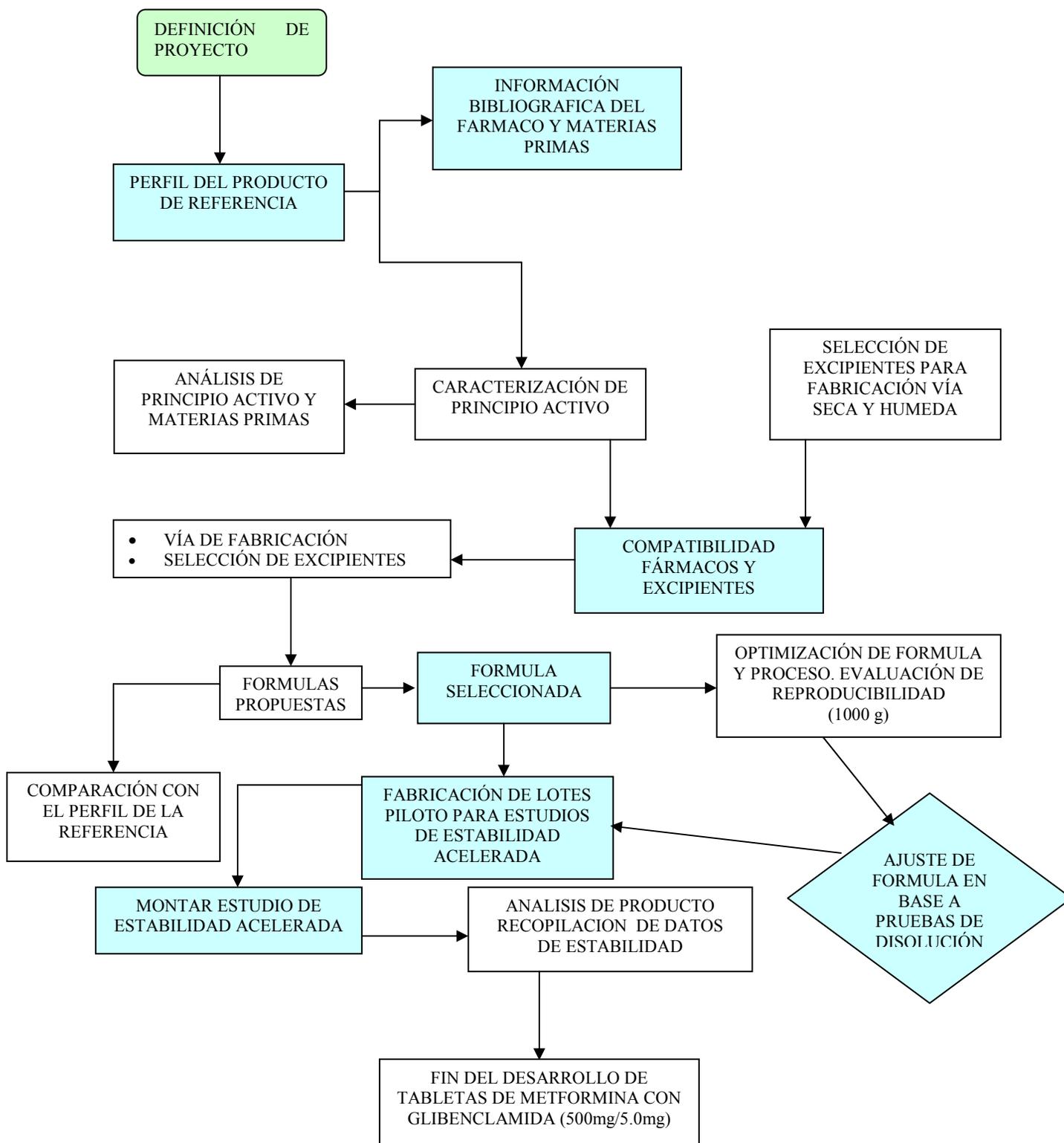


V. HIPOTESIS

De acuerdo a las condiciones, materiales y recursos con los que cuentan los laboratorios Protein Apotex, es posible la preformulación y formulación de las tabletas de Clorhidrato de Metformina con Glibenclamida (500mg/5mg), que demuestren homogeneidad en el contenido de sus activos con respecto al medicamento de referencia, así como una estabilidad física y química, con un proceso reproducible y susceptible a validar, el desarrollo de un medicamento de calidad y capaz de considerarse genérico intercambiable al producto de referencia.



VI METODOLOGÍA





6.1 MATERIAL Y EQUIPO EMPLEADO EN EL DESARROLLO

6.1.1 MATERIAL DE LABORATORIO

- ◆ Espátulas de acero inoxidable
- ◆ Barras de agitación magnética
- ◆ Cucharones de acero inoxidable
- ◆ Cromatofolios de sílice gel
- ◆ Embudo de acero inoxidable
- ◆ Anillos de hierro
- ◆ Mechero Fisher
- ◆ Triángulos de porcelana
- ◆ Soporte universal
- ◆ Cronómetro
- ◆ Tamices de acero inoxidable
- ◆ Vasos de acero inoxidable
- ◆ Crisol de porcelana
- ◆ Mangueras de hule
- ◆ Gradillas
- ◆ Vasos de precipitados
- ◆ Probetas
- ◆ Pipetas graduadas
- ◆ Pipetas volumétricas
- ◆ Matraces volumétricos
- ◆ Matraces ErlenMeyer
- ◆ Cámaras de elución
- ◆ Viales de vidrio transparentes y de color ámbar
- ◆ Micro jeringa
- ◆ Sistema para reflujo
- ◆ Tubos de ensayo



6.1.2 EQUIPO E INSTRUMENTOS

Tabla 14. Equipos e Instrumentos utilizados

Equipo y/o instrumento	Marca	Modelo
Cromatógrafo de líquidos	Hewlett Packard	HP 100
Potenciómetro	Beckman	Φ50 pH Meter
Balanza analítica	Metler Toledo	AG204
Balanza granataria	Ohaus	510
Cámara de humedad	Craft	Humicab
Parrillas de agitación	PMC	259P
Equipo para determinar punto de fusión	Buchii	Buchii 510
Refrigerador	General Electric	S/I
Estufas de 30°, 40° y 60°C	Felisa	Turboplus
Mufla	Felisa	132
Lámpara de luz UV	Desconocida	Desconocida
Centrífuga	UVP-inc	UVGL-25
Espectrofotómetro de UV	Agilent Technology	G30B
Espectrofotómetro de IR	Hewlett Packard Perkin Elmer	1600 series
Tableteadora	Picola	10 estaciones
Granulador oscilante	Erweka	Fgs
Durómetro	Vankel	VK200
Friabilizador	Vankel	45-1200
Desintegrador	Vankel	VK100
Disolutor	Hanson Research	SR-8 Plus
Compactador de polvos	Vector	S/I
Microscopio	Iroscope	U-BHF

S/I = Sin Información

6.2 DEFINICIÓN DEL PROYECTO

La finalidad del proyecto es obtener tabletas de Clorhidrato de Metformina con Glibenclamida de 500mg/5.0mg, mediante un proceso reproducible y susceptible al escalamiento con los equipos que cuenta la planta de fabricación de los laboratorios Protein-Apotex, un medicamento que pueda ser de fácil acceso económico para la población en general que padecen de diabetes mellitus del tipo 2.



6.3 PERFIL DEL PRODUCTO REFERENCIA

El perfil del Producto de referencia es necesario para poder determinar las especificaciones físico químicas del producto a desarrollar.

Para el estudio de preformulación es necesario determinar los siguientes parámetros del producto de referencia:

- ◆ Peso
- ◆ Dureza
- ◆ Friabilidad
- ◆ Desintegración en agua
- ◆ Humedad

Para el ajuste de la fórmula final son necesarios los siguientes parámetros:

- ◆ Disolución del Clorhidrato de Metformina
- ◆ Perfil de disolución del Clorhidrato de Metformina
- ◆ Valoración de Glibenclamida y Clorhidrato de Metformina

6.4 PREFORMULACIÓN

Para el estudio de preformulación se realizó la caracterización química y reológica de los activos, así como el estudio de compatibilidad con diferentes excipientes para compresión directa, granulación en seco y húmeda.

6.4.1 CARACTERIZACIÓN CLORHIDRATO DE METFORMINA

6.4.1.1 CARACTERIZACIÓN FÍSICO-QUÍMICA DEL CLORHIDRATO DE METFORMINA

1. CONTENIDO ⁽³⁸⁾.

Contiene no menos del 98.5% y no más del 101.0% de Clorhidrato de Metformina ($C_4H_{11}N_5HCl$) calculado con referencia a la sustancia seca.

2. DESCRIPCIÓN ⁽³⁹⁾.

Polvo fino blanco, tiende a formar aglomerados.



3. SOLUBILIDAD ⁽³⁸⁾.

Libremente soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol, prácticamente insoluble en acetona y cloruro de metileno.

4. IDENTIDAD ⁽³⁸⁾

TEMPERATURA DE FUSIÓN ⁽³⁸⁾

Funde de 222°C a 226°C.

INFRARROJO (IR) ⁽³⁸⁾

El espectro obtenido de la muestra corresponde al espectro de la referencia.

CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (CCF) ⁽³⁸⁾

La mancha principal obtenida con la sustancia de muestra es similar en posición, tamaño e intensidad a la mancha obtenida con la solución de referencia.

REACCIÓN COLORIDA ⁽³⁸⁾

Cumple con la prueba si desarrolla un color rosa.

CLORUROS ⁽³⁸⁾

Cumple si da reacción positiva a cloruros al enturbiarse la solución o formarse un precipitado blanco.

5. APARIENCIA DE LA SOLUCIÓN ⁽³⁸⁾

La solución es clara e incolora en agua.

6. SUSTANCIAS RELACIONADAS (HPLC) ⁽³⁸⁾

Cianoguanidina:

Ningún área de las señales debidas a la Cianoguanidina en la solución de prueba, es mayor al área obtenida con la solución de referencia (a) (0.02%)

Otras Impurezas:

Ningún área de las señales registradas diferentes al Clorhidrato de Metformina y a la Cianoguanidina son mayores que el área obtenida por el pico principal en el cromatograma de la solución de referencia (b) (0.1%).

7. METALES PESADOS ⁽³⁸⁾

No más de 10 ppm.

8. PERDIDA POR SECADO ⁽³⁸⁾

No más de 0.5%, determinado en 1g a 105°C durante 5 horas.



9. RESIDUO DE IGNICIÓN ⁽³⁸⁾

No más de 0.1 % determinado en un gramo de Clorhidrato de Metformina materia prima.

10. VALORACIÓN ⁽³⁸⁾

Contiene no menos de 98.5% y no más de 101.0% de Clorhidrato de Metformina ($C_4H_{11}N_5 HCl$) en base seca.

6.4.1.2 CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA DEL CLORHIDRATO DE METFORMINA

1. TAMAÑO DE PARTICULA ⁽⁴⁰⁾

Mediante microscopia (en aceite de inmersión), sobre un portaobjetos se coloca una pequeña muestra del polvo, extendiendo para evitar la formación de aglomerados, se coloca encima de la muestra un cubreobjetos y una gota de aceite de inmersión, para determinar el tamaño de partícula se utiliza un ocular graduado en micras, el cual se coloca en el microscopio y se observa con el objetivo de 100X, se determina el ancho y largo a 100 partículas.

2. ANGULO DE REPOSO ⁽³⁹⁾

Sostener en un soporte universal un embudo de acero inoxidable, a 5 cm de distancia de la superficie, tapar su orificio de salida, adicionar polvo hasta enrasar el embudo, quitar la tapa de su orificio de salida para que fluya el polvo.

Calcular el ángulo de reposo promedio de 3 determinaciones, mediante la siguiente fórmula:

$$\alpha = \tan^{-1} (h/r)$$

Donde:

α = ángulo de reposo

h = altura del triángulo formado (por el polvo)

r = radio del triángulo

3. VELOCIDAD DE FLUJO ⁽³⁹⁾

Tomar el tiempo que tarda en caer el polvo en la determinación anterior. Calcular la velocidad de flujo mediante la siguiente fórmula:

$$V = M/T$$

Donde:



V = velocidad de flujo.

M = cantidad de muestra en gramos.

T = tiempo que tarda en fluir la muestra en segundos.

4. DENSIDAD APARENTE Y COMPACTADA ⁽⁴⁰⁾

Pesar la probeta vacía (P1), agregar el polvo cuidadosamente hasta 50mL y pesar de nuevo (P2). Tapar la probeta y dejarla caer verticalmente sobre una superficie plana a una altura de 3cm hasta que el volumen de la muestra se mantenga constante. Calcular la densidad compactada promedio de 3 determinaciones con la siguiente fórmula:

$$D_c = m/v$$

Donde:

D_c = densidad compactada

m = peso de la muestra en gramos (P2–P1)

v = volumen compactado de la muestra en mL

Interpretación. La muestra cumple de acuerdo a la siguiente especificación:

Densidad Aparente: 0.30 a 0.50 g/mL

Densidad Compactada: 0.50 a 0.70 g/mL

5. COMPACTIBILIDAD Y COMPRESIBILIDAD

Índice de Carr = [(densidad compactada–densidad aparente) / densidad compactada] X 100

Índice de Haussner: densidad compactada / densidad aparente

6.4.2 CARACTERIZACIÓN DE LA GLIBENCLAMIDA

6.4.2.1 CARACTERIZACIÓN FÍSICO–QUÍMICA DE LA GLIBENCLAMIDA

1. CONTENIDO ⁽³⁸⁾

Contiene no menos del 99.0% y no más del 101.0% de Glibenclamida (C₂₃H₂₈ClN₃O₅S) calculado con referencia a la sustancia seca.

2. DESCRIPCIÓN ⁽³⁸⁾

Polvo fino blanco o ligeramente blanco

3. SOLUBILIDAD ⁽³⁹⁾

Prácticamente insoluble en agua y éter, poco soluble en cloruro de metileno, ligeramente soluble en alcohol y metanol. Se disuelve en soluciones de álcalis diluidos.



