



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN PARA UN
MEDICAMENTO UTILIZADO EN EL TRATAMIENTO DE LA
DIABETES MELLITUS TIPO 2

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

TALÍA IRIS SÁNCHEZ ALCALÁ SILVA



MÉXICO, D.F.

2011



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.

JURADO ASIGNADO :

PRESIDENTE : Profesora: MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS.

VOCAL : Profesora: MARÍA JOSEFA BERNAD BERNAD.

SECRETARIO : Profesor: RAÚL LUGO VILLEGAS.

1er SUPLENTE : Profesor: IVÁN ALEJANDRO FRANCO MORALES.

2º SUPLENTE : Profesor: EFRÉN HERÁNDEZ BALTAZAR.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA :

GRUPO INDUSTRIAL FARMEX, S.A. DE C.V.

ASESOR DEL TEMA :

MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

SUSTENTANTE :

TALÍA IRIS SÁNCHEZ ALCALÁ SILVA.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.	1
2. GENERALIDADES.	3
2.1. Diabetes Mellitus.	3
2.2. Insulina.	4
2.3. Metabolismo de Carbohidratos.	4
2.4. Metabolismo de Proteínas.	7
2.5. Metabolismo de Grasas.	7
2.6. Diabetes Mellitus Tipo 2.	8
2.7. Agentes Antidiabéticos Orales.	15
2.8. Tabletas.	28
2.9. Tabletas Recubiertas.	35
3. DESARROLLO EXPERIMENTAL.	41
3.1. Revisión Bibliográfica.	41
3.2. Preformulación.	42
3.3. Formulación.	55
3.4. Optimización.	64
4. RESULTADOS.	77
4.1. Revisión Bibliográfica.	77
4.2. Preformulación.	77
4.3. Formulación.	85
4.4. Optimización.	95
5. ANÁLISIS DE RESULTADOS.	108
6. CONCLUSIONES.	111
7. BIBLIOGRAFÍA.	112

1. INTRODUCCIÓN.

La diabetes es una de las alteraciones endócrinas más frecuentes, más de 220 millones de personas en todo el mundo padecen dicho trastorno. Se calcula que en el 2005 fallecieron 1.1 millones de personas, la OMS prevé que las muertes por diabetes se duplicarán entre el 2005 y 2030. En México la diabetes mellitus ocupa el primer lugar de defunciones por año, tanto en hombres como en mujeres; las tasas de mortalidad muestran una tendencia ascendente con más de 60 000 muertes y 400 000 casos nuevos anuales. La diabetes mellitus tipo 2 (no insulino dependiente) es la más frecuente, afectando al 90% de los diabéticos y generalmente está asociada a la obesidad en un 80 a 90% de los casos.

El tratamiento inicial de elección en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 reside en optimizar un plan de alimentación e incrementar la actividad física; sin embargo, es muy difícil mantener un control glucémico solo con un tratamiento no farmacológico, menos del 10% de los pacientes se mantienen a largo plazo bajo control glucémico solo con dieta y ejercicio. Si después de tres meses no se alcanza el control glucémico, está indicado el empleo de agentes farmacológicos. Es importante recordar que algunos pacientes requieren un tratamiento farmacológico desde el inicio.

Por todo lo anteriormente mencionado surge la necesidad de desarrollar nuevas opciones terapéuticas para disminuir los índices de mortalidad y proporcionar un nivel de vida aceptable a las personas que padecen esta enfermedad.

Para tal efecto, el objetivo del presente trabajo es el desarrollo de una formulación para un medicamento empleado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, el cual,

deberá contar con una elevada calidad que le permita cumplir con los estándares de eficacia, seguridad y estabilidad requeridos, con un costo accesible.

Para asegurar la calidad del medicamento se emplean materias primas de reconocida calidad, la cual es avalada por sus correspondientes certificados de análisis. Además su fabricación se realiza siguiendo los lineamientos establecidos por las Buenas Prácticas de Fabricación.

Se trata de un medicamento antidiabético oral, compuesto por dos fármacos: una biguanida ($C_4H_{12}ClN_5$) y una sulfonilurea ($C_{16}H_{17}ClN_2O_4S$), el cual se presentará en forma de tableta recubierta.

Una metodología práctica y eficiente para la formulación de cualquier medicamento, requiere una secuencia lógica de trabajo. La metodología propuesta para tal fin consiste de los siguientes siete pasos generales:

1. Revisión bibliográfica.
2. Preformulación.
3. Formulación,
4. Optimización.
5. Escalamiento.
6. Transferencia de tecnología.
7. Validación.

A lo largo de este trabajo se describirán solo los cuatro primeros pasos involucrados en el desarrollo de la formulación del medicamento. Adicionalmente se incluirá el plan de estabilidad acelerada al cual será sometido el medicamento.

2. GENERALIDADES.

2.1. Diabetes Mellitus.

Se tienen registros de personas con diabetes más allá del año 2000 a.C.

El término “diabetes” proveniente de la palabra griega que significa atravesar, fue acuñado por un médico griego llamado Aretaeus el Capadociano alrededor del año 2 d.C. La diabetes mellitus fue reconocida desde el año 1500 a.C. por médicos egipcios, pero no fue sino hasta 1674 cuando el término de diabetes “mellitus” proveniente de la palabra griega que significa miel, fue acuñado por un médico llamado Willis.

Aunque la diabetes mellitus se conoce desde hace mucho tiempo, no fue sino hasta el siglo XX cuando se empezó a controlar esta enfermedad. Antes de 1921, la expectativa de vida del diabético era muy corta. Pero fue precisamente en esta fecha cuando F.G. Banting y C.H. Best descubrieron la insulina, la cual constituyó la piedra angular para el tratamiento de la diabetes mellitus.

2.1.1. Definición.

Es difícil visualizar una definición simple de diabetes mellitus debido a que se trata de un grupo heterogéneo de desórdenes que presenta hiperglucemia como síntoma común.

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica caracterizada por alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, debidas a una secreción insuficiente de insulina, una acción inadecuada de la misma o ambas causas.

Una clasificación para la diabetes mellitus preparada por un comité internacional de

expertos convocado por la Asociación Americana de Diabetes y aceptada por la OMS fue publicada en 1997 y es la siguiente:

- ❖ Tipo 1. (Anteriormente insulino dependiente).
- ❖ Tipo 2. (Anteriormente no insulino dependiente).
- ❖ Gestacional.
- ❖ Otros tipos específicos.

Hasta antes de 1997, a nivel internacional se usaban los números romanos I y II para designar los dos primeros tipos de diabetes; sin embargo actualmente se utilizan los números arábigos 1 y 2. Estos dos tipos son los de mayor importancia clínica.

La diabetes mellitus tipo 1 se define como aquella causada por una destrucción de las células β que se localizan en los islotes de Langerhans del páncreas, habitualmente con la carencia total de insulina que es una hormona secretada por las células β .

La diabetes mellitus tipo 2 se debe a una resistencia a la acción de la insulina, junto con una secreción insuficiente de la misma.

2.2. Insulina.

La insulina es una proteína que está compuesta por 51 aminoácidos distribuidos en dos cadenas (A y B), que contienen un enlace disulfuro intrasubunidad y dos intersubunidad. La cadena A por lo general está compuesta por 21 aminoácidos y la cadena B por 30 aminoácidos; la masa molecular de la insulina es de 5 800 Da aproximadamente. La insulina es sintetizada y almacenada en las células β de los islotes de Langerhans, localizados en el páncreas, y es sintetizada a partir de un precursor de cadena única de 110 aminoácidos llamado preproinsulina. Después de la translocación a

través de la membrana del retículo endoplásmico rugoso, el péptido señal N-terminal de 24 aminoácidos de la preproinsulina se desdobra con rapidez hasta formar proinsulina. En este punto la molécula se pliega y se forman enlaces disulfuro. En el momento de la conversión de la proinsulina en insulina en el complejo de Golgi, se eliminan mediante proteólisis cuatro aminoácidos básicos y el conector restante o péptido conector (péptido C), obteniéndose cantidades equimolares de insulina y del péptido C.

El páncreas humano normal contiene aproximadamente 200 U de insulina. Una cantidad basal de insulina es secretada continuamente a una velocidad aproximada de 0.5 a 1.0 U/H. La insulina también es liberada en respuesta a niveles de glucosa en sangre de 100 mg/dL o mayores. El promedio de insulina secretada diariamente en un adulto es de 25 a 50 U/día. La insulina es metabolizada por el hígado, los tejidos periféricos y los riñones, sigue una cinética de eliminación de primer orden y su tiempo de vida media en suero es de 4 a 5 min.

Los sitios metabólicos importantes que son sensibles a la insulina incluyen el hígado, donde el glucógeno es sintetizado, almacenado y desintegrado; el músculo esquelético, donde la oxidación de la glucosa produce energía; y el tejido adiposo, donde la glucosa puede ser convertida en ácidos grasos, glicerol fosfato y triglicéridos. La insulina afecta el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos.

2.3. Metabolismo de Carbohidratos.

En personas no diabéticas, la insulina actúa en correlación con el glucagón, la somatostatina, la hormona del crecimiento, los corticoesteroides, la epinefrina y la intervención parasimpática, para obtener los niveles de glucosa en sangre entre 40 y 145

mg/dL todo el tiempo. Por lo menos, tres tipos de células han sido identificados en los islotes de Langerhans de un páncreas humano normal y son: células α , β y δ . Las células α producen glucagón, el cual actúa incrementando los niveles de glucosa en sangre. Las células β son responsables de la producción, almacenamiento y liberación de la insulina. Las células δ producen un tetradecapéptido llamado somatostatina, el cual inhibe la secreción tanto de la insulina como del glucagón y suprime a la hormona de crecimiento.

Estos tres tipos de células trabajan conjuntamente para mantener el balance euglicémico. La ingestión de una carga de carbohidratos por una persona sin diabetes resulta en un rápido incremento de la cantidad de insulina que es liberada en la sangre; al mismo tiempo se presenta un decremento del glucagón en el plasma. El glucagón es liberado en respuesta a bajos niveles de glucosa en sangre y con la ingestión de proteínas. La liberación de glucagón estimula la secreción de insulina y esta, a su vez, inhibe la liberación de glucagón.

La presencia de insulina favorece la captación y uso de la glucosa por los sitios sensibles a la insulina. En el músculo esquelético, la captación de glucosa y la subsecuente producción de energía se incrementan; en el hígado, la captación de glucosa y formación de glucógeno también se incrementan. Un nivel mínimo de 40 mg/dL de glucosa en sangre es requerido para proporcionar un combustible adecuado al cerebro, el cual puede usar solo glucosa como combustible y no depende de la presencia de insulina para su utilización. La glucosa excretada en la orina resulta en una pérdida de energía y agua, lo que sucede cuando los niveles de glucosa en sangre exceden el nivel umbral renal (180 mg/dL).

2.4. Metabolismo de Proteínas.

La presencia de insulina favorece la producción de proteínas estructurales a partir de los aminoácidos constituyentes. Cuando la glucosa está presente intracelularmente en cantidades suficientes para la producción de energía necesaria, la mayoría de las proteínas estructurales mantienen su integridad. En ausencia de insulina la producción de proteínas estructurales no es favorecida y los niveles de glucosa intracelular son insuficientes para cubrir la demanda de energía. En un intento para producir energía, el músculo esquelético convierte estas proteínas estructurales en los aminoácidos constituyentes; los aminoácidos liberados son transportados al hígado, donde son convertidos a glucosa vía la gluconeogénesis. La glucosa hepática entra en la sangre pero no es captada por los tejidos que la necesitan debido a la deficiencia de insulina.

2.5. Metabolismo de Lípidos.

La presencia de insulina favorece la formación de triglicéridos a partir de ácidos grasos libres. Cuando una deficiencia de insulina causa un déficit de energía, los ácidos grasos son liberados de los triglicéridos donde se encuentran almacenados. Los ácidos grasos libres son oxidados para formar acetil-CoA que a continuación se convierte en ácido β -hidroxibutírico, ácido acetoacético y acetona. El ácido β -hidroxibutírico puede ser utilizado como fuente de energía, pero en ausencia de insulina la formación de este cetoácido eventualmente será mayor que su metabolismo y excreción; si la insulina no es proporcionada se presentará una cetoacidosis metabólica, la cual, causará la disminución del pH y, la diuresis secundaria para la disminución de las cetonas y la glucosa causará una deshidratación. Los factores de neutralización del cuerpo eventualmente serán

vencidos y continuará el deterioro hasta el punto en que se presente un estado de coma y posiblemente la muerte.

2.6. Diabetes Mellitus Tipo 2.

2.6.1. Etiología.

La etiología de la diabetes mellitus se encuentra aún lejos de ser completamente entendida. Numerosos factores han sido asociados con el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 como son:

- ❖ Obesidad.
- ❖ Incremento de la edad.
- ❖ Herencia.
- ❖ Estrés emocional.
- ❖ Defectos en los receptores de la insulina.
- ❖ Defectos en los receptores post-insulina.
- ❖ Enfermedades endócrinas (por ejemplo, enfermedad de Cushing).
- ❖ Algunos fármacos (por ejemplo, cortisona, estrógenos, fenitoina, diuréticos de tiazida).

Uno de los factores que parece ser común en todos los tipos de diabetes es el estrés, tanto emocional como fisiológico.

Muchos de los diabéticos tipo 2 presentan un exceso de insulina y son obesos. El hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina pueden ser correlacionados con un decremento de los receptores de insulina. Además, se ha observado que los tejidos de estos pacientes exhiben una reducida unión a la insulina. Así, un número reducido de

receptores y el problema de la unión de la insulina son los principales factores etiológicos de la diabetes mellitus tipo 2. La etnicidad también puede influir sobre la incidencia de la diabetes mellitus tipo 2. Algunos grupos étnicos, como los indios estadounidenses y los afroestadounidenses, presentan una incidencia más alta.

2.6.2. Metabolismo en la Diabetes Mellitus Tipo 2.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 el problema no es debido a una falta de insulina sino a la inefectividad de esta. Usualmente, la utilización de la glucosa y los niveles de insulina en la circulación son suficientes para evitar la cetoacidosis. Sin embargo, la glucosa se acumula en sangre y puede alcanzar niveles muy elevados, resultando en un síndrome llamado coma diabético hiperosmolar no cetónico.

En resumen, en el estado de alimentación, un nivel alto de insulina es necesario para la incorporación de la glucosa en glucógeno hepático y muscular, para el consumo de glucosa por el músculo para cubrir sus necesidades energéticas, para que tanto el hígado como el tejido adiposo produzcan ácidos grasos a partir de la glucosa, para que los aminoácidos sean incorporados dentro de proteínas musculares, para que los quilomicrones que se encuentran en la circulación descarguen sus ácidos grasos en el tejido adiposo y para que estos a su vez sean reesterificados e incorporados a los triglicéridos para su almacenamiento en la célula.

Así, en pacientes insulínopénicos (tipo 1) los problemas agudos afectan el metabolismo de lípidos, proteínas y carbohidratos, resultando en altos niveles de glucosa y cetonas en sangre. En los pacientes insulínodeficientes (tipo 2) una cantidad suficiente de insulina llega a las células para cubrir los requerimientos energéticos del paciente, no

obstante, la glucosa se acumula en la sangre causando hiperglucemia con síntomas agudos relativamente menores.

2.6.3. Síntomas.

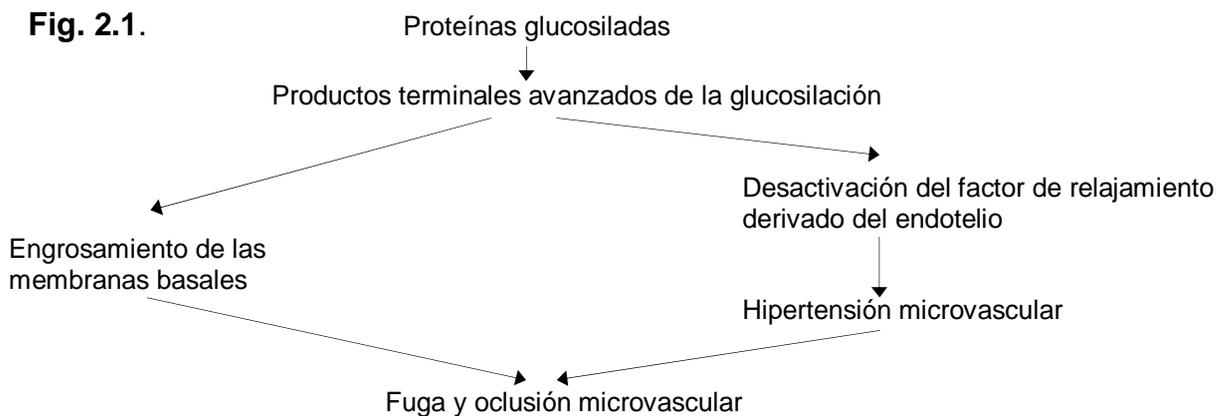
La diabetes mellitus tipo 2, por lo general, comienza en forma gradual y progresa lentamente. Sed excesiva, micción frecuente, fatiga, visión borrosa, infecciones recurrentes en la piel, encías y vejiga que son difíciles de curar, cosquilleo, comezón o adormecimiento de las manos y en los pies e irritabilidad son síntomas de este tipo de diabetes. Sin embargo, frecuentemente este tipo de diabetes no presenta síntomas y es detectado solo cuando se encuentra glucosa en orina o niveles elevados de glucosa en sangre durante un examen de rutina. Estudios cuidadosos en pacientes diabéticos de edad avanzada u obesos, algunas veces revelan glucosuria, proteinuria, hiperglucemia postprandial, microaneurismas y hasta exudados retinales.

2.6.4. Efectos a Largo Plazo de la Hiperglucemia.

Las complicaciones crónicas de la diabetes incluyen enfermedades macrovasculares (enfermedad periférica, cerebral, cardiovascular) y enfermedades microvasculares (nefropatía, retinopatía, neuropatía). Aún cuando el mecanismo molecular que da origen a las complicaciones no ha sido definido de manera concluyente, varias vías anormales han sido sugeridas, de las cuales las más sobresalientes son: la producción de altas concentraciones de productos terminales avanzados de la glucosilación y la producción de altas concentraciones de sorbitol. Una gran cantidad de datos sugieren que las lesiones desarrolladas en la retina, riñones, nervios y sistema vascular de estos

pacientes son consecuencia de la hiperglucemia prolongada causada por un inadecuado control metabólico.

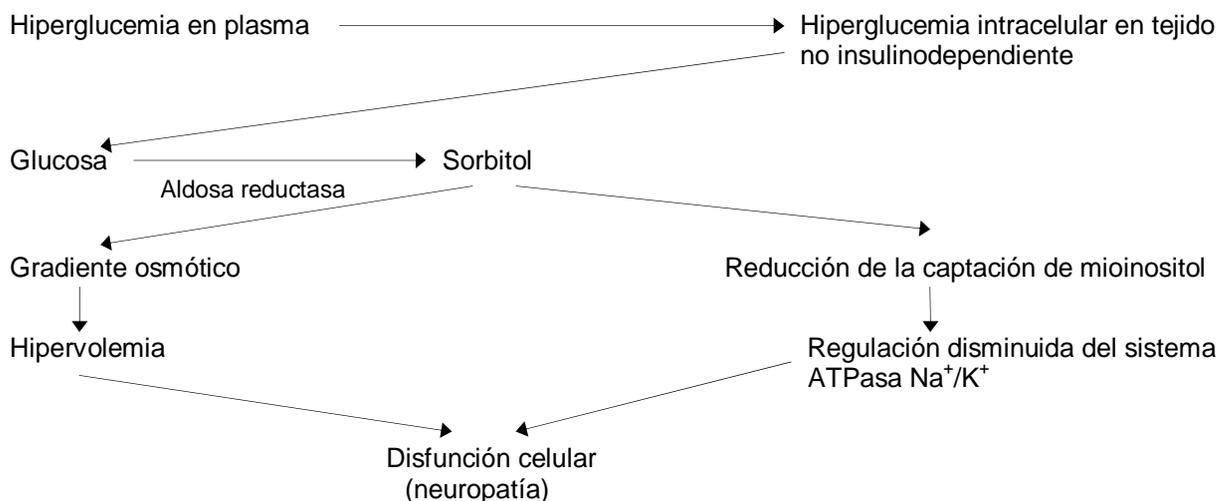
Productos Terminales Avanzados de la Glucosilación. Las proteínas a lo largo del cuerpo son glucosiladas de manera no enzimática a una velocidad que es proporcional a la concentración de glucosa del ambiente. Estas proteínas glucosiladas son altamente reactivas, forman enlaces con otras proteínas glucosiladas, con el colágeno y con otras moléculas formando eventualmente productos terminales avanzados de la glucosilación. (Fig. 2.1.). Estos productos son muy estables y son incorporados dentro de la matriz de la membrana basal de los capilares; proceso causante del engrosamiento de las membranas basales y de la reducción de la producción del factor activo de relajamiento derivado del endotelio (y la correspondiente vasoconstricción). El resultado neto de este proceso es una fuga a través de las membranas basales, la cual se presenta como un exudado duro en pacientes con retinopatía diabética y como proteinuria en pacientes con nefropatía diabética. Este proceso es una de las principales vías que permiten el desarrollo de la enfermedad microvascular.



Sorbitol. Otra importante vía bioquímica que permite el desarrollo de complicaciones crónicas en pacientes con diabetes es la vía del sorbitol. Muchas líneas celulares tales como las células de Schwann en el sistema nervioso central, no requieren de insulina para la captación de glucosa. Este tipo de células estarán sujetas a una hiperglucemia intracelular mientras exista una hiperglucemia en el ambiente. Durante el tiempo de hiperglucemia intracelular una fracción inusualmente alta de glucosa es disparada dentro de la vía del sorbitol, dando lugar a la producción de altas concentraciones de sorbitol vía la enzima aldosa reductasa (Fig. 2.2.).

Elevadas concentraciones de sorbitol causan una reducción en la concentración de mioinositol, lo cual, a su vez resulta en una regulación disminuida del sistema ATPasa Na^+/K^+ con reducción en la producción de energía. Adicionalmente, el sorbitol crea un gradiente osmótico intracelular, resultando en hipervolemia de la célula y probablemente comprometiendo aún más su función. Así, esta vía es importante en el desarrollo de neuropatía en pacientes con diabetes.

Fig. 2.2.



2.6.5. Principios Generales del Tratamiento.

En forma reducida los objetivos del tratamiento de la diabetes son los siguientes:

- ❖ Normalizar el metabolismo de la glucosa.
 - Normalizar la hemoglobina glucosilada.
 - Un resultado negativo para glucosa y cetonas en orina.
 - Nivel de glucosa en sangre en el ayuno: 72 – 110 mg/dL.
 - Nivel de glucosa en sangre postprandial (2h): 90 – 145 mg/dL.
- ❖ Evitar los síntomas de la diabetes mellitus.
 - Evitar la frecuente hipoglucemia.
 - Normalizar el estado nutricional y alcanzar el peso corporal ideal.
 - Lograr un crecimiento y desarrollo normal.
 - Minimizar o prevenir complicaciones.
 - Aceptar la diabetes con una actitud realista pero positiva.
 - Disfrutar de un estilo de vida normal y flexible.
 - Promover el bienestar emocional.

La fórmula para alcanzar estos objetivos combina un programa de pérdida de peso y dieta, con un programa individualizado de ejercicio y el uso de medicamentos: agentes orales y posiblemente insulina. La dieta, el ejercicio y la medicación son grandemente mejorados por un programa de educación.

Educación. El paciente diabético dedica 365 días al año al cuidado de su condición y monitoreando el resultado de sus esfuerzos. Por lo tanto, es esencial que cada paciente entienda la enfermedad y sea capaz de seguir los pasos específicos necesarios para cuidar de esta condición y para evaluar si el tratamiento está logrando sus objetivos. En el

proceso educacional es importante que el paciente sea continuamente instruido y periódicamente evaluado sobre su competencia en la realización de pruebas de orina y sangre, en la administración de insulina, rotando los sitios de inyección, usando el sistema de cambio de dieta y siguiendo la prescripción de ejercicio.

Ejercicio. Recientemente más médicos han comenzado a entender los beneficios que el ejercicio brinda en el control de la diabetes y se han desarrollado programas que prescriben específicamente ejercicio diario para los pacientes diabéticos. El ejercicio produce una mejora en la sensibilidad a la insulina o en la habilidad de la insulina para ser utilizada y conducir a la glucosa dentro de la célula; además disminuye la glucosa en sangre al permitir que esta penetre a la célula muscular y sea metabolizada sin la asistencia de la insulina. El ejercicio también mejora la función circulatoria, ayuda a mantener el peso corporal y ayuda en la respiración digestión y metabolismo.

Dieta. Esta constituye el primer renglón en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Los pacientes deben evitar el consumo de azúcares simples de acción rápida, debido a que causan un rápido incremento de los niveles de glucosa en sangre. La ingestión de grasas animales (saturadas) debe ser minimizada debido a la elevada incidencia de aterosclerosis que se presenta en los pacientes diabéticos. El principal objetivo de la terapia de dieta es el control de calorías. Es importante también incrementar la ingesta de fibra y tratar de evitar el alcohol y el cigarro. El sistema de cambio de dieta permite a los pacientes tener una gran variedad de alimentos y si la dieta es seguida puede lograrse una reducción de peso y alcanzarse el peso corporal ideal. Hay que recordar que cerca del 80% de los pacientes diabéticos tipo 2 son obesos y si se consigue la pérdida de peso en este grupo, la diabetes puede desaparecer.

2.6.6. Tratamiento Farmacológico.

El tratamiento farmacológico debe considerarse únicamente cuando la dieta, la educación del paciente, el ejercicio y la pérdida de peso no hayan conseguido los objetivos del tratamiento.

Los medicamentos más usados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 pueden ser categorizados en dos grandes grupos: los agentes antidiabéticos orales y la insulina.

2.7. Agentes Antidiabéticos Orales.

Los agentes antidiabéticos orales son fármacos indicados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 cuando el control glucémico después de tres meses de tratamiento dieta-ejercicio, no es adecuado.

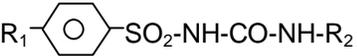
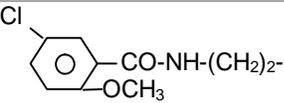
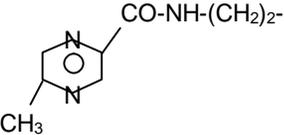
Los agentes antidiabéticos orales se clasifican en cinco grupos:

- ❖ Sulfonilureas.
- ❖ Biguanidas.
- ❖ Inhibidores de la α -glucosidasa.
- ❖ Meglitinidas.
- ❖ Tiazolidinedionas.

2.7.1. Sulfonilureas.

Química. Todas las sulfonilureas tienen la misma estructura molecular básica y difieren primordialmente en el sustituyente de la posición *para* del anillo de benceno y en el grupo unido al nitrógeno terminal de la urea.

Tabla 2.1. Fórmulas estructurales de algunas sulfonilureas.

		
Compuesto	R ₁	R ₂
Tolbutamida	CH ₃ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃
Clorpropamida	Cl-	-(CH ₂) ₂ -CH ₃
Glibenclamida		
Glipizida		

Las sulfonilureas se dividen tradicionalmente en dos grupos o generaciones de fármacos. El primer grupo incluye: tolbutamida, acetohexamida, tolazamida y clorpropamida. Ha surgido una segunda generación de estos compuestos que incluye: glibenclamida (gliburida), glipizida, gliclazida, gliquidona, glimepirida y glisentida; los cuales son mucho más potentes que los de primera generación.

Relación Estructura-Actividad. Se han realizado varias revisiones sobre la relación estructura química y actividad hipoglucemiante. El anillo de benceno debe contener un anillo preferentemente en posición *para*; algunos sustituyentes que parecen potenciar la actividad hipoglucemiante son los grupos metilo, amino, acetilo, cloro, bromo, yodo, metiltio, acilaminoalquilo. El grupo unido al nitrógeno terminal de la urea debe tener un tamaño determinado e impartir propiedades lipofílicas a la molécula; los N-metil derivados son por lo general inactivos, mientras que los N-etil derivados muestran niveles bajos de actividad. La actividad óptima corresponde usualmente a compuestos que contienen entre 3 y 6 carbonos en el sustituyente del nitrógeno, mientras que la actividad se pierde si el

sustituyente contiene 12 carbonos o más. Algunos compuestos activos contienen un anillo alicíclico (con 5, 6 y 7 miembros) y otros contienen un anillo heterocíclico.

Mecanismo de Acción. Las sulfonilureas han mostrado tener tanto efectos pancreáticos como extrapancreáticos, pero solo deben ser utilizadas en pacientes que poseen células β viables (pacientes diabéticos tipo 2).

- Efectos pancreáticos. In vitro, las sulfonilureas estimulan la secreción de insulina en ausencia de otros secretagogos. In vivo, su principal efecto es el incremento de la sensibilidad de las células β a la glucosa, lo que se traduce en una mayor secreción de insulina a cualquier nivel de glucosa, pero no incrementa la síntesis de insulina. Las sulfonilureas actúan por despolarización de la membrana de las células β : la acción se inicia por la unión de la sulfonilurea a un canal de K^+ sensible a ATP y bloqueo del mismo. La conductancia del K^+ reducida origina despolarización de la membrana y flujo de Ca^{2+} hacia el interior de la célula a través de canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje. Lo que da como resultado la activación de los microfilamentos involucrados en el proceso de secreción de insulina. Adicionalmente, la liberación de glucagón del páncreas es inhibida por las sulfonilureas.