4. IDENTIDAD ⁽³⁸⁾

TEMPERATURA DE FUSIÓN ⁽³⁸⁾

Funde de 169 °C a 174 °C.

ULTRAVIOLETA (UV) ⁽³⁸⁾

INFRARROJO (IR) ⁽³⁸⁾

El espectro obtenido de la muestra corresponde al espectro de la referencia.

CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (CCF) ⁽³⁸⁾

Observar las placas cromatográficas obtenidas en la prueba de sustancias relacionadas con luz UV a 254 nm.

La mancha principal en el cromatograma obtenido con la solución de prueba (b) es similar en posición (RF) y tamaño a la mancha principal obtenida en el cromatograma con la solución de referencia (a).

PRUEBA DE COLOR ⁽³⁸⁾

Cumple si la solución se observar de color azul fluorescente al incidir el haz de luz UV.

5. APARIENCIA DE LA SOLUCIÓN ⁽³⁸⁾

La solución se observa clara e incolora.

6. SUSTANCIAS RELACIONADAS (CCF) ⁽³⁸⁾

Cumple si:

- a. Ninguna de las manchas correspondientes a la impureza A de Glibenclamida obtenidas con la solución de prueba (a) es más intensa que la mancha obtenida con la solución de referencia (b) (0.4%)
- b. Ninguna mancha diferente a las correspondientes a Glibenclamida y a la Impureza A de Glibenclamida obtenidas con la solución de prueba (a) es más intensa que la mancha debida a la solución de referencia (c) (0.2%).
- c. La prueba no es valida a menos que el cromatograma obtenido con la solución de referencia (d) muestre claramente separadas 2 manchas.

7. METALES PESADOS ⁽³⁸⁾

No más de 20 ppm determinados en 1g de Glibenclamida materia prima.

8. PERDIDA POR SECADO ⁽³⁸⁾

No más de 1.0%, determinado en 1g a 105°C.



9. RESIDUO DE IGNICIÓN ⁽³⁸⁾

No más de 0.1% determinado en un gramo de Glibenclamida materia prima.

10. VALORACIÓN ⁽³⁸⁾

Contiene no menos de 99.0% y no más de 101% de Glibenclamida calculada en base seca.

6.4.2.2 CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA DE LA GLIBENCLAMIDA

1. TAMAÑO DE PARTICULA ⁽⁴⁰⁾

Ver método de Clorhidrato de Metformina Pág. 45

2. ANGULO DE REPOSO ⁽³⁹⁾

Ver método de Clorhidrato de Metformina Pág. 45

3. VELOCIDAD DE FLUJO ⁽³⁹⁾

Ver método de Clorhidrato de Metformina Pág. 45

4. DENSIDAD APARENTE Y COMPACTADA ⁽⁴⁰⁾

Ver método de Clorhidrato de Metformina Pág. 46

5. COMPACTIBILIDAD Y COMPRESIBILIDAD

Ver método de Clorhidrato de Metformina Pág. 46

6.5 COMPATIBILIDAD FÁRMACO EXCIPIENTES

La fase móvil utilizada en CCF para la evaluación de Glibenclamida es el siguiente: cloroformo, ciclohexano, ácido acético glacial y alcohol al 96%(45%:45%:5%:5%) el Rf. 0.540

La técnica es la siguiente:

- ◆ Preparar una solución al 2% m/v de la muestra y de la referencia utilizando como disolvente una mezcla metanol y cloroformo (50:50).
- ◆ Aplicar en una cromatoplaqa de aluminio recubierta con sílice 60 F₂₅₄ de 0.25mm de espesor, de 6cm x 11cm una alícuota de 10µl en un extremo de la placa y en el otro extremo la solución de referencia.
- ◆ Saturar la cámara de elución durante 15min con la siguiente fase: cloroformo, ciclohexano, alcohol al 96% y ácido acético glacial (45:45:5:5)
- ◆ Dejar eluir tres cuartas partes de la cromatoplaqa, sacar marcar el frente del solvente y dejar secar dentro de la campana de extracción.



- ◆ Observar las manchas mediante la lámpara de luz UV. a 254nm
- ◆ La mancha obtenida con la solución de referencia y la muestra corresponden al mismo Rf.

El sistema para evaluar el Clorhidrato de Metformina es el siguiente: agua deionizada, metanol, ácido acético glacial (60:40:1.5) el Rf. 0.588

Técnica para Clorhidrato de Metformina:

- ◆ Solución muestra y de la referencia: disolver 20mg utilizando como disolvente agua deionizada.
- ◆ Aplicar en una cromatoplaqa de aluminio recubierta con sílice 60 F₂₅₄ de 0.25mm de espesor, una alícuota de 10µl en un extremo de la placa y en el otro extremo la solución de referencia.
- ◆ Saturar la cámara de elución durante 15min con la siguiente fase: agua deionizada, metanol, ácido acético glacial (60:40:1.5)
- ◆ Dejar eluir tres cuartas partes de la cromatoplaqa, sacar, marcar el frente del solvente y dejar secar dentro de la campana de extracción.
- ◆ Observar las manchas mediante la lámpara de luz UV a 254nm
- ◆ La mancha del estándar y la muestra corresponden al mismo Rf.

Para la realización de las degradaciones aceleradas se prepararon las siguientes soluciones:

Sol. 1N NaOH en etanol al 96%.

Sol. 1N HCl en metanol

Sol. Al 10% de H₂O₂ en metanol.

Las soluciones y el procedimiento se realizaron de acuerdo lo establecido en los procedimientos internos de Protein-Apotex. Se utilizaron soluciones en Alcohol debido a la solubilidad de la Glibenclamida.

6.5.1 SELECCIÓN DE EXCIPIENTES PROPUESTOS PARA LA FORMULACIÓN

Para proponer los excipientes que se emplearon en estudio de preformulación se basaron en los siguientes puntos:

- ◆ El comportamiento (desintegración) del producto referencia
- ◆ Las diferentes vías de fabricación (compresión directa, granulación húmeda y seca).



- ◆ Los recursos con los que cuenta el laboratorio de Investigación y Desarrollo del laboratorio Protein-Apotex.

Tabla 15. Caracterización Física del producto de referencia

Determinaciones	Especificación Obtenida
Descripción	Tabletas recubiertas de color naranja, de forma oval lisas de una cara y de la otra con una ranura de tipo bisectada, grabada con un círculo dentado de un extremo y el otro con las letras CL.
Dimensiones	Largo: 16.200mm., Ancho: 9.12mm, Bisel: 2.88mm
Peso promedio	656.00mg
Dureza	10 Kg. a 15 Kg/cm ² .
Espesor	5.90mm. a 6.00mm.
Humedad	1.0% a 6.0% (en termo balanza 105°C/15min.)
*Desintegración en agua	No mayor a 15min.
Material de Empaque	Blister de burbuja transparente con una capa de aluminio, con 15 tabletas cada blister.

*La desintegración de la tableta se lleva acabo de forma erosionada, esto es que la tableta no explota sino que se desintegra lentamente, por lo cual se deduce que la formulación contiene excipientes solubles en agua.

Tabla 16. Lista de excipientes propuestos para el estudio de preformulación

EXCIPIENTE	FUNCIÓN EN FORMULA
Celulosa microcristalina tipo:	
PH101	Diluyente
PH 102	Diluyente
PH 200	Diluyente
Lactosa Monohidratada	Diluyente
Fosfato de calcio	Diluyente
Hidroxipropil metilcelulosa	Diluyente y Aglutinante
Celulosa microcristalina silificada	Diluyente
Croscarmelosa sódica	Desintegrante
Crospovidona	Desintegrante
Almidón glicolato de sodio	Desintegrante
Polietilen glicol 6000	Aglutinante
Povidona	Aglutinante



Dióxido de silicio coloidal	Deslizante
Estearato de magnesio	Lubricante
Ácido esteárico	Lubricante
Ludipress (mezcla de lactosa monohidratada + crospovidona + polividona aproximadamente 93% / 3.5% / 3.5%)	Diluyente
Talco	Lubricante
Recubrimiento anaranjado	Recubrimiento

El estudio de compatibilidad fármaco / excipiente, para la selección de excipientes que se utilizarán en la formulación se llevo a cabo utilizando proporciones de 1:1 de cada uno de los excipientes con Clorhidrato de Metformina y con Glibenclamida, así también se realiza compatibilidad de Clorhidrato de Metformina con Glibenclamida en las mismas proporciones. Las condiciones a las que fueron sometidas las muestras fueron 30°C, 40°C, 60°C y 40°C con 75% de humedad relativa durante 30 días, realizando muestreo cada semana.

Tabla 17. Lotes de Prueba para Selección de Excipientes para la Formulación

Componentes	Lotes de Pruebas Fabricados (%)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Activo 1	76.92	76.92	71.43	71.43	67.57	67.57	69.44	63.29	71.43
Activo 2	0.77	0.77	0.36	0.36	0.34	0.34	0.34	0.64	0.36
Diluyente 1	--	--	3.57	5.71	5.40	--	--	--	--
Diluyente 2	--	--	--	--	--	13.51	--	--	--
Diluyente 3	--	--	--	--	--	--	--	--	14.28
Diluyente 4	--	--	--	--	--	--	13.88	16.70	--
Aglutinante 1	18.30	17.308	17.48	5.84	10.93	10.93	14.77	12.02	12.14
Aglutinante 2	--	--	--	--	--	--	--	5.06	--
Lubricante 1	0.50	1.0	0.35	0.17	0.16	0.16	0.40	0.38	0.34
Lubricante 2	--	1.0	--	--	--	--	--	--	--
Lubricante 3	--	--	0.35	0.17	0.16	0.16	0.40	0.38	0.34
Desintegrante 1	2.0	2.0	0.25	0.025	0.024	0.025	--	--	0.10
Deslizante	0.50	1.0	0.50	2.0	1.89	1.89	0.75	1.52	1.0



Para la selección de los excipientes se tomaron en cuenta las siguientes características:

- ◆ Caracterización del producto de referencia.
- ◆ Las características reológicas de la mezcla de polvos.
- ◆ Eliminación del pegado en matrices y punzones.
- ◆ Eliminar rayado en las tabletas.
- ◆ Dureza mayor de 10 Kg.
- ◆ Friabilidad menor al 1.0% (núcleo).
- ◆ El peso de la tableta final menor a 850 mg.
- ◆ Tiempo y forma de desintegración en agua.
- ◆ Un proceso de fabricación por precompresión.

6.6 PROCESO DE FABRICACIÓN

Por necesidades del laboratorio Protein Apotex, se plantea un método de fabricación mediante una granulación por vía seca, un método de fabricación que permite una distribución uniforme de la Glibenclamida (principio activo que se encuentra en menor concentración en la fórmula) y que permite ser reproducible

El proceso de fabricación es el siguiente:

1. Pesar las materias primas.
2. Tamizar las materias primas por malla adecuada.
3. Mezclar durante el tiempo establecido el diluyente (30%) y Glibenclamida (100%) e identificar como premezcla.
4. Mezclar durante el tiempo establecido la premezcla y el aglutinante.
5. Adicionar al mezclador en el orden indicado el Clorhidrato de Metformina, la mezcla del paso anterior, deslizante (70%), lubricante (50%) y mezclar durante el tiempo establecido.
6. Compactar la mezcla del paso anterior de acuerdo a las condiciones establecidas.
7. Granular con malla adecuada.
8. Cargar el mezclador con el granulado y el resto de los excipientes.
9. Mezclar durante el tiempo establecido.



10. Tabletear el producto de acuerdo a especificaciones.

Recubrimiento (estético):

1. Preparar una suspensión del Recubrimiento a la concentración establecida.
2. Colocar los núcleos en el bombo para recubrir y girar este a velocidad establecida.
3. Calentar los núcleos a la temperatura establecida.
4. Aspersar la suspensión para recubrir los núcleos en las condiciones establecidas.

Para la optimización del proceso se realizará una curva de mezclado, con tres lotes consecutivos, para lo cual se tomarán por lo menos 5 puntos del mezclador y se evaluará la uniformidad de la Glibenclamida.

Se realizará una prueba de perfil de disolución del Clorhidrato de Metformina para el ajuste de aglutinantes. La prueba se realizará siguiendo las condiciones que se establecen en la técnica de análisis de producto terminado, en la prueba de disolución de Clorhidrato de Metformina (técnica desarrollada en Protein Apotex)

6.7 MATERIAL DE EMPAQUE PROPUESTO PARA EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

El material de empaque designado para el desarrollo, es Frasco Blanco de Polietileno de Alta Densidad, con Tapa de Rosca, la presentación es de 60 tabletas por frasco.

El material de empaque utilizado tiene las siguientes características:

Tabla 18. Especificación Técnica del frasco Blanco PAD.

Características	Especificación
Descripción	Frasco cilíndrico de 25 mL.
Color	Blanco
Cuello	SNAP 31 mm.
Toxicidad	Atóxico.
Capacidad útil	25 mL.
Capacidad al derrame	29.5 - 33.3 mL.
Peso unitario	4.50 - 6.00 g
Dimensiones	Se anexa especificación dimensional.
Hermeticidad	Cumple con la prueba de farmacopea mexicana MGA-0486, 7ªEd.
Material de moldeo	Polietileno de alta densidad

**Tabla 19. Especificación Técnica de la Tapa de Rosca.**

Características	Especificación
Descripción	Tapa cilíndrica
Tipo	Plano inviolable
Color	Blanco
Rosca	SNAP 31 mm
Toxicidad	Atóxico
Peso unitario	2.0 - 3.0 g
Dimensiones	Se anexa especificación dimensional
Material de moldeo	Polietileno de baja densidad

6.8 ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Tabla 20. Estabilidad Acelerada

MUESTREO	FECHA DE MUESTREO	
	30°C/65% H.R.	40°C/70% H.R.
INICIAL		29 AGO
30 DIAS		29 SEP
60 DIAS		29 OCT
90 DIAS	28 NOV	28 NOV
180 DIAS	01 MAR	01 MAR

El estudio de estabilidad se realizó con tres lotes de 10Kg, basada en la NOM-073-SSA1-1993, bajo las siguientes condiciones:

- ◆ 30°C con Humedad Relativa no mayor a 65%, durante 90 días.
- ◆ 40°C con 75% de Humedad Relativa durante 30, 60 y 90 días.
- ◆ Se colocaron 60 tabletas por cada frasco.
- ◆ Se coloca un saco desecante de Sílice en cada frasco.
- ◆ Se coloca una mota de poliuretano en cada frasco.