- Efectos Extrapancreáticos. Las sulfonilureas pueden afectar los niveles de glucosa por varios mecanismos extrapancreáticos como son un aumento en el número de receptores para la insulina o de la afinidad del enlace insulina-receptor en los tejidos sensibles a la misma; por un aumento en el efecto de la insulina en la acción postreceptor; por disminución de la secreción hepática de glucosa y por el incremento de los niveles de insulina al reducirse la depuración de la hormona en el hígado. La importancia clínica de estos mecanismos continúa siendo objeto de investigación y debate.

Farmacocinética. Las sulfonilureas son rápidamente absorbidas en el tracto gastrointestinal; a pesar de que son bien absorbidas cuando se toman con alimentos, la respuesta es mejor cuando se toman de 15 a 30 min. antes. La hiperglucemia puede reducir la absorción de las sulfonilureas (inhibe en sí la motilidad gástrica e intestinal). Las diferencias en la estructura química y el destino metabólico de las sulfonilureas cuando son ingeridas, producen diferencias funcionales entre estos agentes, que afectan su potencia y su tiempo de acción. Todas se unen altamente a proteínas plasmáticas (92 a 99%) mediante enlaces iónicos y no iónicos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan regularmente entre 2 y 3 horas después de su ingestión, son metabolizadas en el hígado produciendo metabolitos no activos o menos activos y son eliminadas por vía renal y vía fecal al igual que sus metabolitos (Tabla 2.2.). Las sulfonilureas de segunda generación son mucho más potentes que las de primera, aunque su efecto hipoglucémico máximo no es mayor y sus fracasos son probablemente similares.

Uso Terapéutico. Las sulfonilureas se consideran el fármaco de elección en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no requieren insulina, ni son obesos y que no responden al tratamiento de dieta. Del 60 al 70% de los pacientes que no responden a la dieta y comienzan con el uso de una sulfonilurea pueden conseguir un buen control glucémico; los pacientes con niveles altos de glucosa y con obesidad severa tienen una respuesta menos satisfactoria. La terapia debe ser indicada con dosis bajas del agente seleccionado; la dosis puede ser incrementada semanalmente o con base en el control de la glucosa en sangre y los síntomas. El empleo de dosis bajas al inicio del tratamiento es particularmente importante debido a los pobres hábitos alimenticios y a la disminución de la función renal de los pacientes diabéticos, factores predisponentes a reacciones

hipoglucémicas. Las dosis bajas son administradas una vez al día antes del desayuno, las dosis altas son divididas y administradas dos o más veces al día, dependiendo del tiempo de vida media del fármaco (Tabla 2.2.). El tratamiento con cualquiera de estos agentes debe continuarse durante un mes antes de cambiar la terapia. Cuando no se presenta una respuesta después de este periodo, esta falta de respuesta se considera como un “fallo primario”, donde lo indicado es probar con otro agente oral o con insulina. Algunos pacientes con un buen control glucémico inicial con el tiempo pueden dejar de responder, lo cual se denomina “fallo secundario”; esto puede deberse a un agotamiento de las células β . Muchas veces puede recuperarse la capacidad de respuesta a las sulfonilureas con la utilización temporal de insulina.

Efectos Adversos. En general las sulfonilureas son bien toleradas y la frecuencia de efectos adversos es baja; estos sobrevienen en aproximadamente 4% de los pacientes que toman los fármacos de primera generación y quizás son un poco menos frecuentes en pacientes que reciben los de segunda generación. El principal efecto adverso de las sulfonilureas es la hipoglucemia, que aumenta marcadamente con la edad y en pacientes con insuficiencia hepática y renal. Entre más prolongado es el tiempo de vida media del fármaco, mayor es la posibilidad de que induzca hipoglucemia. Otros efectos adversos incluyen náuseas y vómito, ictericia colestática reacciones de hipersensibilidad generalizadas y dermatológicas, alteraciones hematológicas (agranulocitosis, anemia aplásica y hemolítica). La clorpropamida también puede inducir hiponatremia e intoxicación hídrica al potenciar los efectos de la hormona diurética. También se presenta una reacción inducida por el alcohol, similar a la generada por el disulfiram.

Contraindicaciones. Las sulfonilureas están contraindicadas en: deficiencia de insulina; embarazo y lactancia; enfermedades agudas (infarto de miocardio, coma, infección o trauma); presencia de acidosis; insuficiencia renal (en insuficiencia renal leve puede utilizarse la gliquidona); insuficiencia hepática (en insuficiencia hepática leve puede utilizarse la tolbutamida); pacientes perioperatorios; sensibilidad a sulfas.

Interacciones Farmacológicas. Entre los fármacos que modifican la acción de las sulfonilureas se encuentran:

Potenciadores: sulfonamidas, sulfipirazona, salicilatos, esteroides anabólicos, clofibrato, guanetidina, inhibidores de la MAO, fenilbutazona, metrotexate, alcohol, dicumarínicos, alopurinol.

Inhibidores: tiazidas, cloranfenicol, propranolol, diazóxido, corticoesteroides, furosemida, contraceptivos, barbitúricos, rifampicina.

Tabla 2.2. Propiedades farmacocinéticas y uso terapéutico de las sulfonilureas.

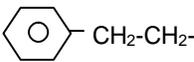
Fármaco	Dosis Diaria Total (mg)	Dosis al Día	Tiempo de Vida Media (h)	Duración (h)	Metabolismo y Excreción
Tolbutamida	500 – 3000	2 – 3	5 – 6	6 – 12	Metabolismo hepático a hidroxil y carboxitolbutamida, los cuales son metabolitos débilmente activos e inactivos respectivamente, excretados por vía renal.
Acetohexamida	250 – 1500	1 – 2	5	12 – 18	Metabolizada a hidroxihexamida, cuya actividad es menor que la del compuesto original, y a otros metabolitos inactivos los cuales son excretados por vía renal.
Tolazamida	100 – 1000	1 – 2	7	16 – 24	Múltiples metabolitos: la hidroxitolazamida de actividad moderada; los demás metabolitos son inactivos y todos se excretan por vía renal.
Clorpropamida	100 – 500	1	35	24 – 72	El 80% es metabolizado a compuestos débilmente activos e inactivos y excretados por vía renal; el 20% permanece inalterado.

Fármaco	Dosis Diaria Total (mg)	Dosis al Día	Tiempo de Vida Media (h)	Duración (h)	Metabolismo y Excreción
Glibenclamida	1.25 – 20	1 – 2	3 – 5	18 – 24	Metabolizada a compuestos moderadamente activos e inactivos y son excretados 50% vía renal y 50% vía fecal.
Glipizida	2.5 – 40	1 – 2	3 – 7	16 – 24	Metabolizada a compuestos inactivos y excretados 88% vía renal y 12% vía fecal
Gliclazida	40 – 320	1	10	10 – 20	Se metaboliza por oxidación y da lugar a tres metabolitos principales e inactivos, que junto con el fármaco restante se eliminan por vía renal.
Gliquidona	15 – 120	1 – 2	1.3	18	Se metaboliza por demetilación e hidroxilación y sus metabolitos se excretan 95% por vía fecal y el resto por vía renal-
Glimepirida	1 – 6	1	9 – 10	12 – 24	Metabolizada a compuestos moderadamente activos que son excretados 60% por vía renal y 40% por vía fecal.

2.7.2. Biguanidas.

Química. Las biguanidas son una serie de fármacos sintéticos básicos derivados de la guanidina y cuya estructura general se representa en la tabla siguiente:

Tabla 2.3. Fórmulas estructurales de las biguanidas.

	$ \begin{array}{c} \text{NH} \quad \text{NH} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{R}_1 \diagup \text{N}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}_2 \\ \text{R}_2 \diagdown \end{array} $		
Compuesto	R ₁	R ₂	
Metformina	CH ₃ -	CH ₃ -	
Fenformina *	H-		
Buformina *	H-	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	

* No se recomienda su utilización debido a su mayor relación con la acidosis láctica. (La metformina y la fenformina se introdujeron en 1957 y la buformina en 1958; esta última tuvo un uso limitado. La fenformina dejó de utilizarse en muchos países durante el decenio de 1970 por su asociación con una elevada incidencia de acidosis láctica).

Estos compuestos son utilizados en forma de clorhidratos.

Relación Estructura-Actividad. La actividad antihiper glucemiante de las biguanidas, que es bastante potente, aumenta por sustitución de un hidrógeno de uno de los grupos amínicos terminales por un grupo alquilo como en el caso de la buformina y, si el alquilo se sustituye parcialmente por un anillo bencénico se origina la droga más potente de las biguanidas, la fenformina. Si intervienen dos grupos cortos como en la metformina, la actividad disminuye.

Mecanismo de Acción. La metformina a diferencia de las sulfonilureas es un antihiper glucemiante no un hipoglucemiante, no causa liberación de insulina a partir del páncreas, ni produce hipoglucemia aún en grandes dosis; no posee acciones importantes sobre la secreción de glucagón, cortisona, hormona de crecimiento o somatostatina. El efecto de la metformina sobre la reducción de la glucosa sanguínea es resultado de su habilidad para incrementar la sensibilidad a la insulina a nivel de su receptor y/o a nivel postreceptor, así como una reducción en la producción de glucosa hepática debido a la inhibición de la gluconeogénesis. También puede disminuir la glucosa plasmática al reducir o retrasar la absorción intestinal de la glucosa. Adicionalmente, la metformina puede causar una reducción de peso, un efecto favorable sobre los lípidos plasmáticos (reducción de los triglicéridos, LDL y colesterol total) y una reducción en la presión arterial. Los estudios en animales han sugerido que la metformina es un antiaterosclerótico.

Farmacocinética. La metformina se absorbe principalmente a partir del intestino delgado. El fármaco es estable, no se une a proteínas plasmáticas y se excreta inalterado en la orina. La eliminación renal es bifásica, en la primera fase se elimina un 95% y en la fase terminal se elimina menos del 5%. La biodisponibilidad de la metformina es de 50 a 60% de la dosis ingerida (Tabla 2.4.).

Uso Terapéutico. La metformina no es eficaz en ausencia de insulina. Dada su capacidad para reducir la glucemia sin producir un incremento de peso y su acción benéfica sobre los lípidos plasmáticos, la metformina es el fármaco de elección para pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2, luego del fracaso de la dieta y el ejercicio. Se recomienda administrarla de dos a tres veces al día con las comidas e incrementar gradualmente la dosis hasta llegar a su índice terapéutico o alcanzar la dosis máxima recomendada (Tabla 2.4.), con el objeto de evitar los efectos adversos gastrointestinales. La metformina puede ser administrada sola o combinación con una sulfonilurea; antes de considerar la administración adicional de una sulfonilurea, se debe mantener un tratamiento con dosis máximas de metformina hasta cuatro semanas.

Efectos Adversos. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales: náuseas, vómito, anorexia, diarrea, pesadez abdominal y sabor metálico. Estos síntomas pueden presentarse en un 20% de los pacientes y son más severos al inicio del tratamiento, disminuyendo con el uso continuo y pueden minimizarse tomando el fármaco con comida y aumentando la dosis lentamente. El efecto más grave de las biguanidas es la acidosis láctica. Sin embargo, la incidencia de acidosis láctica con metformina es muy baja, de hecho en muchos de los casos registrados de acidosis láctica con metformina, había alteración renal, ingesta excesiva de alcohol o hipoxia.

Contraindicaciones. La metformina está contraindicada en: deficiencia severa de insulina; insuficiencia renal, hepática, cardíaca o pulmonar, o cualquier enfermedad hipóxica que pueda incrementar la acumulación de ácido láctico; ingesta excesiva de alcohol; embarazo y lactancia; pacientes que serán sometidos a intervención quirúrgica.

Interacciones Farmacológicas. Se debe tener precaución cuando la metformina se

administra con cimetidina, ranitidina, trimetoprim, nifedipido, furosemida, ya que disminuye su eliminación. También se recomienda tener cuidado al administrar fármacos que antagonizan la secreción o acción de la insulina como los β -bloqueadores, corticoesteroides, diuréticos, antagonistas del calcio. La metformina puede reducir la absorción de la vitamina B₁₂ y del ácido fólico.

Tabla 2.4. Propiedades farmacocinéticas y uso terapéutico de las biguanidas.

Fármaco	Dosis Diaria Total (mg)	Dosis al Día	Tiempo de Vida Media (h)	Duración (h)	Metabolismo y Excreción
Metformina	1000 – 3000	2 – 3	1.5 – 4.5	6 – 12	Se excreta inalterada por vía renal.

2.7.3. Inhibidores de la α -Glucosidasa.

Los fármacos que representan al grupo de los inhibidores de la α -glucosidasa son:

- ❖ Acarbosa.
- ❖ Migitol.

Estos agentes actúan inhibiendo reversiblemente a las α -glucosidasas intestinales (maltasas, sacarasas, dextrinas, glucoamilasas) que son enzimas presentes en las vellosidades intestinales, responsables de metabolizar carbohidratos complejos en unidades absorbibles de monosacáridos (glucosa, fructosa, galactosa). El resultado es un retardo en la hidrólisis, con lo cual se disminuye la absorción de los carbohidratos con reducción de los picos glucémicos postprandiales y de la hemoglobina glucosilada. Los carbohidratos que no son absorbidos en el intestino delgado se metabolizan en el intestino grueso por medio de bacterias que los convierten en ácidos grasos de cadena corta, de esta manera son absorbidos y metabolizados. Los inhibidores de la α -glucosidasa también

actúan disminuyendo la secreción de péptidos intestinales. En general, el beneficio global obtenido sobre la glucemia es modesto.

Tras la administración oral, la absorción sistémica de la acarbosa es muy baja (1-2%), aproximadamente el 51% de esta, se excreta en forma inalterada por vía fecal y el resto es metabolizado por enzimas digestivas o flora intestinal. La fracción absorbida se elimina por vía renal. La acarbosa debe administrarse al empezar una comida. Al contrario de la acarbosa, el migitol se absorbe casi completamente.

Los inhibidores de la α -glucosidasa son agentes antihiper glucémicos leves, los cuales pueden ser utilizados como monoterapia en diabetes leve, pero también pueden ser utilizados en combinación con otros agentes orales y con insulina en diabetes más graves. Los efectos adversos más frecuentes se presentan a nivel intestinal, los cuales son debidos a la fermentación de los carbohidratos no absorbidos que dan lugar a flatulencia, plenitud abdominal, dolor abdominal, ruidos intestinales y diarrea; estos efectos son dependientes de la dosis y tienden a disminuir con el tiempo. La acarbosa puede disminuir la absorción intestinal de hierro y producir anemia. También se han descrito incrementos en los niveles de transaminasas.

Los inhibidores de la α -glucosidasa se encuentran contraindicados como tratamiento de primera elección en la diabetes mellitus tipo1, en pacientes con trastornos gastrointestinales, en el embarazo y la lactancia. Su asociación con sulfonilureas o insulina puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. Los antiácidos, resincolestiramina y enzimas digestivas reducen el efecto de la acarbosa.

2.7.4. Meglitinidas.

El fármaco que representa al grupo de las meglitidas es:

❖ Repaglinida.