El programa de estabilidades propuesto se observa en la tabla 20

Los parámetros evaluados son los siguientes:

- ◆ Uniformidad de contenido para cada uno de los principios activos (análisis inicial).
- ◆ Valoración de cada uno de los principios activos.



- ◆ Disolución de Clorhidrato de Metformina.
- ◆ Sustancias relacionadas para cada uno de los principios activos.
- ◆ Variación de Peso.
- ◆ Dureza.
- ◆ Desintegración.
- ◆ Friabilidad (Solo Informativo)
- ◆ Humedad.
- ◆ Identidad.
- ◆ Descripción.
- ◆ Hongos filamentosos y Levaduras.
- ◆ Microorganismos Objetables.

6.9 TÉCNICA DE ANÁLISIS DE PRODUCTO TERMINADO

1. **NOMBRE GENERICO:** Clorhidrato de Metformina / Glibenclamida

2. **FORMA FARMACEUTICA.** Tabletas

3. **FORMULA.**

FORMULA: 500/5.0mg:

Cada tableta contiene: Clorhidrato de Metformina.....500mg
Glibenclamida.....5.0mg
Excipiente.....1 Tableta

4. **SUSTANCIA DE REFERENCIA.**

Clorhidrato de Metformina, sustancia de referencia. Secar a 105 °C por 1 hora.

Glibenclamida, sustancia de referencia. Secar a 105 °C por 1 hora

5. **CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO.**

Contiene no menos de 95% y no más del 105% de la cantidad de Clorhidrato de Metformina indicada en el marbete.

Contiene no menos de 95% y no más del 105% de la cantidad de Glibenclamida indicada en el marbete.



6. DESCRIPCIÓN ⁽⁴⁰⁾.

Tableta anaranjada recubierta, con forma oval, biconvexa, ambas caras lisas, libre de fracturas y partículas extrañas.

7. IDENTIDAD ^(39 y 40)

INTERPRETACIÓN:

Los tiempos de retención obtenidos en el cromatograma de la muestra para Clorhidrato de Metformina y Glibenclamida corresponden con los tiempos de retención en el cromatograma de referencia obtenido de acuerdo a la valoración.

8. PESO PROMEDIO ⁽⁴⁰⁾.

790.0mg \pm 5% (750.5mg- 829.5mg).

9. VARIACIÓN DE PESO ⁽⁴⁰⁾

CV \leq 6%.

10. DUREZA ⁽⁴⁰⁾

Mínimo 10Kg/cm².

11. HUMEDAD ⁽⁴⁰⁾

(Termobalanza). Máximo 6%.

12. DESINTEGRACIÓN. ⁽³⁹⁾

No mayor a 30 minutos en agua.

13. VALORACIÓN ^(38, 39 y 40)

Contiene no menos de 95% y no más de 105% de la cantidad de Clorhidrato de Metformina indicada en el marbete.

Contiene no menos de 95% y no más de 105% de la cantidad de Glibenclamida indicada en el marbete.

14. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO ^(38 y 39)

Cumple con especificaciones si la uniformidad de contenido para cada uno de los principios activos no menos del 85% y no más del 115%.

15. DISOLUCIÓN ^(38, 39 y 40)

Q75 para Clorhidrato de Metformina en 45 minutos.

16. SUSTANCIAS RELACIONADAS ⁽³⁸⁾.

INTERPRETACIÓN



Cianoguanidina: Ningún área de las señales debidas a la cianoguanidina en la solución de muestra, es mayor al área obtenida con la solución de referencia (A) (0.02%).

Otras impurezas: ningún área de las señales registradas diferentes al Clorhidrato de Metformina y a la Cianoguanidina son mayores que el área obtenida por el pico principal en el cromatograma de la solución de referencia (B) (0.1).

17. RECUENTO DE ORGANISMOS MESÓFILOS AEROBIOS ^(39 y 40)

No más de 100UFC/g.

18. RECUENTO DE HONGOS FILAMENTOSOS Y LEVADURAS ^(39 y 40)

No más de 10UFC/g.

19. INVESTIGACIÓN DE MICROORGANISMOS OBJETABLES ^(39 y 40)

Ausentes

**VII RESULTADOS****7.1 CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA Y REOLÓGICA DEL CLORHIDRATO DE METFORMINA Y GLIBENCLAMIDA****Tabla 21. Resultados de la Caracterización Físicoquímica del Clorhidrato de Metformina**

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Descripción	Polvo fino blanco, tiende a formar aglomerados.	Polvo fino blanco, tiende a formar aglomerados
Solubilidad	Libremente soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol, prácticamente insoluble en acetona y cloruro de metileno.	Cumple
Identidad	T.F: 222 °C a 226 °C	223.3°C
	I.R: Conforme a la sustancia de referencia	Conforme a la referencia
	CCF: Conforme a la sustancia de referencia	Conforme a la referencia.
	Reacción colorida: Desarrolla un color rosa.	Desarrolla color rosa.
	Reacción de cloruros: Positiva.	Positivo.
Apariencia de Solución	Solución clara e incolora en agua	Cumple.
Sustancias Relacionadas (HPLC)	Cianoguanidina: No más de 0.02 % Otras impurezas: No más de 0.10 %	0.006% Menos de 0.10%
Metales Pesados	No más de 10 ppm	Menos de 10ppm.
Perdida por Secado	No más de 0.5 %	0.137%
Residuo de Ignición	No más de 0.1 %	0.056%
Valoración	98.5 % a 101 % B.S.	99.89 % B. S. 99.75 % B.H.

Tabla 22. Resultados de la Caracterización Reológica del Clorhidrato de Metformina

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Tamaño de Partícula (Microscopia)	Menor a 30 micras.	De 1 a 10 micra.
Velocidad de Flujo	N/A	No fluye
Angulo de Reposo	N/A	29.365°
Densidad	Densidad Aparente: 0.30 a 0.50g/mL	0.333 g/mL
	Densidad Compactada: 0.50 a 0.70g/mL	0.5 g/mL
Índice Hausner	N/A	1.49
Índice Carr	N/A	33.13%

N/A: No aplica

**Tabla 23. Resultados de la Caracterización Físicoquímica de la Glibenclamida**

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Descripción	Polvo blanco o ligeramente blanco	Polvo blanco.
Solubilidad	Prácticamente insoluble en agua y éter, poco soluble en cloruro de metileno, ligeramente soluble en metanol y alcohol. Disuelve en soluciones de álcalis diluidos.	Cumple.
Identidad	T.F.: 169°C a 174°C	171.8°C.
	U.V: Presenta máximos a 300 y 275nm. Las absorbancias específicas en los máximos son 61 a 65 y 27 a 32 respectivamente.	Cumple.
	IR: Conforme al espectro de referencia.	Conforme a la referencia.
	CCF: Conforme a la sustancia de referencia.	Conforme a la referencia.
	Reacción colorida: Solución incolora en ácido sulfúrico que presenta una tonalidad azul fluorescente a 365nm.	Cumple.
Apariencia de Solución	Solución clara e incolora	Cumple.
Sustancias Relacionadas (CCF)	Impureza A: No más de 0.4 % Impurezas secundarias: No más de 0.2 %.	Menos de 0.4% impureza A. Menos de 0.2% de impurezas secundarias.
Metales Pesados	No más de 20ppm.	Menos de 20ppm.
Perdida al Secado	No más de 1.0 %	0.330%
Residuo de Ignición	No más de 0.1 %	0.0911%
Valoración	99 % a 101 % B. S.	100.771%

Tabla 24. Caracterización Reológica de la Glibenclamida

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Tamaño de Partícula (Microscopia)	Menor a 30 micras.	De 1 a 17 micras.
Velocidad de Flujo	N/A	No fluye
Angulo de Reposo	N/A	39.472
Densidad	Densidad Aparente: 0.45 a 0.50g/mL.	0.494 g/mL
	Densidad Compactada: 0.70 a 0.80g/mL.	0.738 g/mL
Índice Hausner	N/A	1.49
Índice Carr	N/A	49.39%

N/A: No aplica



7.1 RESULTADOS DE LAS DEGRADACIONES ACELERADAS Y COMPATIBILIDADES FÁRMACO-EXCIPIENTES

**Tabla 25. Resultados de las degradaciones aceleradas de Glibenclamida y del
Clorhidrato de Metformina**

Condición	Resultados de la Glibenclamida	Resultados del Clorhidrato de Metformina
Hidrólisis ácida Inicial	Las placas muestran que antes del reflujo no hay degradación de la Glibenclamida en solución ácida, la mancha que aparece en la cromatoplaque tiene el mismo Rf que el de la referencia y no hay ninguna mancha secundaria.	En las placas se observa una mancha extendida que empieza a la altura de la mancha de referencia
Hidrólisis ácida 30min y 60min	Muestran la presencia de tres manchas, una corresponde al de referencia secundarias, lo cual indica que la Glibenclamida no presenta degradación en solución ácida, sino hasta que se aplica calor.	La mancha extendida que se observa en la placa inicial se observa con mayor intensidad con la aplicación de calor.
Hidrólisis básica Inicial	Se observa en la cromatoplaque que la Glibenclamida al estar en solución alcalina presenta degradación ya que la mancha obtenida muestra un arrastre desde la aplicación hasta la altura de la mancha principal obtenida de la referencia.	Se observa en la cromatoplaque un arrastre de la mancha principal.
Hidrólisis básica 30min y 60min	En las muestras de 30 minutos y 60 minutos, la intensidad del arrastre aumenta siendo la última la más intensa, esto indica que la Glibenclamida en soluciones alcalinas presenta degradación y esta aumenta al aplicar temperatura.	En las muestras de 30 y 60 minutos la mancha obtenida es igual con un arrastre del punto de aplicación al punto de elución final, la intensidad de la mancha de arrastre es mayor al aplicar calor.
Oxidación Inicial	La cromatoplaque indica que en la muestra inicial no hay degradación debido a la presencia de una sola muestra que corresponde al Rf de la referencia.	La cromatoplaque no indica ninguna mancha secundaria a la de la referencia.
Oxidación 30min y 60min	En las muestras de 30 y 60 minutos hay presencia de dos manchas secundarias, estas manchas son bien definidas, pero no corresponden al de la referencia, la muestra presenta degradación al aplicar calor.	En estas placas no se observa ninguna mancha secundaria a la de la referencia aún cuando se aplica calor.



Tabla 26. Resultados de la compatibilidad del Clorhidrato de Metformina con los excipientes seleccionados a 30°C.

METFORMINA	1^{er} Semana	2^{da} Semana	3^{er} Semana	4^{ta} Semana
Celulosa microcristalina	♪	♪	♪	♪
Avicel PH101	♪	♪	♪	♪
Avicel PH 102	♪	♪	♪	♪
Avicel PH 200	♪	♪	♪	♪
Lactosa Monohidratada	♪	♪	♪	♪
Fosfato de calcio	♪	♪	♪	♪
Hidroxipropil metilcelulosa	♪	♪	♪	♪
Celulosa microcristalina silificada	♪	♪	♪	♪
Croscarmelosa sódica	♪	♪	♪	♪
Crospovidona	♪	♪	♪	♪
Almidón glicolato de sodio	♪	♪	♪	♪
Polietilen glicol 6000	♪	♪	♪	♪
Povidona	♪	♪	♪	♪
Dióxido de silicio coloidal	♪	♪	♪	♪
Estearato de magnesio	♪	♪	♪	♪
Ácido esteárico	♪	♪	♪	♪
Ludipress	♪	♪	♪	♪
Talco	♪	♪	♪	♪
Recubrimiento anaranjado	♪	♪	♪	♪

♪ Compatible

X No Compatible



Tabla 27. Resultados de la compatibilidad del Clorhidrato de Metformina con los excipientes seleccionados a 40°C.

METFORMINA	1^{er} Semana	2^{da} Semana	3^{er} Semana	4^{ta} Semana
Celulosa microcristalina	♪	♪	♪	♪
Avicel PH101	♪	♪	♪	♪
Avicel PH 102	♪	♪	♪	♪
Avicel PH 200	♪	♪	♪	♪
Lactosa Monohidratada	♪	♪	♪	♪
Fosfato de calcio	♪	♪	♪	♪
Hidroxipropil metilcelulosa	♪	♪	♪	♪
Celulosa microcristalina silificada	♪	♪	♪	♪
Croscarmelosa sódica	♪	♪	♪	♪
Crospovidona	♪	♪	♪	♪
Almidón glicolato de sodio	♪	♪	♪	♪
Polietilen glicol 6000	♪	♪	♪	♪
Povidona	♪	♪	♪	♪
Dióxido de silicio coloidal	♪	♪	♪	♪
Estearato de magnesio	♪	♪	♪	♪
Ácido esteárico	♪	♪	♪	♪
Ludipress	♪	♪	♪	♪
Talco	♪	♪	♪	♪
Recubrimiento anaranjado	♪	♪	♪	♪

♪ Compatible

X No Compatible



Tabla 28. Resultados de la compatibilidad del Clorhidrato de Metformina con los excipientes seleccionados a 60°C.