Las meglitinidas actúan estimulando la secreción de insulina a nivel de las células β pancreáticas, aunque con un perfil de unión a las células β diferente al de las sulfonilureas. Tienen una acción más rápida y más corta que las sulfonilureas, el tiempo de vida media de la repaglinida es de 1 hora, por lo que puede tener un especial interés cuando se requiere corregir las glucemias postprandiales. Por estas características se recomienda en pacientes con tendencia a omitir comidas (si se omite una comida, la dosis debe omitirse también). Es un fármaco indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no obesos.

Un efecto adverso que se puede presentar con el uso de las meglitinidas es la hipoglucemia. Están contraindicadas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1, en la hipersensibilidad a la repaglinida, en el embarazo y la lactancia, en la insuficiencia hepática severa, en la insuficiencia renal avanzada y en el tratamiento concomitante con inductores (rifampicina, fenitoina) o inhibidores (ketoconazol, itraconazol, fluconazol, eritromicina) del citocromo CYP 3A4. La acción de las meglitinidas puede ser potenciada por fármacos como: inhibidores de la MAO, β bloqueadores no selectivos, antiinflamatorios no esteroideos y salicilatos, alcohol, esteroides no anabólicos; y puede ser reducida por fármacos como: anticonceptivos orales, tiazidas, corticoesteroides, danazol, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos.

2.7.5. Tiazolidinedionas.

Los fármacos que representan al grupo de las tiazolidinedionas son:

- ❖ Pioglitazona.
- ❖ Rosiglitazona.
- ❖ Troglitazona. (Retirada del mercado en marzo del 2000 por su toxicidad hepática).

Las tiazolidinedionas actúan aumentando la acción de la insulina, promoviendo así la utilización de la glucosa en tejidos periféricos, principalmente a nivel de músculo esquelético. También tiene acción a nivel hepático, disminuyendo la gluconeogénesis, no existe efecto sobre la secreción de la insulina. Las tiazolidinedionas son metabolizadas a nivel hepático y excretadas por vía biliar. Mejoran la hiperglucemia tanto en el ayuno como postprandial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Los efectos adversos que se pueden presentar con el uso de las tiazolidinedionas incluyen náuseas, vómito, dolor de estómago, falta de apetito, cansancio, anemia. No están contraindicadas en pacientes con disfunción renal, pero si en pacientes con insuficiencia hepática, en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo1, en el embarazo y la lactancia. También pueden reducir la efectividad de los anticonceptivos.

2.7.6. Tratamiento Combinado.

Sulfonilurea + Metformina. Cuando fracasa la monoterapia (después de tres a seis meses) existe la posibilidad de administrar la terapia combinada de sulfonilurea y metformina, ya que sus mecanismos de acción son sinérgicos. Más del 50% de los pacientes controlados con dosis altas de sulfonilurea, mejoran cuando se añade metformina. La terapia combinada debe administrarse durante por lo menos seis meses. Si no se consiguen los objetivos deseados, se debe añadir o sustituir por insulina.

Otras combinaciones empleadas son: sulfonilurea + acarbosa, metformina + acarbosa, repaglinida + metformina, insulina + sulfonilurea, insulina + metformina, insulina + pioglitazona.

2.8. Tabletas.

2.8.1. Definición.

Las tabletas son preparaciones sólidas que contienen una dosis, por unidad, de uno o más ingredientes activos, adicionados o no de excipientes y que son obtenidas por compresión uniforme de un volumen de partículas o por moldeo.

2.8.2. Clasificación.

Las tabletas pueden ser clasificadas por su ruta de administración o función, por el tipo de sistema de liberación del fármaco que presenta dentro de su ruta y por su método de manufactura. A continuación se muestra una clasificación basada en la ruta de administración o función de las tabletas:

Tabla 2.5. Clasificación y tipos de tabletas.

Tabletas Orales Para Ingestión.
Tabletas comprimidas o tabletas comprimidas estándares. Tabletas comprimidas múltiples. Tabletas estratificadas. Tabletas con cubierta prensada. Tabletas de acción prolongada. Tabletas de acción retardada y tabletas con cubierta entérica, Tabletas con cubierta de azúcar. Tabletas con cubierta de película. Tabletas masticables.
Tabletas Usadas En La Cavidad Bucal.
Tabletas bucales. Tabletas sublinguales. Pastillas.

Tabletas Administradas Por Otras Rutas
. Tabletas de implantación. Tabletas vaginales.
Tabletas Usadas Para Preparar Soluciones.
Tabletas efervescentes. Tabletas hipodérmicas. Triturados de tabletas.

2.8.3. Ventajas.

La vía de administración oral es el método más importante de administración de fármacos para efectos sistémicos. Las tabletas son la forma farmacéutica más ampliamente utilizada debido a las ventajas que ofrece:

- ❖ Versatilidad y exactitud.
- ❖ Sencillez y economía en la fabricación, empaque, almacenamiento y transporte.
- ❖ La identificación del producto es potencialmente simple y económica al no requerir etapas adicionales cuando se emplean punzones marcados.
- ❖ Elevada estabilidad química, mecánica y microbiológica.
- ❖ Facilidad de administración y transporte para el paciente.

2.8.4. Formulación.

La mayoría de las tabletas consisten de uno o más ingredientes activos y de una serie de excipientes como son: diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, deslizante, lubricantes; pueden incluir también colorantes autorizados o lacas (colorantes adsorbidos en hidróxido de aluminio), saborizantes y edulcorantes.

Diluyentes. Son adicionados para alcanzar el volumen o peso requerido de la

tableta cuando la cantidad de ingrediente activo, por si sola, es inadecuada para alcanzar dicho volumen o peso. Una razón secundaria para el empleo de los diluyentes es proporcionar mejores propiedades a la tableta tales como mayor cohesión, permitir el uso de la compresión directa o promover el flujo. Algunos de los diluyentes más usados son: lactosa, almidón, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, sacarosa, sorbitol, manitol.

Aglutinantes. Son adicionados secos o en solución durante la granulación húmeda para formar gránulos o para promover compactados cohesivos para la compresión directa. Proporcionan a la formulación una cohesividad que asegura la integridad de la tableta después de la compresión y mejoran las cualidades de flujo mediante la formación de gránulos de dureza y tamaño adecuados. Algunos de los aglutinantes más usados son: derivados de celulosa, pasta de almidón, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona (PVP), gomas naturales como acacia y tragacanto, gelatina, alginato de sodio.

Desintegrantes. Son adicionados para facilitar el rompimiento o desintegración de la tableta cuando esta entra en contacto con el agua del tracto gastrointestinal. Los desintegrantes actúan drenando agua hacia el interior de la tableta, hinchándose y causando el estallido de la tableta. Algunos de los desintegrantes más usados son: almidón y sus derivados, celulosa y sus derivados, arcillas, crospovidona, PVP, alginatos.

Deslizantes. Son utilizados para promover el flujo del granulado o mezcla de polvos de la tableta, por reducción de la fricción entre las partículas. Algunos de los deslizantes más usados son: dióxido de silicio coloidal, talco, almidón de maíz.

Lubricantes. Son utilizados para reducir la fricción durante la expulsión de la tableta, entre las paredes de la tableta y las paredes de la cavidad de la matriz donde la tableta fue

formada. Reducen la adhesión del gránulo o polvo a la superficie de los punzones y a la pared de la matriz. Algunos de los lubricantes más usados son: ácido esteárico y sus sales, talco, polietilenglicoles de alto peso molecular, aceites vegetales hidrogenados.

Colorantes. Son utilizados para la identificación del producto y para la obtención de un producto más elegante. Los colorantes empleados son: colorantes y lacas FD&C y D&C.

Saborizantes y Edulcorantes. Su uso está limitado a tabletas masticables y otras tabletas utilizadas para ser disueltas. Los saborizantes pueden ser solubles en agua u oleosos. Algunos de los edulcorantes más usados son: sacarina sódica, aspartame.

Todos los excipientes que son usados en una formulación deben cumplir con ciertas características:

- ❖ No deben ser tóxicos y deben ser aceptados por la agencia regulatoria del país donde el producto será comercializado.
- ❖ Deben ser de fácil adquisición.
- ❖ Su costo debe ser aceptablemente bajo.
- ❖ Su administración no debe estar contraindicada.
- ❖ Deben ser fisiológicamente inertes.
- ❖ Deben ser física y químicamente estables, solos y en combinación con el o los ingredientes activos y demás componentes de la formulación.
- ❖ Deben cumplir con las especificaciones microbiológicas.
- ❖ Deben tener un color compatible con la formulación.
- ❖ Si el medicamento es clasificado también como alimento (por ejemplo, ciertos productos vitamínicos), los excipientes deben ser aprobados como aditivos de

alimentos.

- ❖ No deben interferir con la biodisponibilidad del o los ingredientes activos en el producto.

2.8.5. Fabricación.

Las tabletas son preparadas por tres métodos generales: granulación húmeda, granulación seca y compresión directa.

Granulación Húmeda. El método de granulación húmeda consiste en la formación de gránulos a partir de una mezcla de polvos, empleando una solución o suspensión que contiene un aglutinante, que es adicionada a la mezcla de polvos. El aglutinante también puede ser incorporado seco en la mezcla de polvos y después ser adicionado el líquido solo. Con la formación de los gránulos se busca proporcionar flujo y cohesión adecuados al material que será sometido al proceso de compresión.

El proceso de granulación húmeda consta de los siguientes pasos:

1. Surtido y pesado de materias primas.
2. Tamizado.
3. Mezclado.
4. Granulación.
5. Tamizado del granulado húmedo.
6. Secado.
7. Tamizado del granulado seco.
8. Mezclado.
9. Compresión.

Granulación Seca. El método de granulación seca consiste en la compactación de los componentes de la formulación de una tableta a altas presiones (precompresión), dando como resultado comprimidos grandes y compactos, con el posterior molido y tamizado de los mismos, para formar un gránulo con el tamaño de partícula adecuado antes de la compresión final de la tableta. Esta técnica de granulación por compresión es utilizada en situaciones donde la dosis efectiva del fármaco es demasiado alta y sus propiedades cohesivas intrínsecas no son suficientes para la compresión directa, o cuando el fármaco es sensible al calor y/o a la humedad.

El proceso de granulación seca consta de los siguientes pasos:

1. Surtido y pesado de materias primas.
2. Tamizado.
3. Mezclado.
4. Compresión (precompresión).
5. Molienda.
6. Tamizado.
7. Mezclado.
8. Compresión.

Compresión Directa. El método de compresión directa consiste en obtener tabletas directamente a partir del material en polvo sin modificación física. Existen algunas sustancias cristalinas que pueden ser comprimidas directamente, sin embargo, la gran mayoría de los fármacos no pueden ser comprimidos de esta forma. Este método puede ser utilizado cuando se cuenta con dosis moderadas del fármaco en combinación con diluyentes adecuados. Fármacos sensibles al calor y/o humedad pueden ser sometidos a

este proceso. Constituye el método más rápido y económico.

El proceso de compresión directa consta de los siguientes pasos:

1. Surtido y pesado de materias primas.
2. Tamizado.
3. Mezclado.
4. Compresión.

2.8.6. Características.

El objetivo del diseño y fabricación de las tabletas es la liberación, por vía oral, de una cantidad correcta de fármaco en forma adecuada, en el tiempo apropiado y en el lugar deseado, y mantener su integridad química hasta este punto y su integridad física hasta el momento de su ingestión.

Para alcanzar este objetivo las tabletas deben cumplir con las siguientes características:

1. Una tableta debe ser un producto elegante, con identidad propia y libre de defectos.
2. Debe tener la fuerza suficiente para resistir el rigor de los choques mecánicos que se presentan durante su producción, empaque, transporte y uso.
3. El contenido de principio activo y el peso de la tableta deben ser uniformes.
4. Deben tener la estabilidad química y física para no permitir la alteración del fármaco y mantener sus atributos físicos a lo largo del tiempo.
5. La tableta debe estar disponible para liberar el fármaco en el cuerpo de una manera predecible y reproducible.

Para la evaluación de las características antes mencionadas se llevan a cabo las determinaciones siguientes: propiedades organolépticas, forma y marcas de identificación, dimensiones, dureza, friabilidad, peso promedio, identidad del principio activo, sustancias relacionadas, uniformidad de dosis, desintegración, disolución, valoración.

2.9. Tabletas Recubiertas.

2.9.1. Definición.

Las tabletas recubiertas son tabletas a las cuales se les coloca sobre su superficie una o más capas de una mezcla de sustancias de composición adecuada, usualmente aplicada en forma de solución o suspensión.

2.9.2. Ventajas.

Además de las ventajas propias de las tabletas, las tabletas recubiertas poseen las siguientes ventajas:

- ❖ Poseen mayor elegancia que las tabletas no recubiertas lo que las hace más agradables para el consumidor.
- ❖ Mayor facilidad de administración, ya que una superficie suave y deslizante favorece el paso por la garganta.
- ❖ Posibilidad de enmascarar el sabor, olor y color.
- ❖ Proporciona al fármaco protección química y física contra el medio ambiente (luz, humedad, aire).
- ❖ Posibilidad de separar fármacos incompatibles entre sí dentro de una formulación.

- ❖ Previene la formación de polvos y facilitan así el acondicionado.
- ❖ Protegen al fármaco del medio ambiente gástrico y al estómago de fármacos irritantes con recubrimientos entéricos ácido resistentes.
- ❖ Proporcionan un perfil de liberación especial en el caso de los productos entéricos o de liberación prolongada.

2.9.3. Características de los Núcleos.

Para la obtención de un producto final óptimo, los núcleos o tabletas que serán recubiertas deben cumplir con ciertas características:

- ❖ Forma biconvexa. Permite que los núcleos rueden con facilidad como cuerpos independientes.
- ❖ Dureza. Deben tener una dureza que les permita resistir el rigor del proceso de recubrimiento.
- ❖ Libres de polvo. El polvo puede quedar atrapado entre la superficie de núcleo y el recubrimiento, afectando la apariencia del producto.
- ❖ Libres de humedad. El mayor enemigo de la firmeza y duración de las cubiertas es la humedad interna.

2.9.4. Métodos de Fabricación.

1. Método convencional o recubrimiento con azúcar.
2. Recubrimiento por película (film coating).
3. Recubrimiento por compresión.
4. Recubrimiento electrostático.

5. Recubrimiento por inmersión.

Los principales métodos utilizados son el recubrimiento con azúcar y el recubrimiento por película.

2.9.5. Recubrimiento por Película.

El recubrimiento por película presenta algunas ventajas en comparación con el recubrimiento con azúcar como son: menor número de etapas; disminución del tiempo, mano de obra y materiales de recubrimiento, con la consecuente reducción de costos; escaso aumento en el peso del núcleo; mayor resistencia o durabilidad; versatilidad en el material de recubrimiento; posibilidad de apreciar los logos del núcleo.

Tipos de Recubrimiento. El recubrimiento por película puede dividirse en dos tipos:

- No Entérico: se emplean sustancias solubles a pH ácido permitiendo su disolución en el estómago (pH entre 1 y 5).
- Entérico: Se emplean sustancias resistentes a la acción de los fluidos gástricos y altamente susceptibles o permeables a fluidos intestinales (pH entre 5.5 y 8).