METFORMINA	1^{er} Semana	2^{da} Semana	3^{er} Semana	4^{ta} Semana
Celulosa microcristalina	♪	♪	♪	♪
Avicel PH101	♪	♪	♪	♪
Avicel PH 102	♪	♪	♪	♪
Avicel PH 200	♪	♪	♪	♪
Lactosa Monohidratada	♪	♪	♪	♪
Fosfato de calcio	♪	♪	♪	♪
Hidroxipropil metilcelulosa	♪	♪	♪	♪
Celulosa microcristalina silificada	♪	♪	♪	♪
Croscarmelosa sódica	♪	♪	♪	♪
Crospovidona	♪	♪	♪	♪
Almidón glicolato de sodio	♪	♪	♪	♪
Polietilen glicol 6000	♪	♪	♪	♪
*Povidona	♪	♪	♪	♪
Dióxido de silicio coloidal	♪	♪	♪	♪
Estearato de magnesio	♪	♪	♪	♪
Ácido esteárico	♪	♪	♪	♪
Ludipress	♪	♪	♪	♪
Talco	♪	♪	♪	♪
Recubrimiento anaranjado	♪	♪	♪	♪

*Presenta cambio físico (de polvo a semisólido) a los 21 días.

♪ Compatible

X No Compatible



Tabla 29. Resultados de la compatibilidad del Clorhidrato de Metformina con los excipientes seleccionados a 40°C con 75% de humedad relativa.

METFORMINA	1^{er} Semana	2^{da} Semana	3^{er} Semana	4^{ta} Semana
Celulosa microcristalina	♪	♪	♪	♪
Avicel PH101	♪	♪	♪	♪
Avicel PH 102	♪	♪	♪	♪
Avicel PH 200	♪	♪	♪	♪
Lactosa Monohidratada	♪	♪	♪	♪
Fosfato de calcio	♪	♪	♪	♪
Hidroxipropil metilcelulosa	♪	♪	♪	♪
Celulosa microcristalina silificada	♪	♪	♪	♪
Croscarmelosa sódica	♪	♪	♪	♪
Crospovidona	♪	♪	♪	♪
Almidón glicolato de sodio	♪	♪	♪	♪
Polietilen glicol 6000	♪	♪	♪	♪
Povidona	♪	♪	♪	♪
Dióxido de silicio coloidal	♪	♪	♪	♪
Estearato de magnesio	♪	♪	♪	♪
Ácido esteárico	♪	♪	♪	♪
Ludipress	♪	♪	♪	♪
Talco	♪	♪	♪	♪
Recubrimiento anaranjado	♪	♪	♪	♪

♪ Compatible

X No Compatible



Tabla 30. Resultados de la compatibilidad de la Glibenclamida con los excipientes seleccionados a 30°C.

GLIBENCLAMIDA	1^{er} Semana	2^{da} Semana	3^{er} Semana	4^{ta} Semana
Celulosa microcristalina	♪	♪	♪	♪
Avicel PH101	♪	♪	♪	♪
Avicel PH 102	♪	♪	♪	♪
Avicel PH 200	♪	♪	♪	♪
Lactosa Monohidratada	♪	♪	♪	♪
Fosfato de calcio	♪	♪	♪	♪
Hidroxiopropil metilcelulosa	♪	♪	♪	♪
Celulosa microcristalina silificada	♪	♪	♪	♪
Croscarmelosa sódica	♪	♪	♪	♪
Crospovidona	♪	♪	♪	♪
Almidón glicolato de sodio	♪	♪	♪	♪
Polietilen glicol 6000	♪	♪	♪	♪
Povidona	♪	♪	♪	♪
Dióxido de silicio coloidal	♪	♪	♪	♪
Estearato de magnesio	♪	♪	♪	♪
Ácido esteárico	♪	♪	♪	♪
Ludipress	♪	♪	♪	♪
Talco	♪	♪	♪	♪
Recubrimiento anaranjado	♪	♪	♪	♪

♪ Compatible

X No Compatible



Tabla 31. Resultados de la compatibilidad de la Glibenclamida con los excipientes seleccionados a 40°C.

GLIBENCLAMIDA	1^{er} Semana	2^{da} Semana	3^{er} Semana	4^{ta} Semana
Celulosa microcristalina	♪	♪	♪	♪
Avicel PH101	♪	♪	♪	♪
Avicel PH 102	♪	♪	♪	♪
Avicel PH 200	♪	♪	♪	♪
Lactosa Monohidratada	♪	♪	♪	♪
Fosfato de calcio	♪	♪	♪	♪
Hidroxiopropil metilcelulosa	♪	♪	♪	♪
Celulosa microcristalina silificada	♪	♪	♪	♪
Croscarmelosa sódica	♪	♪	♪	♪
Crospovidona	♪	♪	♪	♪
Almidón glicolato de sodio	♪	♪	♪	♪
Polietilen glicol 6000	♪	♪	♪	♪
Povidona	♪	♪	♪	♪
Dióxido de silicio coloidal	♪	♪	♪	♪
Estearato de magnesio	♪	♪	♪	♪
Ácido esteárico	♪	♪	♪	♪
Ludipress	♪	♪	♪	♪
Talco	♪	♪	♪	♪
Recubrimiento anaranjado	♪	♪	♪	♪

♪ Compatible

X No Compatible



Tabla 32. Resultados de la compatibilidad de la Glibenclamida con los excipientes seleccionados a 60°C.

GLIBENCLAMIDA	1^{er} Semana	2^{da} Semana	3^{er} Semana	4^{ta} Semana
Celulosa microcristalina	♪	♪	♪	♪
Avicel PH101	♪	♪	♪	♪
Avicel PH 102	♪	♪	♪	♪
Avicel PH 200	♪	♪	♪	♪
Lactosa Monohidratada	♪	♪	♪	♪
Fosfato de calcio	♪	♪	♪	♪
Hidroxiopropil metilcelulosa	♪	♪	♪	♪
Celulosa microcristalina silificada	♪	♪	♪	♪
Croscarmelosa sódica	♪	♪	♪	♪
Crospovidona	♪	♪	♪	♪
Almidón glicolato de sodio	♪	♪	♪	♪
Polietilen glicol 6000	♪	♪	♪	♪
*Povidona	♪	♪	♪	♪
Dióxido de silicio coloidal	♪	♪	♪	♪
Estearato de magnesio	♪	♪	♪	♪
Ácido esteárico	♪	♪	♪	♪
Ludipress	♪	♪	♪	♪
Talco	♪	♪	♪	♪
Recubrimiento anaranjado	♪	♪	♪	♪

*Presenta cambio físico (de polvo a semisólido) a los 21 días

♪ Compatible

X No Compatible



Tabla 33. Resultados de la compatibilidad de la Glibenclamida con los excipientes seleccionados a 40°C con 75% de humedad relativa.

GLIBENCLAMIDA	1^{er} Semana	2^{da} Semana	3^{er} Semana	4^{ta} Semana
Celulosa microcristalina	♪	♪	♪	♪
Avicel PH101	♪	♪	♪	♪
Avicel PH 102	♪	♪	♪	♪
Avicel PH 200	♪	♪	♪	♪
Lactosa Monohidratada	♪	♪	♪	♪
Fosfato de calcio	♪	♪	♪	♪
Hidroxiopropil metilcelulosa	♪	♪	♪	♪
Celulosa microcristalina silificada	♪	♪	♪	♪
Croscarmelosa sódica	♪	♪	♪	♪
Crospovidona	♪	♪	♪	♪
Almidón glicolato de sodio	♪	♪	♪	♪
Polietilen glicol 6000	♪	♪	♪	♪
Povidona	♪	♪	♪	♪
Dióxido de silicio coloidal	♪	♪	♪	♪
Estearato de magnesio	♪	♪	♪	♪
Ácido esteárico	♪	♪	♪	♪
Ludipress	♪	♪	♪	♪
Talco	♪	♪	♪	♪
Recubrimiento anaranjado	♪	♪	♪	♪

♪ Compatible

X No Compatible

**7.3 SELECCIÓN DE FORMULACIÓN****Tabla 34. Selección de la Formula Propuesta**

FORMULA	RESULTADOS	
1	Flujo:	No hay flujo.
	Pegado:	Presenta pegado en ambos punzones.
	Dureza:	No se alcanza dureza mayor a 10Kg/cm ² y tendencia a laminado.
	Friabilidad:	0.70%, presenta desgaste en aristas y cantos.
	Desintegración:	6min.
2	Flujo:	No hay flujo.
	Pegado:	Presenta pegado en ambos punzones.
	Dureza:	No se alcanza dureza, hay laminado.
	Friabilidad:	1.11%, presenta daños en cantos y aristas.
	Desintegración:	5.27min.
3	Flujo:	No hay flujo.
	Pegado:	No hay pegado ni rayado en punzones superiores e inferiores.
	Dureza:	De 4.0Kg/cm ² a 10Kg/cm ² , tendencia a laminado.
	Friabilidad:	0.51%, presenta daños en aristas.
	Desintegración:	9.0min.
4	Flujo:	No hay flujo.
	Pegado:	No hay pegado ni rayado en punzones superiores e inferiores.
	Dureza:	Menor a 5.0Kg/cm ² , tendencia a laminado.
	Friabilidad:	0.43%, presenta daños en aristas y cantos.
	Desintegración:	3.5min.
5	Flujo:	No hay flujo.
	Pegado:	No hay pegado ni rayado en punzones superiores e inferiores.
	Dureza:	15Kg/cm ² , tendencia a laminado.
	Friabilidad:	0.62%, presenta daños en aristas.
	Desintegración:	8.0min.
6	Flujo:	No hay flujo.
	Pegado:	No hay pegado ni rayado en punzones superiores e inferiores.
	Dureza:	15Kg/cm ² .
	Friabilidad:	0.17%
	Desintegración:	8min.
7	Flujo:	No hay flujo.
	Pegado:	No hay pegado ni rayado.
	Dureza:	5.0Kg/cm ² , tendencia a laminado.
	Friabilidad:	1.31%, presenta daños en aristas y cantos.
	Desintegración:	7.0min.
8	Flujo:	Forzado en el embudo 9g/seg.
	Pegado:	No hay pegado ni rayado en punzones superiores e inferiores.
	Dureza:	De 10.1Kg/cm ² a 15.3kg/cm ² .
	Friabilidad:	0.13%.
	Desintegración:	16min.
9	Flujo:	Forzado en el embudo.
	Pegado:	No hay pegado ni rayado en punzones superiores e inferiores.
	Dureza:	De 10.1Kg/cm ² a 15.3kg/cm ² .
	Friabilidad:	0.50%.
	Desintegración:	8min.



7.3.1 FORMULACIÓN FINAL

Tabla 35. Formulación Final (la formula final es la #8 de la tabla 34)

MATERIA PRIMA	Cantidad (mg/tab)	%
Clorhidrato de Metformina	500.00	63.29
Glibenclamida	5.00	0.64
Aglutinante 1	95.00	12.02
Diluyente	132.00	16.70
Aglutinante 2	40.00	5.06
Lubricante 1	3.00	0.38
Lubricante 2	3.00	0.38
Deslizante	12.00	1.52
Total	790.00mg	100.00

Recubrimiento Naranja	23.50
Agua purificada*	0.0948
Total	813.50

*Se elimina en el proceso de recubrimiento

7.4 PROCESO DE FABRICACIÓN PROPUESTO

Para la determinación del tiempo de mezclado óptimo se realizó una curva de mezclado con tres lotes de prueba.

El tiempo de mezclado óptimo es determinado con la curva de mezclado del activo en menor concentración dentro de la formulación, el cual corresponde a la Glibenclamida.

Tabla 36. Resultados de la curva de mezclado de la Glibenclamida

Tiempo Mezclado (min.)	Lote 1 % de contenido	Lote 2 % de contenido	Lote 3 % de contenido
10	90.12	89.82	91.33
15	96.94	96.69	96.88
20	91.25	93.07	92.12

Tabla 37. Resultados de la curva de mezclado del Clorhidrato de Metformina

Tiempo Mezclado (min.)	Lote 1 % de contenido	Lote 2 % de contenido	Lote 3 % de contenido
10	99.85	97.35	99.56
15	96.1	103.81	99.96
20	101.56	98.89	99.42



Gráfico 1. Curva de mezclado de Glibenclamida

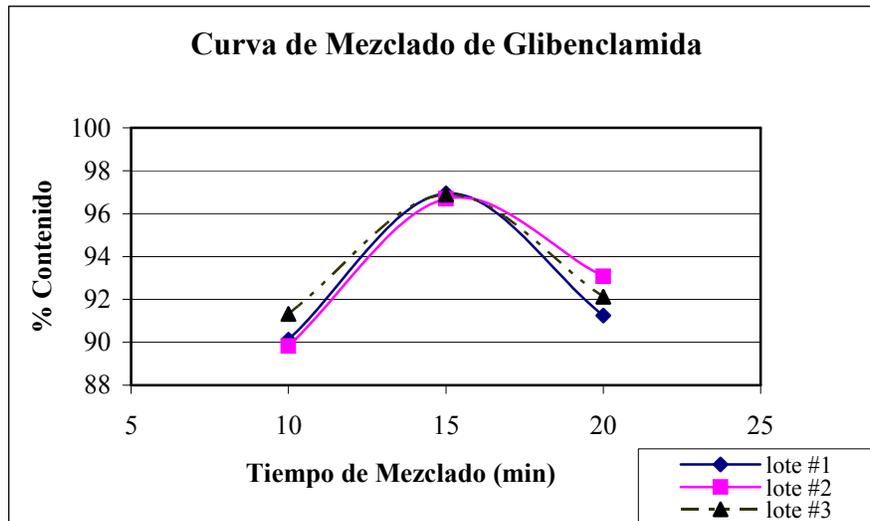
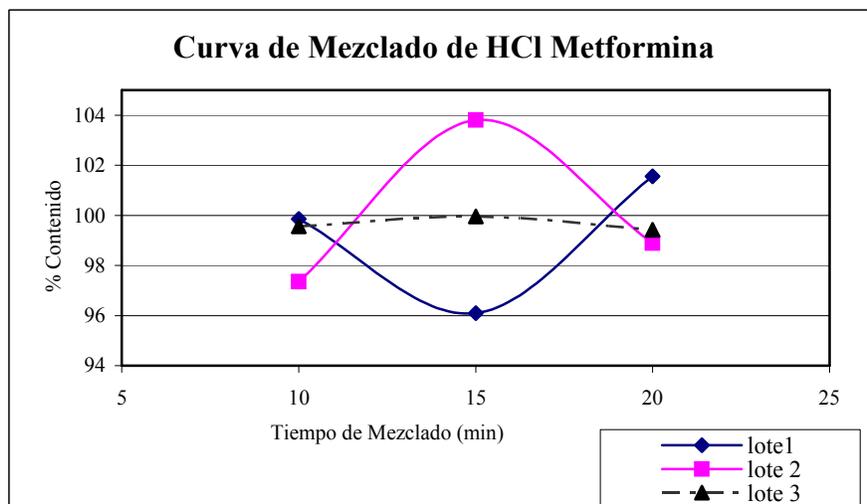


Gráfico 2. Curva de mezclado del Clorhidrato de Metformina



Procedimiento de Fabricación Propuesto

1. Pesar las materias primas.
2. Tamizar las materias primas por malla #30.
3. Mezclar durante 5 minutos Diluyente (30%) y Glibenclamida (100%) e identificar como premezcla.
4. Mezclar durante 5 minutos Aglutinante 1, la premezcla y el Aglutinante 2.



- Adicionar al mezclador en el orden indicado el Clorhidrato de Metformina, la mezcla del paso anterior, Deslizante (70%), Lubricante 1 (50%) y Lubricante 2 (50%) y mezclar durante 5 minutos.

Tamizar si se presentan grumos por malla #20

- Compactar la mezcla del paso anterior de acuerdo a las siguientes condiciones: Peso 800 mg, dureza de 10 Kg/cm² a 15 Kg/cm², para tener un granulo con fuerza y evitar posibles problemas de friabilidad por falta de fuerza en el granulo obtenido.
- Granular con malla #14.
- Cargar el mezclador con el granulado y los excipientes restantes, Granulado (50 %), Diluyente (resto), Lubricante 1 (resto), Lubricante 2 (resto), Deslizante (resto), Granulado (50%) y Mezclar durante 5 minutos.
- Tabletear el producto de acuerdo a las siguientes especificaciones: Peso: 790 mg (750.5-829.5 mg), Dureza: 15-25 Kg/cm², Espesor: 5.8 mm ± 0.2 mm, Friabilidad máximo 1.0 %.

RECUBRIMIENTO.

- Preparar una suspensión de Recubrimiento Anaranjado a la concentración del 20%.
- Colocar los núcleos en el bombo para recubrir y girar este a velocidad establecida.
- Calentar los núcleos a la temperatura establecida.
- Aspersar la suspensión para recubrir los núcleos en las condiciones establecidas.
- Acondicionar de acuerdo a especificaciones.

7.5 PROPIEDADES FÍSICAS, QUÍMICAS, REOLÓGICAS DEL PRODUCTO EN PROCESO Y TERMINADO

Tabla 38. Mezcla inicial de polvos

Densidad aparente:	0.530g/mL.
Densidad compactada:	0.571g/mL.
Velocidad de flujo:	Forzado en el embudo. 11g/seg. Hay que golpear ligeramente el embudo. Flujo libre en tolva. No hay pegado en punzones.

Durezas alcanzadas en primer precompresión: 10.1Kg/cm² a 15.3Kg/cm². Tendencia a laminarse en el durómetro.

**Tabla 39. Granulado de primer precompresión (tamizada por malla 14)**

Densidad aparente:	0.460 g/mL.
Densidad compactada:	0.707 g/mL.
Velocidad de flujo:	Forzado en el embudo 9 g/seg. Hay que golpear ligeramente el embudo. Flujo libre en tolva. No hay pegado en punzones.

Durezas alcanzadas en la segunda precompresión: 10.0 Kg/cm². a 15.0 Kg/cm². Tendencia a laminarse en el durómetro.

Tabla 40. Granulado de la segunda precompresión (tamizado por malla 18.)

Densidad aparente:	0.530 g/mL.
Densidad compactada:	0.770 g/mL.
Velocidad de flujo:	Forzado en el embudo 9 g/seg. Hay que golpear ligeramente el embudo. Flujo libre en tolva. No hay pegado en punzones.

Tabla 41. Mezcla de granulado final (adición de excipientes restantes)

Densidad aparente:	0.557 g/mL.
Densidad compactada:	0.747 g/mL.
Velocidad de flujo:	Forzado en el embudo 9 g/seg. Hay que golpear ligeramente el embudo. Flujo libre en tolva. No hay pegado en punzones.

Tableteado final.

- No se pega a las caras de los punzones.
- No se observa tendencia a laminarse cuando se realiza la prueba en el durómetro.
- Sin problema de llenado de la matriz.
- Friabilidad: 0.13%.
- Variación de peso dentro de especificaciones.

Tabla 42. Variación de peso de las tabletas obtenidas

797.0	808.4	811.4	770.2
803.4	788.1	805.0	787.7
799.6	786.0	786.0	787.0
819.1	802.4	790.6	789.6
796.1	796.8	797.0	787.0
Máximo: 819.1 mg			
Mínimo: 770.2 mg.			
CV: 1.39%			
Promedio: 795. 42 mg.			
Especificación: 790.0 mg. (750.5 – 829.5 mg)			

**Tabla 43. Durezas obtenidas en Kg/cm².**

20.36	18.22
20.91	22.14
19.90	24.27
20.78	20.91
20.85	22.39
Máximo: 24.27	
Mínimo: 18.20	
CV: 7.63%	
Promedio: 21.07	
Especificación: 15-25 Kg/cm ²	

- Tiempo de desintegración: (Especificación menor a 30min): 18-20 minutos.
- Granulometría:

Tabla 44. Tamaño de partícula obtenido en las etapas del proceso

Numero de malla	Primera compresión	Segunda compresión	Granulado final
Malla 30	31.05%	31.1%	35.84%
Malla 100	14.90%	39.33%	31.44%
Base	54.03%	29.54%	32.70%

Tabla 45. Valoración / Uniformidad de Contenido del PT

	HCl Metformina	CV	Glibenclamida	CV
Valoración	99.49%	0.60	99.88%	0.73
Uniformidad				
1	101.14		100.08	
2	99.30		103.50	
3	98.80		104.80	
4	101.57		100.45	
5	102.64		97.58	
6	102.09		98.70	
7	100.93		102.48	
8	99.61		103.09	
9	100.07		98.49	
10	99.18		96.58	
Promedio	100.533	1.32	100.575	2.76
Máximo	102.64		104.80	
Mínimo	98.80		96.58	



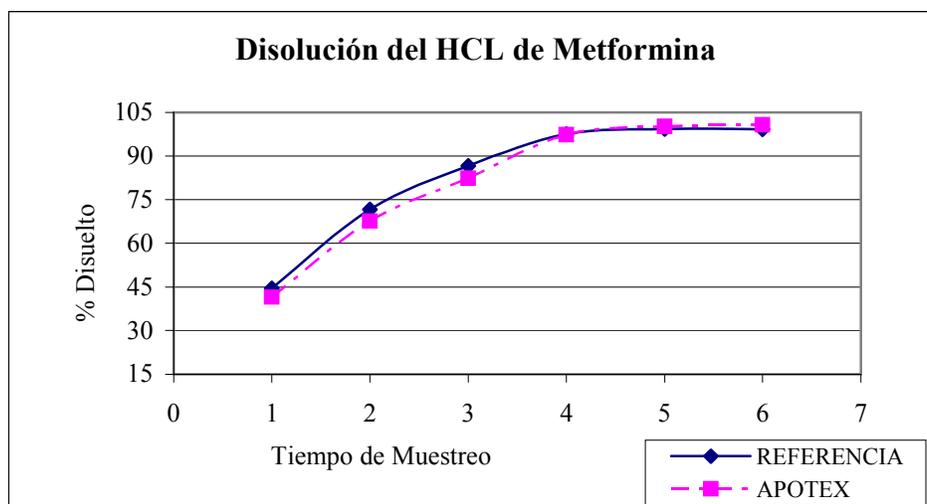
7.6 AJUSTE DE FORMULACIÓN MEDIANTE LA COMPARACIÓN DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL CLORHIDRATO DE METFORMINA DEL MEDICAMENTO DE REFERENCIA Y EL DESARROLLADO EN PROTEIN APOTEX

Tabla 46. Resultados de la prueba de Perfil de Disolución que se realizó para el ajuste de la Formulación

	REFERENCIA				APOTEX			
	%	CV	Min.	Máx.	%	CV	Min.	Máx.
Valoración	99.86	--	--	--	100.53	--	--	--
Disolución (%)	PROMEDIOS							
(1) 05'	44.55	4.48	42.02	47.46	41.45	3.99	40.23	44.45
(2) 10'	71.66	3.48	68.46	74.68	67.67	2.29	65.66	70.17
(3) 15'	86.62	2.40	84.13	88.95	82.38	1.89	84.93	85.91
(4) 25'	97.57	1.55	95.86	99.647	97.42	2.30	95.44	101.4
(5) 35'	99.29	0.70	98.35	99.67	100.19	1.30	98.52	102.6
(6) 45'	99.18	0.53	98.64	100.1	100.72	1.01	99.66	102.5
F2	--	--	--	--	75.14	--	--	--

El resultado obtenido de esta prueba no indica que el producto desarrollado se puede considerar como un medicamento genérico intercambiable (GI) con respecto al producto innovador, solo es de carácter informativo para el ajuste de excipientes dentro de la formulación. ⁽⁴¹⁾

Gráfico.3 Curva obtenida del perfil de disolución de Clorhidrato de Metformina, del Producto de referencia con el desarrollado en Protein Apotex





7.7 ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO

Tabla 47. Especificaciones de producto terminado

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES
*Descripción:	Tableta anaranjada recubierta, con forma oval, biconvexa, ambas caras lisas, libre de fracturas y partículas extrañas.
**Identidad (HPLC)	Los TR obtenidos en el cromatograma de la muestra para Clorhidrato de Metformina y Glibenclamida, corresponden a los TR obtenidos en el cromatograma de referencia, conforme a la técnica de valoración.
*Peso Promedio	813.5 mg +/- 5 % (772.8 mg–854.2 mg)
*Variación de Peso	CV ≤ 6%
*Dureza	Mínimo 12 Kg/cm ² .
*Humedad	Máximo 6 %
**Valoración	Clorhidrato de Metformina 95 – 105 % (450 mg a 550 mg)/Tableta Glibenclamida 95 – 105 % (4.75 mg a 5.25 mg)/ Tableta
**Uniformidad de Contenido	Clorhidrato de Metformina 85–115 % (425 mg a 575 mg)/ Tableta Glibenclamida 85 – 115 % (4.25 mg a 5.75 mg)/ Tableta
Disolución	Clorhidrato de Metformina Q: 75 % , 45 minutos
Sustancias Relacionadas	Cianoguanidina: Menor a 0.02 % Otras Impurezas: Menor a 0.1 %
Recuento de Organismos Mesófilos Aerobios	No más de 100 UFC/g.
Recuento de Hongos Filamentosos y Levaduras	No mas de 10 UFC/g
Investigación de Microorganismos Objetables	Ausentes

*Especificaciones determinadas durante el establecimiento de fórmula y del proceso de fabricación.

**Técnicas desarrolladas por Protein Apotex



7.8 RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Resultados de estabilidad a largo plazo, realizados en tres lotes piloto, conforme a la “NOM-073-SSA-1993 “Estabilidad de Medicamentos”, Guías ICH Q1A (R2)

ENVASE PRIMARIO:

- ◆ **NOMBRE:** Frasco.
- ◆ **TIPO DE MATERIAL:** Polietileno de Alta Densidad
- ◆ **COLOR:** Blanco.

CONDICIONES DE ALMACENAJE:

- ◆ 40°C ± 2°C con 75 % de H. R. ± 5 %
- ◆ 30°C ± 2°C con 65 % de H. R. ± 5 %

PERIODO DEL ESTUDIO:

- ◆ Inicial.
- ◆ 30 días.
- ◆ 60 días.
- ◆ 90 días.

Tabla 48. Información de los 3 Lotes Fabricados para el Estudio de Estabilidad

Número de lote	Tamaño de lote
1 (308127D)	12,650 Tabletas
2 (308128D)	12,650 Tabletas
3 (308131D)	12,650 Tabletas

El tamaño de cada uno de los lotes utilizados para este estudio es de 10K., debido a que se realizará el estudio de estabilidad de largo plazo.