Formulación. Las soluciones o suspensiones empleadas en el recubrimiento con película contienen generalmente los siguientes componentes:

1. Agentes Formadores de Película. Los materiales actualmente empleados como formadores de película son polímeros que pueden ser clasificados como no entéricos y entéricos. Los polímeros no entéricos más utilizados son: hidroxipropilmetilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicoles, polímeros de acrilato. Los polímeros entéricos más utilizados son: acetofalato de celulosa, polímeros de acrilato, acetofalato

de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.

2. Disolventes. Su principal función es disolver o dispersar el polímero y demás componentes de la formulación de recubrimiento y conducirlos hasta la superficie del núcleo; los disolventes más utilizados, solos o en combinación son: agua, etanol, metanol, isopropanol, cloroformo, acetona, metiletilcetona y cloruro de metilo. Debido a consideraciones ambientales y económicas, el agua es el disolvente de elección.

3. Plastificantes. Un plastificante puede ser un líquido no volátil u otro polímero, el cual, cuando es incorporado con el polímero formador de película, cambia la flexibilidad, la fuerza de tensión y propiedades de la película resultante. Algunos de los plastificantes más utilizados son: aceite de castor, propilenglicol, glicerina, polietilenglicoles, polisorbatos (tweens), ésteres de sorbitan (spans), ésteres de ácidos orgánicos.

4. Colorantes. Los colorantes son adicionados para proporcionar un color distintivo y elegancia a la forma de dosificación. Para lograr una distribución apropiada del colorante en una suspensión de recubrimiento, se requiere el empleo de colorantes finamente divididos. Los colorantes comúnmente usados son pigmentos sintéticos y lacas certificadas.

5. Opacantes. Son polvos inorgánicos muy finos que se emplean para balancear y fijar el color, además dan cuerpo a la suspensión de recubrimiento. También pueden proporcionar un recubrimiento blanco o enmascarar el color de la tableta. Los materiales más utilizados para este proceso son: dióxido de titanio, silicatos (talco, silicato de aluminio), carbonatos (carbonato de magnesio), sulfatos (sulfato de calcio), óxidos (óxido de magnesio), hidróxidos (hidróxido de aluminio).

6. Agentes Superficiales o Surfactantes. Son adicionados para facilitar la

solubilización o dispersión de ingredientes insolubles o inmiscibles. Algunos de los agentes superficiales más utilizados son: polisorbatos, ésteres de sorbitan.

Fabricación. El proceso de recubrimiento por película consiste en la aplicación de una fina capa, de composición apropiada, sobre la superficie de una tableta o núcleo.

Los núcleos libres de polvo son colocados en el interior del bombo o paila de recubrimiento (con un ángulo de inclinación de alrededor de 40°), se inicia una rotación con una velocidad moderada (20 - 25 rpm aproximadamente) y se realiza un precalentamiento mediante el suministro de aire caliente a una temperatura entre 30 - 35°C. Se coloca la solución o suspensión de recubrimiento en el sistema de aspersion y la boquilla de aspersion se coloca a una distancia de aproximadamente 20 cm del lecho de tabletas. Se inicia la aspersion, se continúa durante un tiempo determinado y se secan las tabletas suministrando aire caliente a una temperatura que puede variar entre 20 - 40°C por lo general. Puede repetirse la operación de aspersion y secado las veces necesarias para alcanzar el grosor de la película deseado. A lo largo del proceso debe contarse con una extracción de aire adecuada. La velocidad de rotación del bombo durante el recubrimiento oscila generalmente entre 20 - 40 rpm.

Para la obtención de una película con las características deseadas, deben controlarse varios parámetros a lo largo del proceso de fabricación:

1. Bombo o paila.
 - Diseño del bombo y empleo de baffles.
 - Velocidad del bombo.
 - Carga del bombo.
2. Aire.

- Calidad del aire suministrado.
- Temperatura del aire suministrado.
- Velocidad y volumen del flujo de aire suministrado y balance entre el aire suministrado y extraído.

3. Aspersión.

- Velocidad de aspersión.
- Grado de atomización.
- Patrón de atomización.
- Distancia entre boquilla de aspersión y lecho de tabletas.

2.9.6. Características.

Las tabletas recubiertas deben cumplir con las mismas características señaladas anteriormente para las tabletas y en consecuencia deben ser sometidas a las mismas determinaciones para la evaluación de dichas características con excepción de la prueba de friabilidad.

3. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

El planteamiento inicial del problema consistió en el desarrollo de una formulación, para un medicamento utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Dicho medicamento estará constituido por dos fármacos, una biguanida y una sulfonilurea, con dos diferentes concentraciones: 500 mg biguanida / 2.5 mg sulfonilurea y 500 mg biguanida / 5 mg sulfonilurea, con un peso total de la tableta de 650 mg y 660 mg respectivamente.

La metodología propuesta para el desarrollo de la formulación del medicamento consiste de los siguientes pasos:

1. Revisión bibliográfica.
2. Preformulación.
3. Formulación.
4. Optimización.
5. Escalamiento.
6. Transferencia de tecnología.
7. Validación.

De los cuales solo los cuatro primeros serán descritos en el presente trabajo.

3.1. Revisión Bibliográfica.

Antes de iniciar cualquier trabajo en el laboratorio es de gran importancia y utilidad el realizar una revisión exhaustiva de la literatura referente al principio activo (propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas), al posible producto y proceso, a los

métodos de evaluación y al objetivo terapéutico y de mercado a conseguir.

La revisión bibliográfica se realizará tanto en fuentes oficiales como no oficiales.

3.2. Preformulación.

Los estudios de preformulación son esenciales para un entendimiento profundo de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del principio activo. Los experimentos durante la preformulación conducirán a la formulación exitosa de una forma farmacéutica estable, biodisponible y de factibilidad industrial.

3.2.1. Caracterización del Principio Activo.

Ambos principios activos han sido previamente analizados de acuerdo con su monografía individual farmacopeica [European Pharmacopoeia (EP) y Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)], cumpliendo cada uno con las especificaciones establecidas.

Las determinaciones para la caracterización del principio activo que se enumeran a continuación, se realizarán para cada uno de los principios activos involucrados en la formulación.

Material.

- Portaobjetos.
- Cubreobjetos.
- Espátulas de acero inoxidable.
- Cucharón de acero inoxidable.
- Probetas graduadas de 50 mL.

- Vaso de precipitados de 200 mL.
- Termómetro.
- Juego de mallas de acero inoxidable: base, 200, 150, 100, 80, 60, 40.
- Soporte universal.
- Anillo metálico.
- Cronómetro.
- Vernier.
- Papel milimétrico.

Equipo.

- Microscopio óptico.
- Fisher Johns.
- Balanza analítica.
- Balanza granataria.
- Rotap.
- Tableteadora.
- Matrices y punzones planos y lisos de 13 mm de diámetro.
- Medidor de dureza.

Reactivos.

- Agua desmineralizada.
- Etanol.
- Acetona.
- Éter.

- Cloruro de metileno.
- Cloroformo.
- Metanol.

Procedimiento.

1. Descripción Macroscópica.

Descripción de las propiedades organolépticas del principio activo.

2. Descripción Microscópica.

Observación a través del microscopio óptico de una pequeña muestra del principio activo.

3. Punto de Fusión.

Se realiza la determinación por medio de microscopía con placa de calentamiento.

4. Solubilidad.

Se determina la solubilidad del principio activo en agua y en algunos disolventes orgánicos a una temperatura de 25°C, y se expresará en los términos usados por la FEUM.

Criterio:

Término	Cantidad aproximada de disolvente en Vol. por una parte de sustancia en Masa
Muy soluble	Menos de 1 parte
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 11 a 30 partes
Poco soluble	De 31 a 100 partes
Ligeramente soluble	De 101 a 1000 partes

Término	Cantidad aproximada de disolvente en Vol. por una parte de sustancia en Masa
Muy ligeramente soluble	De 1001 a 10000 partes
Casi insoluble	Más de 10000 partes

5. Distribución del Tamaño de Partícula.

La determinación se realizará por el método de tamizado, el cual consiste en la separación física de las partículas por efecto mecánico.

Pesar cada una de las mallas que serán utilizadas, incluyendo la base y colocarlas en forma ascendente (base, 200, 150, 100, 80, 60, 40) en el equipo rotap. Pesar una muestra de 20 g del principio activo y colocarla en la malla No. 40. Tapar y sujetar la torre de mallas con el seguro del rotap y operar el equipo durante 5 min. Retirar las mallas y la base y pesarlas individualmente, incluyendo la base. Determinar la cantidad de muestra retenida (Pr) y el porcentaje retenido (%R) en cada malla de la siguiente manera:

$$Pr = Pf - Pi$$

$$\%R = \frac{Pf - Pi}{m} \times 100$$

Donde:

Pi = Peso de la malla vacía.

Pf = Peso de la malla con muestra.

m = Peso total de la muestra.

Graficar el No. de malla vs % Retenido.

6. Características Reológicas.

A. Densidad Aparente (da).

Pesar una probeta de 50 mL vacía, llenar dicha probeta con la cantidad necesaria de principio activo para alcanzar un volumen de 20 mL y pesar la probeta con la muestra de principio activo. Determinar la densidad aparente de la siguiente manera:

$$d_a = \frac{P_2 - P_1}{V}$$

Donde:

P1 = Peso de la probeta vacía.

P2 = Peso de la probeta con muestra.

V = Volumen.

B. Densidad Compactada (dc).

La probeta con muestra de la determinación anterior se coloca a una distancia de 5 cm de una superficie plana, a partir de la base de la probeta, y se deja caer en series de: 25, 50, 75, 100, 125 y 150 veces. Realizar una medición del volumen entre cada serie y continuar la serie, si es necesario, hasta alcanzar un volumen constante. Determinar la densidad compactada de la siguiente manera:

$$d_c = \frac{P_2 - P_1}{V_c}$$

Donde:

P1 = Peso de la probeta vacía.

P2 = Peso de la probeta con muestra.

V_c = Volumen constante ocupado por la muestra.

C. Velocidad de Flujo (V_f).

Pesar una muestra de 20 g de principio activo y colocarla en un embudo con la punta tapada, sostenido por un anillo sujeto a un soporte, dicho embudo se encontrará a una distancia de 10 cm de una superficie plana, a partir de la punta del embudo. Destapar la punta del embudo dejando fluir libremente el principio activo. Determinar la velocidad de flujo de la siguiente manera:

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

Donde:

m = Peso de la muestra.

t = Tiempo que tarda en fluir la muestra.

D. Ángulo de Reposo (θ).

Pesar una muestra de 20 g de principio activo y colocarla en el embudo del equipo montado para la determinación anterior, colocando ahora, una hoja de papel milimétrico

sobre una superficie plana y nivelada, sobre la cual se depositará la muestra después de fluir a través del embudo. Medir la altura y el diámetro formado por la acumulación de la muestra. Determinar el ángulo de reposo de la siguiente manera:

$$\theta = \tan^{-1} \frac{h}{r}$$

Donde:

h = Altura de la acumulación de la muestra.

r = Radio de la acumulación de la muestra.

Criterio:

θ	Flujo
< 25	Excelente
25 – 30	Bueno
30 – 40 *	Regular
> 40	Muy pobre

* Podría mejorar por la acción de un deslizante.

Las determinaciones C. y D. se realizarán por triplicado.

7. Compresibilidad.

El porcentaje de compresibilidad o índice de Carr (%C) se calcula a partir de los datos obtenidos de densidad aparente y densidad compactada de la siguiente manera:

$$\%C = \frac{dc - da}{dc} \times 100$$

Donde:

dc = Densidad compactada.

da = Densidad aparente.

Criterio:

%C	Flujo y Compresibilidad
5 – 15	Excelente
12 – 16	Bueno
18 – 21	Regular

%C	Flujo y Compresibilidad
23 – 35 *	Pobre
33 – 38	Muy pobre
> 40	Pésimo

* Podría mejorar por la acción de un deslizante.

8. Compactabilidad.

Preparar 20 g de una muestra constituida por 98% de principio activo y 2% de estearato de magnesio, tamizando el principio activo a través de una malla de acero inoxidable No. 20 y el estearato de magnesio a través de una malla de acero inoxidable No.30 y mezclándolos durante 20 min.; comprimir la muestra en una tableteadora empleando matrices y punzones planos de 13 mm. Determinar la dureza de la tableta.

3.2.2. Estabilidad del Principio Activo.

Material.

- Espátulas de acero inoxidable.
- Frascos viales transparentes con tapón.
- Pipeta graduada de 5 mL.
- Pipeta graduada de 10 mL.
- Propipeta.
- Matraces volumétricos de 25 mL.
- Placa de sílica gel para cromatografía en capa fina.
- Microjeringa.

- Pinzas.
- Vaso de precipitados de 50 mL.
- Vaso de precipitados de 250 mL
- Probeta graduada de 25 mL.
- Cámara cromatográfica.
- Regla de 30 cm.

Equipo.

- Estufa.
- Lámpara de luz UV.
- Campana de extracción de aire.

Reactivos.

- Solución de hidróxido de sodio 2N.
- Solución de ácido clorhídrico 2N.
- Solución de peróxido de hidrógeno al 35%.
- Agua desmineralizada.
- Etanol.
- Metanol.
- Solución saturada de amonio.

Procedimiento.

Colocar en frascos viales transparentes 200 mg de los principios activos y someterlos a distintas condiciones como se indica a continuación:

Tabla 3.1.

Principio Activo	Condición
1) Biguanida + Sulfonilurea	Luz solar
2) Biguanida + Sulfonilurea	65 °C
3) Biguanida	1 mL sol. NaOH 2N, 65 °C
4) Sulfonilurea	1 mL sol. NaOH 2N, 65 °C
5) Biguanida	1 mL sol. HCl 2N, 65 °C
6) Sulfonilurea	1 mL sol. HCl 2N, 65 °C
7) Biguanida	1 mL sol. H ₂ O ₂ 35%, T° ambiente
8) Sulfonilurea	1 mL sol. H ₂ O ₂ 35%, T° ambiente
9) Biguanida	1 mL H ₂ O desmineralizada, 65 °C
10) Sulfonilurea	1 mL H ₂ O desmineralizada, 65 °C

Se utilizará la cromatografía en capa fina (CCF) para monitorear la estabilidad del principio activo. El análisis de las muestras se llevará a cabo cada tercer día durante 30 días.

Condiciones de la CCF:

- Fase estacionaria: sílica gel.
- Fase móvil: mezcla de etanol y solución saturada de amonio 100 : 1.5.
- Disolvente: etanol.
- Revelador: lámpara de luz UV.

Para la aplicación de las muestras a la placa cromatográfica, se prepararán soluciones con una concentración de 0.08% para cada componente de la muestra

(principio activo) en etanol, y se aplicarán 20 μ L de cada una utilizando una microjeringa.