**Tabla 49. Resultados del Estudio de Estabilidad Acelerada del lote #1****LOTE No. 1 (308127D)****CONDICIONES DE ALMACENAJE:**

40°C ± 2°C con 75 % de H. R. ± 5 %

30°C ± 2°C con 65 % de H. R. ± 5 %

Parámetros	Especificaciones	Análisis Inicial	40°C / 75% Humedad Relativa			
			30° C	90 DIAS	30 DIAS	60 DIAS
Descripción	Tableta anaranjada recubierta, con forma oval, ambas caras lisas, libre de fracturas y partículas extrañas.	Tableta anaranjada recubierta, con forma oval, ambas caras lisas, libre de fracturas y partículas extrañas.	Tableta anaranjada recubierta, con forma oval, ambas caras lisas, libre de fracturas y partículas extrañas.	Tableta anaranjada recubierta, con forma oval, ambas caras lisas, libre de fracturas y partículas extrañas.	Tableta anaranjada recubierta, con forma oval, ambas caras lisas, libre de fracturas y partículas extrañas.	Tableta anaranjada recubierta, con forma oval, ambas caras lisas, libre de fracturas y partículas extrañas.
Identidad (HPLC)	TR de muestra conforme a referencia	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Peso Promedio	813.5 mg/Tab (772.8-854.2) mg	823.01mg	825.34mg	824.52mg	828.25mg	827.07mg
Dureza	Mínimo 12 Kg/cm ²	17.05 Kg/cm ²	20.41 Kg/cm ²	20.45 Kg/cm ²	19.93 Kg/cm ²	18.18 Kg/cm ²
Humedad	Máximo 6 %	2.23%	1.01%	1.95%	1.89%	2.29%
Valoración	HCl Metformina 95% - 105% (450-550)mg/Tab	100.88 % CV. 0.71% 504.40 mg/Tab	101.18 % CV. 1.58% 505.90 mg/Tab	98.53 % CV. 0.78% 492.65 mg/Tab	101.49 % CV. 1.57% 507.45 mg/Tab	100.31 % CV. 0.67% 501.55 mg/Tab
	Glibenclamida 95% - 105% (4.75-5.25) mg/Tab	100.18 % CV. 0.75% 5.009 mg/Tab	100.40 % CV. 1.41% 5.020 mg/Tab	101.06 % CV. 1.28% 5.053 mg/Tab	100.69 % CV. 1.22% 5.035 mg/Tab	100.91 % CV. 0.79% 5.046 mg/Tab
Disolución	HCl Metformina Q: 75%. 45 Minutos	90.59 % CV. 1.19 %	100.39% CV. 1.41%	99.19% CV. 1.46%	95.13% CV. 0.93%	100.13% CV. 1.25%
Sustancias Relacionadas	Cianoguanidina: Menor a 0.02 %. Otras Impurezas: Menor a 0.1 %	Menor a 0.02% Menor a 0.1%				
Recuento de Organismos Mesófilos Aerobios	No más de 100 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
Recuento de Hongos Filamentosos y Levaduras	No más de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
Investigación de Microorganismos Objetables	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes

**Tabla 50. Resultados del Estudio de Estabilidad acelerada del lote #2****LOTE No. 2 (308128D)****CONDICIONES DE ALMACENAJE:**

40°C ± 2°C con 75 % de H. R. ± 5 %

30°C ± 2°C con 65 % de H. R. ± 5 %

Parámetros	Especificaciones	Análisis Inicial	30° C	40°C / 75% Humedad Relativa		
			90 DIAS	30 DIAS	60 DIAS	90 DIAS
Descripción	Tableta anaranjada recubierta, con forma oval, ambas caras lisas, libre de fracturas y partículas extrañas.	Tableta anaranjada recubierta, con forma oval, ambas caras lisas, libre de fracturas y partículas extrañas.	Tableta anaranjada recubierta, con forma oval, ambas caras lisas, libre de fracturas y partículas extrañas.	Tableta anaranjada recubierta, con forma oval, ambas caras lisas, libre de fracturas y partículas extrañas.	Tableta anaranjada recubierta, con forma oval, ambas caras lisas, libre de fracturas y partículas extrañas.	Tableta anaranjada recubierta, con forma oval, ambas caras lisas, libre de fracturas y partículas extrañas.
Identidad (HPLC)	TR de muestra conforme a referencia	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Peso Promedio	813.5 mg/Tab (772.8-854.2) mg	818.19 mg	823.24 mg	823.81 mg	825.57 mg	822.93 mg
Dureza	Mínimo 12 Kg/cm ²	21.22 Kg/cm ²	23.60 Kg/cm ²	16.97 Kg/cm ²	19.90 Kg/cm ²	16.72 Kg/cm ²
Humedad	Máximo 6 %	2.35 %	1.57 %	1.48 %	1.78 %	1.72 %
Valoración	HCl Metformina 95% - 105% (450-550)mg/Tab	100.74 % CV. 0.37 % 503.70 mg/Tab	102.68 % CV. 0.13 % 513.40 mg/Tab	98.10 % CV. 0.58 % 490.50 mg/Tab	100.26 % CV. 1.54 % 501.30 mg/Tab	100.24 % CV. 0.55 % 501.20 mg/Tab
	Glibenclamida 95% - 105% (4.75-5.25) mg/Tab	100.66 % CV. 0.35 % 5.033 mg/Tab	100.05 % CV. 1.48 % 5.003 mg/Tab	101.48 % CV. 1.29 % 5.074 mg/Tab	100.53 % CV. 1.39 % 5.027 mg/Tab	100.52 % CV. 1.31 % 5.026 mg/Tab
Disolución	HCl Metformina Q: 75%. 45 Minutos	90.64 % CV. 1.19 %	100.77% CV. 1.11%	99.96% CV. 0.56 %	94.90% CV. 1.25%	99.42% CV. 1.23 %
Sustancias Relacionadas	Cianoguanidina: Menor a 0.02 %.	Menor a 0.02%				
	Otras Impurezas: Menor a 0.1 %	Menor a 0.1%				
Recuento de Organismos Mesófilos Aerobios	No más de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
Recuento de Hongos Filamentosos y Levaduras	No más de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
Investigación de Microorganismos Objetables	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes

**Tabla 51. Resultados del Estudio de Estabilidad acelerada del lote #3****LOTE No. 3 (308131D)****CONDICIONES DE ALMACENAJE:**

40°C ± 2°C con 75 % de H. R. ± 5 %

30°C ± 2°C con 65 % de H. R. ± 5 %

Parámetros	Especificaciones	Análisis Inicial	30° C	40°C / 75% Humedad Relativa		
			90 DIAS	30 DIAS	60 DIAS	90 DIAS
Descripción	Tableta anaranjada recubierta, con forma oval, ambas caras lisas, libre de fracturas y partículas extrañas.	Tableta anaranjada recubierta, con forma oval, ambas caras lisas, libre de fracturas y partículas extrañas.	Tableta anaranjada recubierta, con forma oval, ambas caras lisas, libre de fracturas y partículas extrañas.	Tableta anaranjada recubierta, con forma oval, ambas caras lisas, libre de fracturas y partículas extrañas.	Tableta anaranjada recubierta, con forma oval, ambas caras lisas, libre de fracturas y partículas extrañas.	Tableta anaranjada recubierta, con forma oval, ambas caras lisas, libre de fracturas y partículas extrañas.
Identidad (HPLC)	TR de muestra conforme a referencia	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Peso Promedio	813.5mg/Tab. (772.8-854.2) mg	825.3 mg	807.79 mg	824.12 mg	824.48 mg	821.23 mg
Dureza	Mínimo 12 Kg/cm ²	18.513 Kg/cm ²	21.52 Kg/cm ²	17.07 Kg/cm ²	20.66 Kg/cm ²	17.33 Kg/cm ²
Humedad	Máximo 6 %	1.58 %	1.57 %	0.77 %	1.63 %	1.75 %
Valoración	HCl Metformina 95% - 105% (450-550)mg/Tab	101.28 % CV. 1.86 % 506.40 mg/Tab	100.81% CV. 1.73% 504.05 mg/Tab	103.19% CV. 0.77 % 515.95 mg/Tab	100.90% CV. 1.64% 504.5 mg/Tab	101.00% CV. 1.64% 505.00 mg/Tab
	Glibenclamida 95% - 105% (4.75-5.25) mg/Tab	101.28 % CV. 0.75 % 5.064 mg/Tab	100.500 % CV. 0.01% 5.027 mg/Tab.	99.242 % CV. 1.67% 4.965 mg/Tab	100.752 % CV. 1.52% 5.040 mg/Tab	99.606 % CV. 0.35% 5.026 mg/Tab
Disolución	HCl Metformina Q: 75%. 45 Minutos	90.59 % CV. 1.19 %	101.48 % CV. 1.05%	99.41 % CV. 0.51%	94.91 % CV. 0.89%	99.32 % CV. 0.92%
Sustancias Relacionadas	Cianoguanidina: Menor a 0.02 %. Otras Impurezas: Menor a 0.1 %	Menor a 0.02% Menor a 0.1%				
Recuento de Organismos Mesófilos Aerobios	No más de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
Recuento de Hongos Filamentosos y Levaduras	No más de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g	Menos de 10 UFC/g
Investigación de Microorganismos Objetables	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes



VIII ANÁLISIS DE RESULTADOS

Caracterización Físicoquímica del Clorhidrato de Metformina

Como se observa en la tabla 21, el Clorhidrato de Metformina cumple con las especificaciones mencionadas en la monografía del producto.

Caracterización Reológica del Clorhidrato de Metformina

En la tabla 22 se observa que las características reológicas del Clorhidrato de Metformina no son las idóneas para la compresión directa:

- El tamaño de partícula favorece la formación de cargas electrostáticas,
- El polvo no tiene flujo (aún forzándolo).
- El polvo no tiene buenas características de compresibilidad y compactibilidad, al realizar pruebas de tableteo se observa que las tabletas se laminan al ser expulsadas de la matriz.

Es necesario la adición de un diluyente que favorezca el flujo de la mezcla de polvos y que mantenga las características de compresibilidad y compactibilidad en un proceso de precompresión, las especificaciones establecidas por Protein Apotex para el análisis de Materia prima del Clorhidrato de Metformina se encuentran en el anexo #1.

Caracterización físicoquímica de la Glibenclamida

Como se observa en la Tabla 23 la materia prima de Glibenclamida cumple con las especificaciones mencionadas en la monografía del producto.

Caracterización Reológica de la Glibenclamida

En la tabla 24 se indican las características reológicas obtenidas de la Glibenclamida, al igual que la Metformina, no tiene características reológicas para la compresión directa, las especificaciones establecidas por Protein Apotex para el análisis de Materia prima de Glibenclamida se encuentran en el anexo #2.

Degradaciones Aceleradas de la Glibenclamida

En la tabla 25 se observa lo siguiente:

Hidrólisis ácida: La Glibenclamida no presenta degradación en solución ácida, sino hasta que se aplica calor.

Hidrólisis básica: La Glibenclamida en soluciones alcalinas presenta degradación y esta aumenta al aplicar temperatura.



Oxidación: La Glibenclamida no presenta degradación en solución oxidativa al aplicar calor la degradación aparece.

Degradaciones Aceleradas del Clorhidrato de Metformina

En la tabla 25 se observa lo siguiente:

Hidrólisis ácida: El Clorhidrato de Metformina se degrada en soluciones ácidas y la degradación es igual con o sin la aplicación de calor.

Hidrólisis básica: El Clorhidrato de Metformina se degrada en soluciones básicas y esta degradación es mayor al aplicar calor.

Oxidación: El Clorhidrato de Metformina no presenta degradación en soluciones oxidativas, aún con la aplicación de calor.

Compatibilidades entre el Clorhidrato de Metformina con los Excipientes

En las tablas 26, 27, 28 y 29 se observa el resultado de las placas realizadas al Clorhidrato de Metformina con los excipientes, en ninguna placa se observan manchas secundarias a la principal

Por lo tanto se puede observar que el Clorhidrato de Metformina, es compatible con los excipientes seleccionados para la formulación a 30°C, 40°C, 60°C y 40°C con 75% de humedad relativa durante 30 días.

Resultados de Compatibilidades entre la Glibenclamida con los Excipientes

En la tabla 30, 31, 32 y 33 se observa el resultado de las placas realizadas durante el tiempo que duró el estudio, no demuestran degradación alguna de la Glibenclamida con los excipientes seleccionados, solo en el caso de la povidona que en las placas se observa una deformación en forma de una “M” de la mancha principal, sin embargo la mancha como todas las demás corresponde en tamaño, posición, intensidad y Rf a la referencia y no se observan manchas secundarias que indiquen formación de productos secundarios o de acuerdo a los resultados de las degradaciones aceleradas, degradación ácida, alcalina u oxidación. Por lo tanto se deduce que no hay degradación de la Glibenclamida con la povidona y que la Glibenclamida es compatible con los excipientes propuestos para la formulación a 30°C, 40°C, 60°C y 40°C con 75% de humedad relativa durante 30 días.

Selección de Excipientes y Fórmula Final

En la tabla 34 se observa cómo se realizó la selección de excipientes para la formulación final, en la tabla 35 (fórmula #8 de la tabla 34) se describen los excipientes seleccionados y



la concentración de cada uno dentro de la formulación final, esta fórmula permite que la mezcla de polvos inicial presente buenas características de compresibilidad, compactibilidad y el flujo necesario para tener un producto con las siguientes características:

- Tabletas con un peso menor a 850 mg.
- Tabletas con una dureza mínima de $10\text{Kg}/\text{cm}^2$.
- Friabilidad menor a 1.0%
- Desintegración en agua (de forma erosionada o deslavado) de la tableta similar al del producto de referencia (ver tabla 15) en un tiempo menor a 30min.
- Eliminación de pegado y rayado en las tabletas

Al analizar los componentes de la formulación final se deduce lo siguiente:

- Clorhidrato de Metformina: Principio activo en mayor concentración en la formulación es del 63.29%.
- Glibenclamida: Principio activo de menor concentración en la formulación es de 0.64%.
- Aglutinante 1: Dentro de la formulación, ayuda a que la desintegración se de en forma deslavada (erosionada), se presenta en un 12.02% dentro de la formulación.
- Diluyente: Nos proporciona características de flujo a la mezcla de polvos, además de dar las características de compresibilidad y compactibilidad a la mezcla de polvos, el porcentaje en la fórmula es de 16.70%.
- Aglutinante 2: Proporcionar un tiempo de desintegración en agua, del producto final, similar al del producto de referencia, el porcentaje en la formulación es de 5.06%.
- Lubricante 1: La función de este excipiente en la formulación es de eliminar el problema de pegado en punzones y rayado de las tabletas, en mezcla 1:1 con el Lubricante 2, el porcentaje utilizado es de 0.38%.
- Lubricante 2: La función de este excipiente en la formulación es de eliminar el problema de pegado en punzones y rayado de las tabletas, en mezcla 1:1 con el Lubricante 1, el porcentaje utilizado es de 0.38%.