Las soluciones en etanol que se aplican sobre la placa cromatográfica son:

Tabla 3.2.

A	Etanol	Condiciones normales
B	Biguanida	Condiciones adecuadas
C	Sulfonilurea	Condiciones adecuadas
D	Biguanida + Sulfonilurea	Condiciones adecuadas
1	Biguanida + Sulfonilurea	Luz solar
2	Biguanida + Sulfonilurea	65 °C
3	Biguanida	NaOH 2N, 65 °C
4	Sulfonilurea	NaOH 2N, 65 °C
5	Biguanida	HCl 2N, 65 °C
6	Sulfonilurea	HCl 2N, 65 °C
7	Biguanida	H ₂ O ₂ 35%, T° ambiente
8	Sulfonilurea	H ₂ O ₂ 35%, T° ambiente
9	Biguanida	H ₂ O desmineralizada, 65 °C
10	Sulfonilurea	H ₂ O desmineralizada, 65 °C

Desarrollar el cromatograma hasta que la fase móvil haya alcanzado aproximadamente 7 cm a partir del punto de aplicación, retirar la cromatoplaça, marcar el frente de la fase móvil y dejar secar. Examinar bajo lámpara de luz UV.

3.2.3. Compatibilidad del Principio Activo con Excipientes.

Material.

- Espátulas de acero inoxidable.
- Frascos viales transparentes con tapón.
- Pipeta graduada de 5 mL.
- Propipeta.
- Matraces volumétricos de 10 mL.
- Matraces volumétricos de 25 mL.
- Placa de sílica gel para cromatografía en capa fina.
- Microjeringa.
- Pinzas.
- Vasos de precipitados de 50 mL.
- Vasos de precipitados de 250 mL.
- Probeta graduada de 25 mL.
- Cámara cromatográfica.
- Regla de 30 cm.

Equipo.

- Estufa.
- Campana de extracción de aire.
- Lámpara de luz UV.

Reactivos.

- Etanol.
- Metanol.
- Solución saturada de amonio.

Procedimiento.

Colocar en frascos viales transparentes 100 mg de cada principio activo y 100 mg del excipiente señalado, a una temperatura de 65 °C, como se indica a continuación:

Tabla 3.3.

Principio Activo	Excipiente	Condición
1) Biguanida + Sulfonilurea	Fosfato de calcio dibásico dihidratado	65 °C
2) Biguanida + Sulfonilurea	Almidón de maíz	65 °C
3) Biguanida + Sulfonilurea	Celulosa microcristalina	65 °C
4) Biguanida + Sulfonilurea	Lactosa anhidra	65 °C
5) Biguanida + Sulfonilurea	Lactosa monohidrato M200	65 °C
6) Biguanida + Sulfonilurea	Polividona K30	65 °C
7) Biguanida + Sulfonilurea	Polividona K90	65 °C
8) Biguanida + Sulfonilurea	Hidroxipropilcelulosa	65 °C
9) Biguanida + Sulfonilurea	Metilcelulosa	65 °C
10) Biguanida + Sulfonilurea	Almidón pregelatinizado	65 °C
11) Biguanida + Sulfonilurea	Croscaramelosa sódica	65 °C
12) Biguanida + Sulfonilurea	Crospovidona	65 °C
13) Biguanida + Sulfonilurea	Almidón glicolato de sodio	65 °C
14) Biguanida + Sulfonilurea	Estearato de magnesio	65 °C
15) Biguanida + Sulfonilurea	Ácido esteárico	65 °C
16) Biguanida + Sulfonilurea	Talco	65 °C
17) Biguanida + Sulfonilurea	Laurilsulfato de sodio	65 °C
18) Biguanida + Sulfonilurea	Laca aluminica FD&C azul No. 2	65 °C

Principio Activo	Excipiente	Condición
19) Biguanida + Sulfonilurea	Laca base talco D&C rojo No. 30	65 °C

Se utilizará la cromatografía en capa fina para monitorear la estabilidad del principio activo. El análisis de las muestras se llevará a cabo cada tercer día durante 30 días.

Condiciones de la CCF:

- Fase estacionaria: sílica gel.
- Fase móvil: mezcla de etanol y solución saturada de amonio 100 : 1.5.
- Disolvente: etanol.
- Revelador: lámpara de luz UV.

Para la aplicación de las muestras a la placa cromatográfica, se prepararán soluciones con una concentración de 0.1% para cada componente de la muestra (principio activo y excipiente) en etanol, y se aplicarán 20 µL de cada una utilizando una microjeringa.

Las soluciones en etanol que se aplican sobre la placa cromatográfica son:

Tabla 3.4

A	Etanol	Condiciones normales
B	Biguanida	Condiciones adecuadas
C	Sulfonilurea	Condiciones adecuadas
D	Biguanida + Sulfonilurea	Condiciones adecuadas
11	Biguanida + Sulfonilurea + Fosfato de calcio dibásico dihidratado	65 °C
12	Biguanida + Sulfonilurea + Almidón de maíz	65 °C
13	Biguanida + Sulfonilurea + Celulosa microcristalina	65 °C

14	Biguanida + Sulfonilurea + Lactosa anhidra	65 °C
15	Biguanida + Sulfonilurea + Lactosa monohidrato M200	65 °C
16	Biguanida + Sulfonilurea + Polividona K30	65 °C
17	Biguanida + Sulfonilurea + Polividona K90	65 °C
18	Biguanida + Sulfonilurea + Hidroxipropilcelulosa	65 °C
19	Biguanida + Sulfonilurea + Metilcelulosa	65 °C
20	Biguanida + Sulfonilurea + Almidón pregelatinizado	65 °C
21	Biguanida + Sulfonilurea + Croscarmelosa sódica	65 °C
22	Biguanida + Sulfonilurea + Crospovidona	65 °C
23	Biguanida + Sulfonilurea + Almidón glicolato de sodio	65 °C
24	Biguanida + Sulfonilurea + Estearato de magnesio	65 °C
25	Biguanida + Sulfonilurea + Ácido esteárico	65 °C
26	Biguanida + Sulfonilurea + Talco	65 °C
27	Biguanida + Sulfonilurea + Laurilsulfato de sodio	65 °C
28	Biguanida + Sulfonilurea + Laca aluminica FD&C azul No. 2	65 °C
29	Biguanida + Sulfonilurea + Laca base talco D&C rojo No. 30	65 °C

Desarrollar el cromatograma hasta que la fase móvil haya alcanzado aproximadamente 7 cm a partir del punto de aplicación, retirar la cromatoplaça, marcar el frente de la fase móvil y dejar secar. Examinar bajo lámpara de luz UV.

3.3 Formulación

Con la información obtenida en las dos etapas previas (revisión bibliográfica y

preformulación), se procede al desarrollo de una formulación que permita la obtención de un producto que cumpla con las características deseadas y los estándares establecidos.

Se trabajará con la concentración de 2.5 mg para la sulfonilurea y posteriormente se adaptará la formulación a la concentración de 5 mg.

Así, en la formulación inicial propuesta se variará el tipo de aglutinante y se utilizará el método de granulación vía húmeda con el objetivo de mejorar las propiedades de flujo y compresibilidad de los principios activos.

Material.

- Bolsas de polietileno.
- Espátulas de acero inoxidable.
- Cucharones de acero inoxidable.
- Vaso de precipitados de 50 mL.
- Probeta graduada de 25 mL.
- Agitador de vidrio.
- Pipeta graduada de 10 mL.
- Propipeta.
- Mallas de acero inoxidable No.: 8, 14, 20, 30.
- Vaso de precipitados de plástico de 500 mL.
- Cronómetro.
- Papel Kraft.
- Charola para horno.
- Pinzas.
- Vaso de precipitados de 1000 mL.

- Termómetro.
- Vernier.

Equipo.

- Balanza analítica.
- Balanza granataria.
- Horno de secado.
- Termobalanza.
- Tableteadora.
- Matrices y punzones planos y lisos de 13 mm de diámetro.
- Medidor de dureza.
- Friabilizador.
- Desintegrador.

3.3.1 Formulación No. 1.

Tamaño de Lote: 50 g.

Formulación:

Componente	Cantidad Unitaria	% (P/P)	Cantidad Lote
Biguanida	500.0 mg	76.9	38.45 g
Sulfonilurea	2.5 mg	0.4	0.20 g
Aglutinante1	19.6 mg	3.0	1.50 g
Diluyente1	108.4 mg	16.7	8.35 g
Desintegrante1	13.0 mg	2.0	1.00 g
Lubricante1	6.5 mg	1.0	0.50 g

Componente	Cantidad Unitaria	% (P/P)	Cantidad Lote
Agua desmineralizada			
Total	650.0 mg	100.0	50.00 g

Procedimiento de Fabricación.

Granulación Vía Húmeda.

1. Verificar que el área, maquinaria, equipo auxiliar y demás accesorios que se utilizarán en el proceso de fabricación, se encuentren limpios y correspondan a los indicados.
2. Verificar que las materias primas surtidas correspondan a las indicadas.
3. Pesar e identificar cada una de las materias primas requeridas.
4. A 5 mL de agua desmineralizada adicionar poco a poco el aglutinante¹, agitar mecánicamente hasta disolver.
5. Tamizar por separado la biguanida, la sulfonilurea, el diluyente¹ y el desintegrante¹ a través de una malla de acero inoxidable No. 20.
6. Colocar en una bolsa de polietileno la sulfonilurea y 50% del desintegrante¹ y mezclar durante 1 min.
7. Adicionar a la mezcla del paso 6, 40% del diluyente¹ y mezclar durante 2 min.
8. Adicionar a la mezcla del paso 7, 30% de la biguanida y mezclar durante 2 min.
9. Adicionar a la mezcla del paso 8, el resto de la biguanida (70%) y mezclar durante 2 min.
10. Adicionar a la mezcla del paso 9, la solución del paso 4 poco a poco y mezclar entre cada adición hasta obtener una mezcla homogénea.

11. Adicionar a la mezcla del paso 10, el agua necesaria hasta alcanzar una masa de consistencia adecuada.

12. Tamizar en húmedo la masa obtenida pasándola a través de una malla de acero inoxidable No. 8.

13. Colocar la masa tamizada en una charola de horno provista de papel Kraft. Distribuir la masa y colocar la charola en el horno para su secado hasta que tenga una humedad entre 1.5 – 2.5%.

14. Una vez seca la masa, tamizarla a través de una malla de acero inoxidable No. 14.

15. Adicionar al granulado obtenido el resto del diluyente¹ (60%) y del desintegrante¹ (50%) y mezclar durante 2 min.

16. Tamizar el lubricante¹ pasándolo a través de una malla de acero inoxidable No. 30.

17. Adicionar el lubricante¹ a la mezcla del paso 15 y mezclar durante 2 min.

18. Llevar a cabo la reología del granulado.

$$\text{Rendimiento} = \frac{Pr}{Pt} \times 100$$

Donde: Pr = Peso real.
Pt = Peso teórico.

Compresión.

1. Ajustar la tableteadora asignada usando punzones planos y lisos de 13 mm de diámetro, para obtener tabletas con las especificaciones indicadas:

Peso promedio: 650 mg \pm 5% (617.5 – 682.5).

Dureza: 8.0 – 10.0 kgf.

Friabilidad: \leq 1.0%.

Desintegración: \leq 15 min.

$$\text{Rendimiento} = \frac{Tr}{Tt} \times 100$$

Donde: Tr = Tabletadas reales.
Tt = Tabletadas teóricas.

3.3.2. Formulación No. 2.

Tamaño de Lote: 50 g.

Formulación:

Componente	Cantidad Unitaria	% (P/P)	Cantidad Lote
Biguanida	500.0 mg	76.9	38.45 g
Sulfonilurea	2.5 mg	0.4	0.20 g
Aglutinante2	19.6 mg	3.0	1.50 g
Diluyente1	108.4 mg	16.7	8.35 g
Desintegrante1	13.0 mg	2.0	1.00 g
Lubricante1	6.5 mg	1.0	0.50 g
Agua desmineralizada			
Total	650.0 mg	100.0	50.00 g

Procedimiento de Fabricación.

Granulación Vía Húmeda.

1. Verificar que el área, maquinaria, equipo auxiliar y demás accesorios que se utilizarán en el proceso de fabricación, se encuentren limpios y correspondan a los indicados.
2. Verificar que las materias primas surtidas correspondan a las indicadas.
3. Pesar e identificar cada una de las materias primas requeridas.
4. Tamizar por separado la biguanida, la sulfonilurea, el diluyente1, el aglutinante2 y el desintegrante1 a través de una malla de acero inoxidable No. 20.
5. Colocar en una bolsa de polietileno la sulfonilurea y 50% del desintegrante1 y

mezclar durante 1 min.

6. Adicionar a la mezcla del paso 5, el aglutinante² y mezclar durante 1 min.

7. Adicionar a la mezcla del paso 6, 40% del diluyente¹ y mezclar durante 2 min.

8. Adicionar a la mezcla del paso 7, 30% de la biguanida y mezclar durante 2 min.

9. Adicionar a la mezcla del paso 8, el resto de la biguanida (70%) y mezclar durante 2 min.

10. Adicionar a la mezcla del paso 9, el agua necesaria hasta alcanzar una masa de consistencia adecuada.

11. Tamizar en húmedo la masa obtenida pasándola a través de una malla de acero inoxidable No. 8.

12. Colocar la masa tamizada en una charola de horno provista de papel Kraft. Distribuir la masa y colocar la charola en el horno para su secado hasta que tenga una humedad entre 1.5 – 2.5%.

13. Una vez seca la masa, tamizarla a través de una malla de acero inoxidable No. 14.

14. Adicionar al granulado obtenido el resto del diluyente¹ (60%) y del desintegrante¹ (50%) y mezclar durante 2 min.

15. Tamizar el lubricante¹ pasándolo a través de una malla de acero inoxidable No. 30.

16. Adicionar el lubricante¹ a la mezcla del paso 14 y mezclar durante 2 min.

17. Llevar a cabo la reología del granulado.

$$\text{Rendimiento} = \frac{Pr}{Pt} \times 100$$

Donde: Pr = Peso real.
Pt = Peso teórico.

Compresión.

1. Ajustar la tableteadora asignada usando punzones planos y lisos de 13 mm de diámetro, para obtener tabletas con las especificaciones indicadas:

Peso promedio: 650 mg \pm 5% (617.5 – 682.5).

Dureza: 8.0 – 10.0 kgf.

Friabilidad: \leq 1.0%.

Desintegración: \leq 15 min.

$$\text{Rendimiento} = \frac{T_r}{T_t} \times 100$$

Donde: T_r = Tabletas reales.
 T_t = Tabletas teóricas.

3.3.3. Formulación No. 3.

Tamaño de Lote: 50 g.