- Deslizante: Este excipiente favorece el flujo de la mezcla inicial de polvos, el porcentaje utilizado en la formulación es de 1.52%.
- Recubrimiento Anaranjado: La función del recubrimiento es de enmascarar el sabor amargo de la tableta.
- Agua Purificada: Tiene la función de Vehículo para realizar la suspensión del recubrimiento, durante el proceso de recubrimiento se elimina.

Proceso de Fabricación

Como se observa en la tabla 36 y el gráfico 1, el tiempo óptimo de mezclado para la Glibenclamida es de 15min, en ese tiempo se encuentra uniforme dentro de la mezcla de polvos. En el caso del Clorhidrato de Metformina tabla 37, gráfico 2 se observa que el tiempo de mezclado donde se encuentra más uniforme en la mezcla de polvos es de 20min, sin embargo al encontrarse en un 63.3% dentro de la formulación se asegura como mínimo un 95% de contenido dentro de las tabletas, por tal motivo se determina un tiempo de mezclado total para la primera compresión de 15 minutos y un proceso de dilución de la Glibenclamida con los demás excipientes.

El procedimiento de fabricación final es el siguiente:

1. Pesar las materias primas: Es necesario tener mucho cuidado con el pesado de todas las materias primas y en especial con la Glibenclamida, ya que es Principio Activo y es el componente que se encuentra en menor concentración en la formulación.
2. Tamizar las materias primas por malla #30: Para homogenizar el tamaño de partícula de los componentes de la formulación, y evitar que se presenten posibles problemas por diferencia entre el tamaño de partícula de los componentes de la fórmula.
3. Mezclar durante 5 minutos Diluyente (30%) y Glibenclamida (100%) e identificar como premezcla: Se realiza una premezcla del activo en menor cantidad con el diluyente, con la finalidad de diluir este y al final tener una distribución homogénea en la mezcla de polvos final.
4. Mezclar durante 5 minutos el Aglutinante 1, la premezcla y el Aglutinante 2: Mantener homogéneo la Glibenclamida con los aglutinantes.
5. Adicionar al mezclador en el orden indicado el Clorhidrato de Metformina, la mezcla del paso anterior, Deslizante (70%), Lubricante 1 (50%) y Lubricante 2



- (50%) y mezclar durante 5 minutos: La adición de los componentes se realiza en forma de emparedado para favorecer la homogeneidad de los Activos en la mezcla de polvos.
6. Tamizar si se presentan grumos por malla #20
 7. Compactar la mezcla del paso anterior de acuerdo a las siguientes condiciones: Peso 800mg, dureza de 10 Kg/cm² a 15 Kg/cm², para tener un gránulo con fuerza y evitar posibles problemas de friabilidad por falta de fuerza en el granulo obtenido.
 8. Granular con malla #14: Si se utiliza una malla más cerrada se pueden provocar problemas de flujo en el granulado obtenido y problemas de laminado.
 9. Cargar el mezclador con el granulado y los excipientes restantes, Granulado (50 %), Diluyente (resto), Lubricante 1 (resto), Lubricante 2 (resto), Deslizante (resto), Granulado (50%) y Mezclar durante 5 minutos.
 10. Tabletear el producto de acuerdo a las siguientes especificaciones: Peso: 790mg (750.5-829.5mg), Dureza: 15-25 Kg/cm²., Espesor: 5.8 mm ± 0.2 mm, Friabilidad máximo 1.0 %.

Los controles del proceso Físico y químico se observan en las tablas 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 y 45. En las figuras 5, 6, 7 y 8 del anexo 4, se observan los cromatogramas obtenidos por HPLC en la cuantificación del Clorhidrato de Metformina y Glibenclamida, el análisis se realizó en corridas diferentes debido a la diferencia tan grande de concentraciones entre un principio activo y el otro.

El ajuste de la fórmula se realizó mediante pruebas de disolución como se indican en la tabla 46 y el gráfico 3, se utilizó el Clorhidrato de Metformina debido a que la prueba de disolución está indicada en la monografía de tabletas de Clorhidrato de Metformina con un Q: 75 a los 45min, además de que la Glibenclamida es insoluble en agua y en el Buffer de fosfatos. Para esta prueba se comparó el producto innovador con el obtenido de la formulación final, el factor de similitud F2 obtenido es de 75.14, calculado de acuerdo a la NOM-177-SSA1-1998, se indica que para que se pueda considerar Genérico Intercambiable el F2 debe ser mayor a 50.

El proceso de fabricación propuesto ha demostrado ser reproducible, la uniformidad de contenido de la Glibenclamida (el activo en menor concentración) en el producto final ha demostrado ser homogéneo.



De acuerdo a estos resultados se establecieron las especificaciones para Producto Terminado que se observan en el anexo #3

Las especificaciones obtenidas para el producto terminado se observan en la tabla 47, estas fueron determinadas durante el proceso y de la caracterización del producto de referencia.

Estudios de Estabilidad

El estudio se realizó con tres lotes pilotos como se observa en la tabla 48.

Los resultados de las tablas 49, 50 y 51, indican que las tabletas obtenidas mantienen estabilidad microbiológica, física y química durante el estudio de estabilidad acelerada. Demostrando que el material de empaque empleado (Frasco Blanco de PAD) mantiene las características de uso del producto a condiciones de temperatura y humedad extremas.



IX CONCLUSIONES

- ◆ La Glibenclamida y el Clorhidrato de Metformina son estables a las condiciones de almacenaje de 40°C., con 75% de HR, por lo tanto se concluye que el medicamento es estable microbiológica, física y químicamente en una zona geográfica IV.
- ◆ Las características físicas y reológicas de la Glibenclamida y el Clorhidrato de Metformina, no permiten un proceso de fabricación mediante compresión directa, por lo tanto es necesario la granulación.
- ◆ El uso de la mezcla de dos lubricantes dentro de la formulación elimina totalmente los problemas de rayado y pegado de las tabletas finales.
- ◆ El aglutinante 2 en una concentración de 5.06%, proporciona una liberación y curva de disolución del Clorhidrato de Metformina similar a la que se tiene en el producto innovador.
- ◆ La concentración en la que se utilizó el Diluyente dentro de la fórmula (16.70%), permite que la mezcla de polvos tenga flujo forzado en embudo y libre en tolva, además no se pierden las características de compresibilidad y compactibilidad de los granulados obtenidos durante el proceso de precompresión, permitiéndonos tener una tableta de un tamaño que no proporcione problemas de deglución al usuario.
- ◆ El proceso de fabricación demostró ser confiable, mediante los resultados de la uniformidad de contenido de ambos activos, por lo que se puede iniciar la validación del proceso.
- ◆ Se logró establecer un tiempo de mezclado óptimo que permite tener una homogeneidad de la Glibenclamida dentro de la fórmula, este tiempo de mezclado es un punto crítico dentro del proceso.
- ◆ Las tabletas obtenidas de la fórmula y el proceso cumplen con las especificaciones determinadas por Protein Apotex, para que el producto pueda tener un efecto terapéutico deseado.
- ◆ Las tabletas obtenidas demuestran tener estabilidad física, química y microbiológica, durante un estudio de estabilidad acelerada de 90 días conforme a la NOM-073-SSA1-1993.



- ◆ El material de empaque empleado demostró mantener las características físicas, químicas y microbiológicas, de las tabletas formuladas durante el estudio de estabilidad acelerada.
- ◆ El producto obtenido no se puede considerar un medicamento GI, debido a que faltan los estudios de bioequivalencia para ambos fármacos, sin embargo se puede observar mediante la curva de disolución realizada que el Clorhidrato de Metformina tiene un comportamiento in vitro similar al que presenta el producto innovador.
- ◆ Se obtuvo un producto con una fórmula que garantiza la estabilidad del producto final, un proceso confiable, susceptible a ser validado y factible a fabricarse en los Laboratorios Protein Apotex, utilizando los recursos con los que cuenta la empresa, se obtuvo un producto que se puede comercializar a un costo accesible (con respecto al de referencia) a los pacientes que padecen de DM tipo 2.



X SUGERENCIAS

- ◆ Realizar los estudios de bioequivalencia para los dos fármacos contenidos en la tableta y determinar si el desarrollo de este producto puede ser considerado como GI.
- ◆ Continuar con los estudios de estabilidad a largo plazo para solicitar a SS la ampliación del periodo de caducidad.
- ◆ Realizar la transferencia de tecnología a la planta productiva y validar el proceso de fabricación con un mínimo de tres lotes de tamaño industrial.



XI ANEXOS

Anexo #1. Especificaciones de Clorhidrato de Metformina Materia Prima

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	REFERENCIAS
DESCRIPCIÓN	Polvo fino blanco, tiende a formar aglomerados.	(1)
SOLUBILIDAD	Libremente soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol, prácticamente insoluble en acetona y cloruro de metileno.	(1)
IDENTIDAD	T.F: 222°C a 226°C I.R: Conforme al espectro de referencia CCF: Conforme a la sustancia de referencia Reacción colorida: Desarrolla un color rosa. Reacción de cloruros: Positiva.	(1)
APARIENCIA DE SOLUCIÓN	Solución clara e incolora en agua	(1)
SUSTANCIAS RELACIONADAS (HPLC)	Cianoguanidina: No más de 0.02 % Otras impurezas: No más de 0.10 %	(1)
METALES PESADOS	No más de 10 ppm	(1)
PERDIDA POR SECADO	No más de 0.5 %	(1)
RESIDUO DE IGNICIÓN	No más de 0.1 %	(1)
VALORACIÓN	98.5 % A 101 % B.S.	(1)
DENSIDAD	APARENTE: 0.30 a 0.50 g/mL COMPACTADA: 0.50 a 0.70 g/mL	(2)



Proveedor	
Autorizado:	
Reanálisis:	6 Meses después de su análisis inicial.
Manejo:	Durante el muestreo use overol, lentes de seguridad, guantes, mascarilla contra polvos y cofia.
Almacenamiento:	Almacenar en contenedores herméticamente cerrados en lugares frescos y secos a temperaturas no mayores a 30°C. Evitar la exposición a la humedad ya que Metformina HCl tiende a formar aglomerados.
Referencia:	1. European Pharmacopeia, 4ª Edición, p 1548-1549 2. Especificación interna Protein-Apotex.

XI. ANEXOS

Anexo #2. Especificaciones de Glibenclamida Materia Prima

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	REFERENCIAS
DESCRIPCIÓN	Polvo fino blanco o ligeramente blanco.	(1)
SOLUBILIDAD	Prácticamente insoluble en agua y éter, poco soluble en cloruro de metileno, ligeramente soluble en metanol y alcohol. Se disuelve en soluciones de álcalis diluidos.	(1)
IDENTIDAD	T.F.: 169°C a 174 °C U.V: Presenta máximos a 300 y 275 nm. Las absorbancias específicas en los máximos son 61 a 65 y 27 a 32 respectivamente. IR: Conforme a la sustancia de referencia. CCF: Conforme a la sustancia de referencia. Reacción colorida: Solución incolora en ácido sulfúrico que presenta una tonalidad azul fluorescente a 365 nm.	(1)
APARIENCIA DE SOLUCIÓN	Solución clara e incolora	(1)
SUSTANCIAS RELACIONADAS (CCF)	Impureza A: No más de 0.4 % Impurezas secundarias: No más de 0.2 %.	(1)
METALES PESADOS	No más de 20 ppm	(1)
PERDIDA AL SECADO	No más de 1.0 % a 105 °C.	(1)
RESIDUO DE IGNICIÓN	No más de 0.1 %	(1)
VALORACIÓN	99 % A 101 % B. S.	(1)
DENSIDAD	APARENTE: 0.45 a 0.50 g/mL COMPACTADA: 0.70 a 0.80 g/mL	(2)



Proveedor	
Autorizado:	
Reanálisis:	6 Meses después de su análisis inicial.
Manejo:	Durante el muestreo use overol, lentes de seguridad, guantes, mascarilla contra polvo y cofia.
Almacenamiento:	Almacenar en contenedores herméticamente cerrados en condiciones de temperatura de 15 a 30 °C. Proteger el polvo de la exposición a la humedad.
Referencia:	1. European Pharmacopoeia 2002, 4ª Edición, p 1245-1246. 2. Especificación interna Protein-Apotex.