Formulación:

Componente	Cantidad Unitaria	% (P/P)	Cantidad Lote
Biguanida	500.0 mg	76.9	38.45 g
Sulfonilurea	2.5 mg	0.4	0.20 g
Aglutinante1	9.8 mg	1.5	0.75 g
Aglutinante2	9.8 mg	1.5	0.75 g
Diluyente1	108.4 mg	16.7	8.35 g
Desintegrante1	13.0 mg	2.0	1.00 g
Lubricante1	6.5 mg	1.0	0.50 g
Agua desmineralizada			
Total	650.0 mg	100.0	50.00 g

Procedimiento de Fabricación.

Granulación Vía Húmeda.

1. Verificar que el área, maquinaria, equipo auxiliar y demás accesorios que se utilizarán en el proceso de fabricación, se encuentren limpios y correspondan a los indicados.

2. Verificar que las materias primas surtidas correspondan a las indicadas.

3. Pesar e identificar cada una de las materias primas requeridas.

4. A 5 mL de agua desmineralizada adicionar poco a poco el aglutinante¹, agitar mecánicamente hasta disolver.

5. Tamizar por separado la biguanida, la sulfonilurea, el aglutinante², el diluyente¹ y el desintegrante¹ a través de una malla de acero inoxidable No. 20.

6. Colocar en una bolsa de polietileno la sulfonilurea y 50% del desintegrante¹ y mezclar durante 1 min.

7. Adicionar a la mezcla del paso 6, el aglutinante² y mezclar durante 1 min.

8. Adicionar a la mezcla del paso 7, 40% del diluyente¹ y mezclar durante 2 min.

9. Adicionar a la mezcla del paso 8, 30% de la biguanida y mezclar durante 2 min.

10. Adicionar a la mezcla del paso 9, el resto de la biguanida (70%) y mezclar durante 2 min.

11. Adicionar a la mezcla del paso 10, la solución del paso 4 poco a poco y mezclar entre cada adición hasta obtener una mezcla homogénea.

12. Adicionar a la mezcla del paso 11, el agua necesaria hasta alcanzar una masa de consistencia adecuada.

13. Tamizar en húmedo la masa obtenida pasándola a través de una malla de acero inoxidable No. 8.

14. Colocar la masa tamizada en una charola de horno provista de papel Kraft.

Distribuir la masa y colocar la charola en el horno para su secado hasta que tenga una humedad entre 1.5 – 2.5%.

15. Una vez seca la masa, tamizarla a través de una malla de acero inoxidable No. 14.

16. Adicionar al granulado obtenido el resto del diluyente¹ (60%) y del desintegrante¹ (50%) y mezclar durante 2 min.

17. Tamizar el lubricante¹ pasándolo a través de una malla de acero inoxidable No. 30.

18. Adicionar el lubricante¹ a la mezcla del paso 16 y mezclar durante 2 min.

19. Llevar a cabo la reología del granulado.

$$\text{Rendimiento} = \frac{Pr}{Pt} \times 100$$

Donde: Pr = Peso real.
Pt = Peso teórico.

Compresión.

1. Ajustar la tableteadora asignada usando punzones planos y lisos de 13 mm de diámetro, para obtener tabletas con las especificaciones indicadas:

Peso promedio: 650 mg \pm 5% (617.5 – 682.5).

Dureza: 8.0 – 10.0 kgf.

Friabilidad: \leq 1.0%.

Desintegración: \leq 15 min.

$$\text{Rendimiento} = \frac{Tr}{Tt} \times 100$$

Donde: Tr = Tabletadas reales.
Tt = Tabletadas teóricas.

3.4. Optimización.

De acuerdo con los resultados obtenidos las formulaciones No. 2 y No. 3 proporcionan tabletas que cumplen con las especificaciones establecidas. Sin embargo, con el fin de retardar el tiempo de desintegración del producto para evitar su posible desintegración en la boca del usuario, se modificará la formulación No. 3 y la fuerza de

compresión como se muestra a continuación:

3.4.1. Formulación No. 4.

Tamaño de Lote: 50 g.

Formulación:

Componente	Cantidad Unitaria	% (P/P)	Cantidad Lote
Biguanida	500.0 mg	76.9	38.45 g
Sulfonilurea	2.5 mg	0.4	0.20 g
Aglutinante1	13.0 mg	2.0	1.00 g
Aglutinante2	13.0 mg	2.0	1.00 g
Diluyente1	69.0 mg	10.6	5.30 g
Diluyente2	46.0 mg	7.1	3.55 g
Lubricante1	6.5 mg	1.0	0.50 g
Agua desmineralizada			
Total	650.0 mg	100.0	50.00 g

Procedimiento de Fabricación.

Granulación Vía Húmeda.

1. Verificar que el área, maquinaria, equipo auxiliar y demás accesorios que se utilizarán en el proceso de fabricación, se encuentren limpios y correspondan a los indicados.
2. Verificar que las materias primas surtidas correspondan a las indicadas.
3. Pesar e identificar cada una de las materias primas requeridas.

4. A 5 mL de agua desmineralizada adicionar poco a poco el aglutinante1, agitar mecánicamente hasta disolver.

5. Tamizar por separado la biguanida, la sulfonilurea, el diluyente1, el aglutinante2 y el diluyente2 a través de una malla de acero inoxidable No. 20.

6. Colocar en una bolsa de polietileno la sulfonilurea y el aglutinante2 y mezclar durante 1 min.

7. Adicionar a la mezcla del paso 6, el diluyente2 y mezclar durante 2 min.

8. Adicionar a la mezcla del paso 7, 30% de la biguanida y mezclar durante 2 min.

9. Adicionar a la mezcla del paso 8, el resto de la biguanida (70%) y mezclar durante 2 min.

10. Adicionar a la mezcla del paso 9, la solución del paso 4 poco a poco y mezclar entre cada adición hasta obtener una mezcla homogénea.

11. Adicionar a la mezcla del paso 10, el agua necesaria hasta alcanzar una masa de consistencia adecuada.

12. Tamizar en húmedo la masa obtenida pasándola a través de una malla de acero inoxidable No. 8.

13. Colocar la masa tamizada en una charola de horno provista de papel Kraft. Distribuir la masa y colocar la charola en el horno para su secado hasta que tenga una humedad entre 1.5 – 2.5%.

14. Una vez seca la masa, tamizarla a través de una malla de acero inoxidable No. 14.

15. Adicionar al granulado obtenido el diluyente1 y mezclar durante 2 min.

16. Tamizar el lubricante1 pasándolo a través de una malla de acero inoxidable No. 30.

17. Adicionar el lubricante1 a la mezcla del paso 15 y mezclar durante 2 min.

18. Llevar a cabo la reología del granulado.

$$\text{Rendimiento} = \frac{Pr}{Pt} \times 100$$

Donde: Pr = Peso real.
Pt = Peso teórico.

Compresión.

1. Ajustar la tableteadora asignada usando punzones planos y lisos de 13 mm de diámetro, para obtener tabletas con las especificaciones indicadas:

Peso promedio: 650 mg \pm 5% (617.5 – 682.5).

Dureza: 10.0 – 12.0 kgf.

Friabilidad: \leq 1.0%.

Desintegración: \leq 15 min.

$$\text{Rendimiento} = \frac{Tr}{Tt} \times 100$$

Donde: Tr = Tablet as reales.
Tt = Tablet as teóricas.

Por último, se decidió que el producto final fuera una tableta recubierta, con el objetivo de elevar la calidad del producto enmascarando el sabor del principio activo y brindándole mayor elegancia y facilidad de deglución, así como también proporcionar facilidad de identificación por medio de un recubrimiento colorido y facilidad de acondicionamiento al evitar la formación de polvos.

El método de recubrimiento por película o film coating será utilizado para el recubrimiento de los núcleos. Para la preparación de la suspensión de recubrimiento se empleará una formulación contratipo del opadry blanco YS-1-7003 y del opadry rosa YS-1-14056 (para tabletas con concentración de 2.5 mg y 5 mg de sulfonilurea respectivamente) desarrollada por el laboratorio farmacéutico donde se realizó el trabajo.

Los componentes de ambas formulaciones de recubrimiento también son sometidos a una prueba de compatibilidad con los principios activos. (Mismas condiciones de prueba

que para los demás excipientes. Ver sección 3.2).

Por lo tanto, la formulación final para los lotes piloto (3 lotes por cada concentración) que serán sometidos a los estudios de estabilidad acelerada, se presenta a continuación:

Material.

- Bolsas de polietileno.
- Espátulas de acero inoxidable.
- Cucharones de acero inoxidable.
- Vaso de precipitados de 50 mL.
- Probeta graduada de 25 mL.
- Pipetas graduadas de 1 y 10 mL.
- Mallas de acero inoxidable No.: 8, 14, 20, 30.
- Recipientes de acero inoxidable de 1000 mL.
- Magneto.
- Cronómetro.
- Charolas para horno.
- Termómetro.
- Pinzas.
- Vaso de precipitados de 1000mL.
- Vernier.

Equipo.

- Balanza analítica (Ohaus).
- Balanza granataria (Ohaus).

- Horno de secado.
- Termobalanza (Mettler).
- Tableteadora (Stokes R-12).
- Juego de matrices y punzones cóncavos de 13 mm de diámetro.
- Agitador mecánico (Lightning).
- Mezclador planetario (Erweka).
- Parrilla de calentamiento con agitación magnética.
- Bombo de recubrimiento con accesorios.
- Reóstato.
- Pistolas de aspersion con mangueras (Watson Marlow).
- Secadora.
- Bomba peristáltica (Watson Marlow).
- Medidor de dureza (Elecsa).
- Friabilizador (Elecsa).
- Desintegrador (Elecsa).

3.4.2. Formulación No. 5.

Producto: Biguanida / Sulfonilurea. Tabletas recubiertas. 500 mg / 2.5 mg.

Tamaño de Lote: 650 g.

Formulación (Núcleos):

Componente	Cantidad Unitaria	% (P/P)	Cantidad Lote
Biguanida	500.0 mg	76.9	500.0 g
Sulfonilurea	2.5 mg	0.4	2.5 g

Componente	Cantidad Unitaria	% (P/P)	Cantidad Lote
Aglutinante1	13.0 mg	2.0	13.0 g
Aglutinante2	13.0 mg	2.0	13.0 g
Diluyente1	69.0 mg	10.6	69.3 g
Diluyente2	46.0 mg	7.1	46.0 g
Lubricante1	6.5 mg	1.0	6.5 g
Agua desmineralizada			79.0 mL
Total	650.0 mg	100.0	650.0 g

Formulación (Suspensión de recubrimiento blanco):

Componente	Cantidad Unitaria	% (P/P)	Cantidad Lote
Núcleos	650.0 mg	100.00	650.0 g
I	6.1 mg	0.94	6.1 g
II	13.8 mg	2.12	13.8 g
III	6.1 mg	0.94	6.1 g
Agua desmineralizada*	119.6 mg		119.6 g
Etanol*	119.6 mg		119.6 g
Total	676.0 mg	104.00	676.0 g

*Se evapora durante el proceso.

3.4.3. Formulación No. 6.

Producto: Biguanida / Sulfonilurea. Tabletas recubiertas. 500 mg / 5 mg.

Tamaño de Lote: 660 g.

Formulación (Núcleos):

Componente	Cantidad Unitaria	% (P/P)	Cantidad Lote
Biguanida	500.0 mg	75.76	500.0 g
Sulfonilurea	5.0 mg	0.76	5.0 g
Aglutinante1	13.0 mg	1.97	13.0 g
Aglutinante2	13.0 mg	1.97	13.0 g
Diluyente1	73.5 mg	11.14	73.5 g
Diluyente2	49.0 mg	7.42	49.0 g
Lubricante1	6.5 mg	0.98	6.5 g
Agua desmineralizada			80.0 mL
Total	660.0 mg	100.0	660.0 g

Formulación (Suspensión de recubrimiento rosa):

Componente	Cantidad Unitaria	% (P/P)	Cantidad Lote
Núcleos	660.0 mg	100.00	660.0 g
I	5.7 mg	0.86	5.7 g
II	13.6 mg	2.06	13.6 g
III	4.9 mg	0.74	4.9 g
IV	0.5 mg	0.08	0.5 g
V	1.2 mg	0.18	1.2 g
VI	0.5 mg	0.08	0.5 g
Agua desmineralizada*	110.4 mg		110.4 g
Etanol*	110.4 mg		110.4 g

Componente	Cantidad Unitaria	% (P/P)	Cantidad Lote
Total	686.4 mg	104.00	686.4 g

*Se evapora durante el proceso.

El procedimiento de fabricación para las formulaciones No.5 y No. 6 será el mismo, excepto donde se indique lo contrario.

Procedimiento de Fabricación.

Granulación Vía Húmeda.

1. Verificar que el área, maquinaria, equipo auxiliar y demás accesorios que se utilizarán en el proceso de fabricación, se encuentren limpios y correspondan a los indicados.
2. Verificar que las materias primas surtidas correspondan a las indicadas.
3. Pesar e identificar cada una de las materias primas requeridas.
4. A 79 mL (80 mL para la formulación No. 6) de agua desmineralizada adicionar poco a poco el aglutinante1, agitar mecánicamente hasta disolver.
5. Tamizar por separado la biguanida, la sulfonilurea, el diluyente1, el aglutinante2 y el diluyente2 a través de una malla de acero inoxidable No. 20.
6. Colocar en el mezclador planetario la sulfonilurea y el aglutinante2 y mezclar durante 2 min.
7. Adicionar a la mezcla del paso 6, el diluyente2 y mezclar durante 2 min.
8. Adicionar a la mezcla del paso 7, 30% de la biguanida y mezclar durante 2 min.
9. Adicionar a la mezcla del paso 8, el resto de la biguanida (70%) y mezclar durante 2 min.
10. Adicionar a la mezcla del paso 9, la solución del paso 4 poco a poco y mezclar entre

cada adición hasta obtener una mezcla homogénea.

11. Tamizar en húmedo la masa obtenida pasándola a través de una malla de acero inoxidable No. 8.

12. Colocar la masa tamizada en una charola de horno. Distribuir la masa y colocar la charola en el horno para su secado hasta que tenga una humedad entre 1.5 – 2.5%.

13. Una vez seca la masa, tamizarla a través de una malla de acero inoxidable No. 14.

14. Adicionar al granulado obtenido el diluyente¹ y mezclar durante 2 min.

15. Tamizar el lubricante¹ pasándolo a través de una malla de acero inoxidable No. 30.

16. Adicionar el lubricante¹ a la mezcla del paso 14 y mezclar durante 2 min.

$$\text{Rendimiento} = \frac{Pr}{Pt} \times 100$$

Donde: Pr = Peso real.
Pt = Peso teórico.

Compresión.

1. Ajustar la tableteadora asignada usando punzones cóncavos de 13 mm de diámetro, para obtener tabletas con las especificaciones indicadas:

Peso promedio: 650 mg \pm 5% (617.5 – 682.5). Para las tabletas de la formulación No.5.

660 mg \pm 5% (627 – 693 mg). Para las tabletas de la formulación No. 6.

Dureza: 10.0 – 12.0 kgf.

Friabilidad: \leq 1.0%.

Desintegración: \leq 15 min.

$$\text{Rendimiento} = \frac{Tr}{Tt} \times 100$$

Donde: Tr = Tabletadas reales.
Tt = Tabletadas teóricas.