ANEXOS**Anexo #3. Especificaciones de Producto Terminado**

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	REFERENCIAS
Descripción:	Tableta anaranjada recubierta, con forma oval, biconvexa, ambas caras lisas, libre de fracturas y partículas extrañas.	ESPECIFICACIÓN INTERNA RPROTEIN-APOTEX
Identidad (HPLC)	Los TR obtenidos en el cromatograma de la muestra para Clorhidrato de metformina y Glibenclamida, corresponden a los TR obtenidos en el cromatograma de referencia, conforme a la técnica de valoración.	FEUM 7ª, ESPECIFICACIÓN INTERNA PROTEIN-APOTEX
Peso Promedio	813.5 mg +/- 5 % (772.8 mg – 854.2 mg)	ESPECIFICACIÓN INTERNA PROTEIN-APOTEX
Variación de Peso	CV ≤ 6%	ESPECIFICACIÓN INTERNA PROTEIN-APOTEX
Dureza	Mínimo 12 Kg	ESPECIFICACIÓN INTERNA PROTEIN-APOTEX
Humedad	Máximo 6 %	ESPECIFICACIÓN INTERNA PROTEIN-APOTEX
Valoración	Clorhidrato de Metformina 95 – 105 % (450 mg a 550 mg)/Tableta Glibenclamida 95 – 105 % (4.75 mg a 5.25 mg)/Tableta	BP 2001, MÉTODO INTERNO PROTEIN-APOTEX
Uniformidad de Contenido	Clorhidrato de Metformina 85 – 115 % (425 mg a 575 mg)/Tableta Glibenclamida 85 – 115 % (4.25 mg a 5.75 mg)/Tableta	BP 2001, FEUM 7ª.
Disolución	Clorhidrato de Metformina: Q: 75 % , 45 Minutos	BP 2001, ESPECIFICACIÓN INTERNA PROTEIN-APOTEX, MÉTODO INTERNO PROTEIN-APOTEX
Sustancias Relacionadas	Cianoguanidina : Menor A 0.02 % Otras Impurezas: Menor A 0.1 %	BP, 2001.
Recuento de Organismos Mesófilos Aerobios	No Más de 100 UFC/G.	EUM 7ª, ESPECIFICACIÓN INTERNA PROTEIN-APOTEX
Recuento de Hongos	No Más de 10 UFC/G	FEUM 7ª,



Filamentosos y Levaduras		ESPECIFICACIÓN INTERNA PROTEIN-APOTEX
Investigación de Microorganismos Objetables	Ausentes	FEUM 7 ^a , ESPECIFICACIÓN INTERNA PROTEIN-APOTEX

ANEXOS

Anexo #4. Cromatogramas obtenidos del desarrollo analítico para cuantificación de Glibenclamida y Clorhidrato de Metformina (técnica mediante HPLC)

Fig. 5. Cromatograma de la referencia de Glibenclamida, obtenido mediante HPLC (Desarrollado en Protein Apotex)

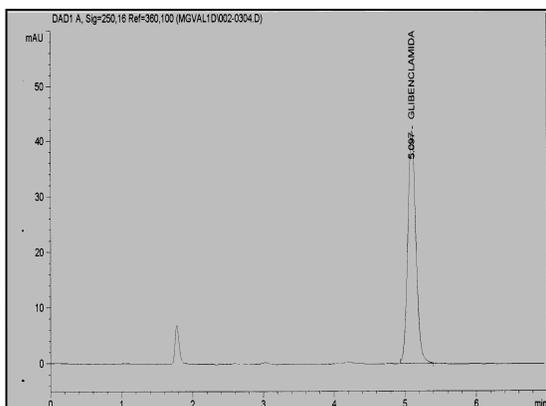


Fig. 6. Cromatograma de la muestra de Glibenclamida, obtenido mediante HPLC (Desarrollado en Protein Apotex)

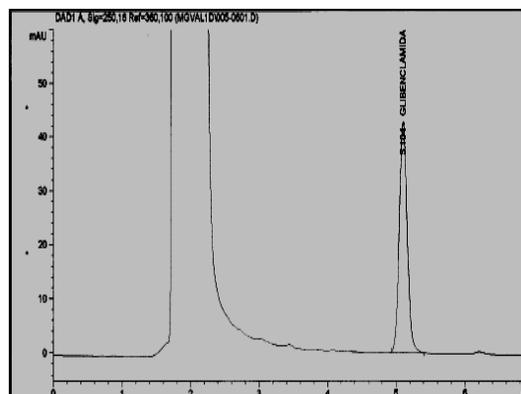




Fig. 7. Cromatograma de la referencia de Clorhidrato de Metformina, obtenido mediante HPLC (Desarrollado en Protein Apotex)

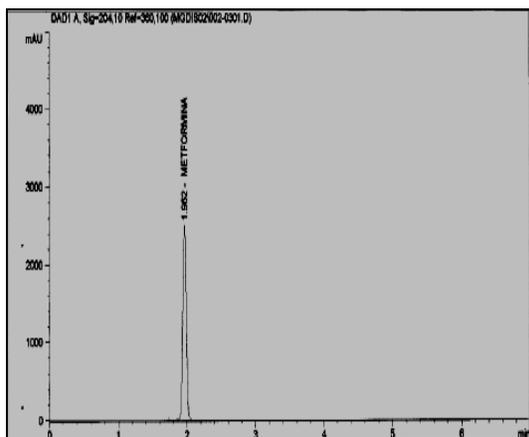
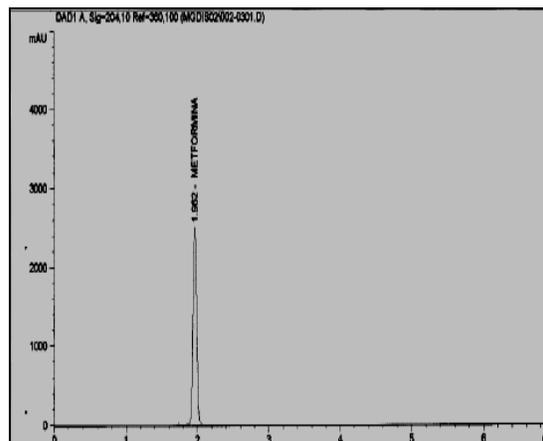


Fig. 8. Cromatograma de la muestra de Clorhidrato de Metformina, obtenido mediante HPLC (Desarrollado en Protein Apotex)



XIII. REFERENCIAS

1. <http://www.uanl.mx/publicaciones/respyn/especiales/imss-2003/resumenes/8.htm> (20 Jul 03; 11:30 am) Art. Dr. Arturo M. Terrés Speziale “Diabetes Mellitus” Educación Médica Continua. PACMG-2 Tomo 5
2. <http://www.prodigyweb.net.mx/elcaribe/diabetes4.htm> (31 Ago 03; 10:30 am)
3. Valdecasas García F. “Farmacología” 7ª ed. Editorial Librería Espaxs. Barcelona Esp. 1978.
4. Díaz Salazar Juan. “Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2”., Med. Int. Mex. 1998, vol 14 (6): 270-280.
5. The Merck Index “Enciclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals”. 12a ed. USA., 1996., 762, 1014.
6. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM), Thompson, Ed. 48, México 2002. pp. 285-286, 856-857.
7. “Cuadro básico y catálogo de medicamentos, 1996”. Publicado en el diario oficial de la federación el 15 de noviembre de 1996.
8. “Drug facts and comparison”. A Walkers Klumer company. 1993. 1886-88.



Fig. 7. Cromatograma de la referencia de Clorhidrato de Metformina, obtenido mediante HPLC (Desarrollado en Protein Apotex)

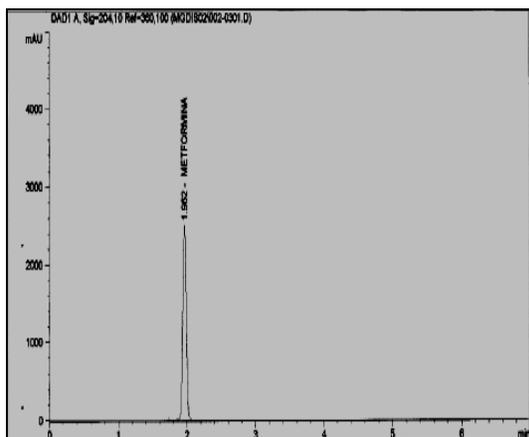
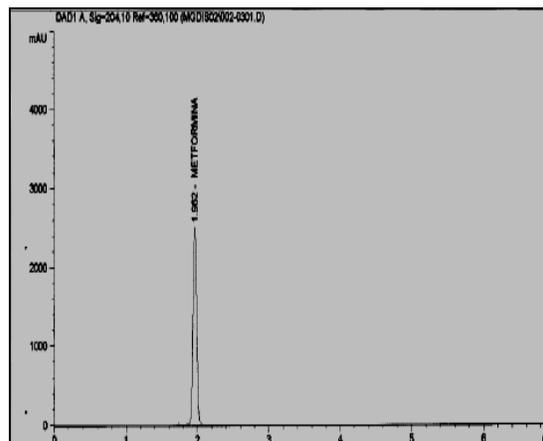


Fig. 8. Cromatograma de la muestra de Clorhidrato de Metformina, obtenido mediante HPLC (Desarrollado en Protein Apotex)



XIII. REFERENCIAS

1. <http://www.uanl.mx/publicaciones/respyn/especiales/imss-2003/resumenes/8.htm> (20 Jul 03; 11:30 am) Art. Dr. Arturo M. Terrés Speziale “Diabetes Mellitus” Educación Médica Continua. PACMG-2 Tomo 5
2. <http://www.prodigyweb.net.mx/elcaribe/diabetes4.htm> (31 Ago 03; 10:30 am)
3. Valdecasas García F. “Farmacología” 7ª ed. Editorial Librería Espaxs. Barcelona Esp. 1978.
4. Díaz Salazar Juan. “Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2”., Med. Int. Mex. 1998, vol 14 (6): 270-280.
5. The Merck Index “Enciclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals”. 12a ed. USA., 1996., 762, 1014.
6. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM), Thompson, Ed. 48, México 2002. pp. 285-286, 856-857.
7. “Cuadro básico y catálogo de medicamentos, 1996”. Publicado en el diario oficial de la federación el 15 de noviembre de 1996.
8. “Drug facts and comparison”. A Walkers Klumer company. 1993. 1886-88.



9. Curso "Selection of manufacturing process and excipients granulation versus direct compression. Conducido por Dra. Ina Moreaux de Nouel (consultante de FMC). Centro de Asesoría Farmacéutica de Estudios Tecnológicos (CAFET). México: Mayo. 1998.
10. Curso "1er Seminario técnico de aditivos y farmoquímicos S. A de C. V.". conducido por Dr. Valdemir Passos (Blanver farmoquímica) y Joern Winterfeld (Wacker Chemie). CONACO. México: septiembre. 1998.
11. Lachman L., Lieberman H. y Schewartaz J. "Pharmaceutical dosage forms. Tablets". 2ª ed. Revised and expanded, in tree volumen. Ney Cork. 1989.
12. Román F. "Innovación y desarrollo farmacéutico". México: Asociación farmacéutica mexicana A. C., 1990: 241-287.
13. Problem solver and referent manual preseunted to the pharmaceutical industry. FMC corporation. Food and pharmaceutical products division.
14. Remington. "Farmacia" 17ª ed. Buenos Aires. Médica Panamericana. 1987.
15. García S. "Implementación de instrumentos y metodología para la determinación de ángulo de reposo y velocidad de flujo en polvos de uso farmacéutico". Informe de servicio social. FES. Zaragoza, UNAM, 1986.
16. Ramírez F. y Villafuerte R. "Caracterización de polvos para compresión". Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. México. 1994: 25(2) 19-25.
17. Villafuerte R. "Curvas de compactabilidad en la preformulación como una característica del comportamiento tecnológico de los polvos". Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. México. 1995-1996. 26(5-6) 25-33.
18. Fiese E. y Kagen T. "Preformulation in theory and practice of industrial pharmacy". 3ª ed. USA. Lea & Febiger. 1986. 171-96.
19. Frisch S. "Medidor de flujo de granulados, marca Erweka, modelo GWF". Pharma News. México. 1995, 6(5) 17.
20. Kumar V y Sander N. "Critical factors in developing pharmaceutical formulation - - An overview, Part II". Pharmaceutical tecnology. USA. 1992, 16(4) 171-76.
21. Poole J. "Preformulation". Mc Niel consumer products FMC corporation. 1982. 1-12.



22. Medecigo M. y Villafuerte R. "Compactabilidad de materiales con diferentes tamaños de partícula". Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. México. 1993, 24 (1) 17-23.
23. Velasco A., Muñoz M. y Jiménez C. "Study of flowability of powders, effect of addition of lubricants". Drug Dev. Ind Pharm. USA. 1995, 21 (20) 2385-2391.
24. "Norma oficial mexicana NOM-073-SSA1-1993. Estabilidad de medicamentos". Diario oficial de la federación. Viernes 8 de marzo de 1996.
25. Hans K. Hess y Col. "Farmacéuticas y su aplicación". Suiza. Hans Hess. CIBA-GEIGY. 1984.
26. Shagraw R. y Wallace J. "Morfología funcional en excipientes de tabletas para compresión directa". Pharm. Tech. 1981, 10 171-73.
27. Aldeborn G. y Nystrom C. "Studies on direct compression". Acta Pharm. Sec. 1982, 19 381-390.
28. Villafuerte R. "Propiedades de fracción de tabletas de mezclas de celulosa microcristalina tipo 102 y fosfato de calcio dihidratado". Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. México. 1995, 26 (2) 14-19.
29. Torres J y Villafuerte R. "Efecto de la humedad sobre las características de la compactación de polvos farmacéuticos". Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. México. 1992, 23 (1) 19-25.
30. Armstrong A. "Características de la compresión directa de lactitol granulado". Pharmaceutical technology. México. 1998, 2 (5) 20-26.
31. Rudnic E. "Evaluation of the mechanism of action of modern desintegrants". Drug Dev. Ind. Pharm. USA. 1982, 8 (1) 87.
32. Bolhis G. "On the mechanism of action of modern desintegrants". Pharm. Technol. 1982, 28 (2) 111.
33. Ringard J. "Desintegration mechanisms of tablets containing starches: hypothesis about the particle-particle repulsive force". Drug Dev. Ind. Pharm. USA. 1995, 7 (2) 155.
34. Delacourte A. Colombo P y Catallani P. 2. "Effectiveness of lubricants and lubrication mechanism in tablet technology". Drug Dev. Ind. Pharm. USA. 1994, 21 (9) 2187-99.



35. Kikuta J. Y Kitamori N. "Effect of mixing time on the lubricating properties of magnesium stearate and final characteristics of the compressed tablets". Drug Dev. Ind. Pharm. USA. 1994, 20 (3) 343-55.
36. "Bioequivalencia y biodisponibilidad las claves de un GI". Suplemento la Jornada. Miércoles 02 Oct 2003., México.
37. La jornada, octubre 5 2004, suplemento de medicamentos genéricos intercambiables.
38. European Pharmacopoeia 2002, 4^a Edición, p 1245, 1246, 1548,1549, 2231, 2232, 2119, 2120 y Métodos Generales de Análisis.
39. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7^a y Métodos Generales de Análisis (MGA).
40. Especificaciones internas. Protein-Apotex para Materias Primas y Producto Terminado.
41. "Acuerdo por el que se Adiciona y Modifica la Relación de Especialidades Farmacéuticas Susceptibles de Incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables". Diario Oficial de la Federación. 04 de Agosto de 2003.