Suspensión de Recubrimiento.

1. Colocar en un recipiente de acero inoxidable el agua desmineralizada e iniciar la agitación. Adicionar el componente I y permitir su disolución.

2. Manteniendo la agitación, adicionar poco a poco el componente II. Cada fracción adicionada se debe disolver completamente antes de adicionar la siguiente fracción. Mantener la agitación continua.

3. Adicionar el componente III y continuar la agitación hasta homogeneizar.

Únicamente para la formulación No. 6:

4. Adicionar el componente IV y continuar la agitación para permitir su incorporación.

5. Adicionar los componentes V y VI, y continuar la agitación hasta homogeneizar la suspensión.

Recubrimiento.

1. Después de retirar los núcleos defectuosos, colocar los núcleos despolvoreados en el interior de un bombo provisto de 5 baffles, el cual contará con un ángulo de inclinación de 40°.

2. Iniciar el calentamiento de los núcleos para que adquieran una temperatura entre 30 – 40 °C, haciendo girar el bombo a una velocidad entre 20 – 25 rpm.

3. Iniciar el recubrimiento de los núcleos bajo las siguientes condiciones:

Velocidad del bombo: 60 rpm.

Temperatura de inyección de aire: 50 °C.

Temperatura de los núcleos: 35 – 40 °C Inicial.

30 – 35 °C Durante el proceso.

Distancia de aspersion: 20 cm.

Diámetro de la boquilla: 1 mm.

Bomba de atomización: 12 – 14 rpm.

Presión de atomización: 1.6 kg/cm².

4. Continuar el proceso de recubrimiento hasta que los núcleos aumenten su peso en un 4%.

Peso promedio para las tabletas de la formulación No. 5: 676 mg + 5% (642.2–709.8 mg).

Peso promedio para las tabletas de la formulación No. 6: 686.4mg + 5% (652.1–720.7mg).

5. Permitir que los núcleos continúen rodando por 10 min. más, suministrando aire caliente con una temperatura entre 30 – 35 °C a una velocidad baja de 20 – 25 rpm.

$$\text{Rendimiento} = \frac{T_{rr}}{T_{rt}} \times 100$$

Donde: T_{rr} = Tabletas recubiertas reales.
 T_{rt} = Tabletas recubiertas teóricas.

Las tabletas recubiertas obtenidas serán acondicionadas empleando como material de envase primario una película de polivinilo (PVC) / aluminio (Blister pack).

Por último se muestra a continuación el esquema propuesto para el estudio de estabilidad al cual serán sometidos 3 lotes piloto (para cada concentración) del producto desarrollado.

Cuadro 3.1. Estudio de Estabilidad Acelerada.

Producto: Biguanida / Sulfonilurea. Tabletas recubiertas. 500 mg / 2.5 mg.

		Determinación / Especificación			
Tiempo de Análisis	Condición de Estudio	Descripción	Valoración Biguanida	Valoración sulfonilurea	Desintegración
		Tabletas recubiertas, redondas, biconvexas, lisas, de color blanco, libres de fracturas y partículas extrañas.	95.0–105.0%	95.0–105.0%	≤ 15 min.
Inicial	Inicial				

Tiempo de Análisis	Condición de Estudio	Descripción	Valoración Biguanida	Valoración sulfonilurea	Desintegración
30 días	30°C/H. Amb.				
	40°C/75% H.R.				
60 días	30°C / H. Amb.				
	40°C/75% H.R.				
90 días	30°C/H. Amb.				
	40°C/75% H.R.				

Producto: Biguanida – Sulfonilurea. Tabletas recubiertas. 500 mg / 5 mg.

Determinación / Especificación					
Tiempo de Análisis	Condición de Estudio	Descripción	Valoración Biguanida	Valoración sulfonilurea	Desintegración
		Tabletas recubiertas, redondas, biconvexas, lisas, de color rosa, libres de fracturas y partículas extrañas.	95.0–105.0%	95.0–105.0%	≤ 15 min.
Inicial	Inicial				
30 días	30°C/H. Amb.				
	40°C 75% H.R.				
60 días	30°C/H. Amb.				
	40°C/75% H.R.				
90 días	30°C/H. Amb.				
	40°C/75% H.R.				

4. RESULTADOS.

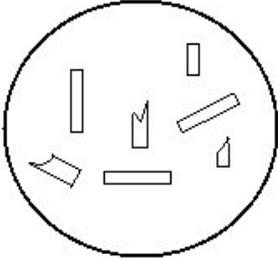
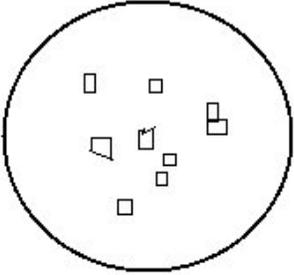
4.1. Revisión Bibliográfica.

Fuentes Oficiales	Fuentes No oficiales
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (7ª ed.).	Libros de caracterización de fármacos.
European Pharmacopoeia (4ª ed.).	Libros de caracterización de excipientes.
Diario Oficial de la Federación.	Información técnica sobre los principios activos y excipientes.
	Patentes.
	Compendios de productos farmacéuticos.
	Libros de desarrollo farmacéutico.
	Libros de tecnología farmacéutica.
	Libros sobre estabilidad.
	PNO's internos del laboratorio farmacéutico.

4.2. Preformulación.

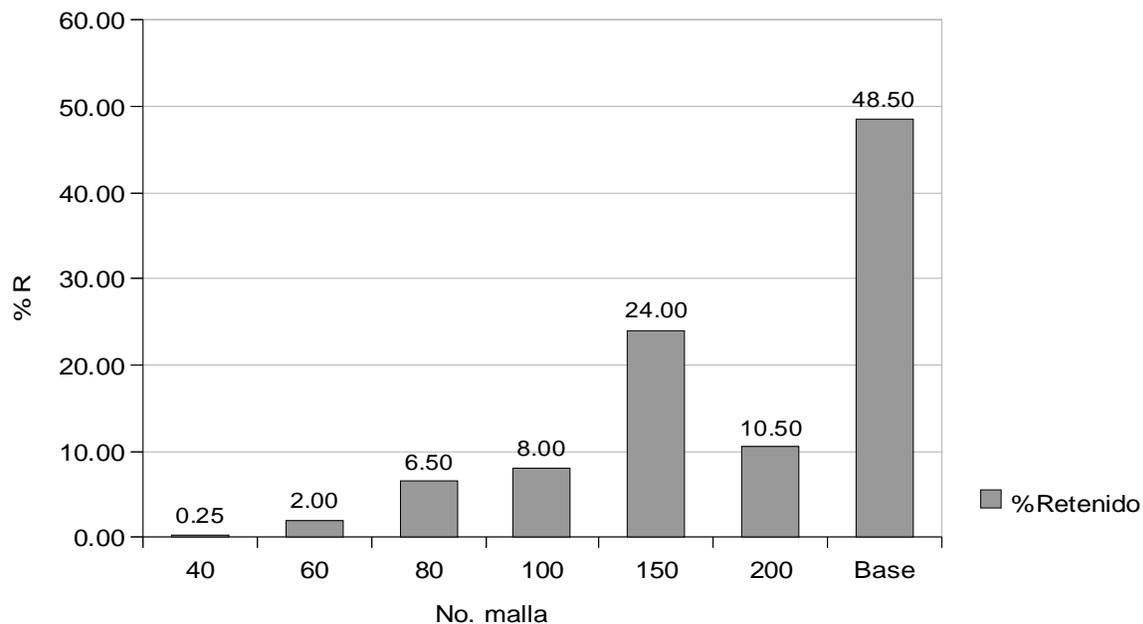
4.2.1. Caracterización del Principio Activo.

Biguanida	Sulfonilurea
1. Descripción Macroscópica.	
Polvo blanco, cristalino; tiende a formar aglomerados que se deshacen con facilidad.	Polvo blanco, cristalino; tiende a adherirse a las paredes del recipiente que lo contiene.
2. Descripción Microscópica.	
Se observan cristales rectangulares, largos y fracturados.	Se observan pequeños cristales cuadrangulares.

				
Biguanida		Sulfonilurea		
3. Punto de Fusión.				
224 – 225 °C.		172 °C.		
4. Solubilidad.				
Muy soluble en agua; ligeramente soluble en etanol; casi insoluble en acetona, éter y cloruro de metileno.		Poco soluble en cloroformo; ligeramente soluble en metanol y etanol; prácticamente insoluble en agua.		
5. Distribución del Tamaño de Partícula.				
Biguanida.				
m = 20 g.				
No. malla	Pi (g)	Pf (g)	Pr (g)	%R
40	363.90	363.95	0.05	0.25
60	425.40	425.80	0.40	2.00
80	216.60	217.90	1.30	6.50
100	393.30	394.90	1.60	8.00
150	379.40	384.20	4.80	24.00
200	368.80	370.90	2.10	10.50
Base	423.80	433.50	9.70	48.50
Total			19.95	99.75

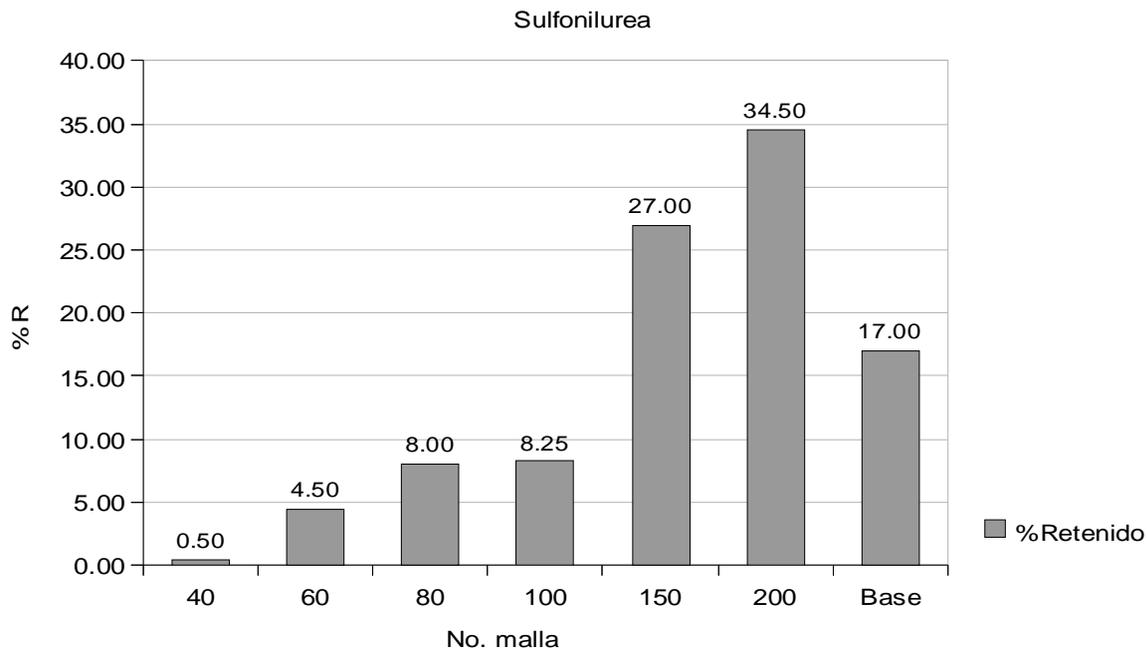
Gráfica 4.1. No. de Malla vs % Retenido

Biguanida



Sulfonilurea.				
m = 20 g.				
No. malla	Pi (g)	Pf (g)	Pr (g)	%R
40	363.90	364.00	0.10	0.50
60	425.40	426.30	0.90	4.50
80	216.50	218.10	1.60	8.00
100	206.50	208.15	1.65	8.25
150	379.60	385.00	5.40	27.00
200	368.70	375.60	6.90	34.50
Base	470.70	474.10	3.40	17.00
Total			19.95	99.75

Gráfica 4.2. No. de Malla vs % Retenido



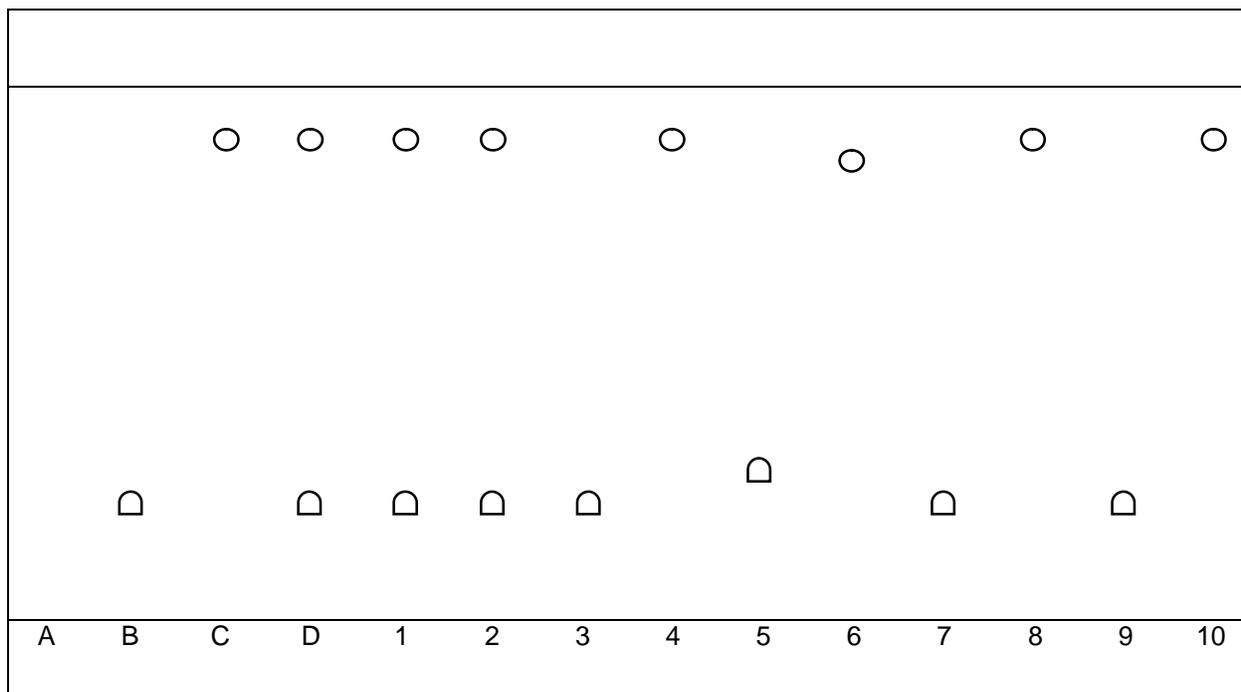
Biguanida				Sulfonilurea			
6. Características Reológicas.							
A. Densidad Aparente.							
P1 (g)	P2 (g)	V (mL)	da (g/mL)	P1 (g)	P2 (g)	V (mL)	da (g/mL)
89.13	99.22	20.0	0.5045	88.62	93.92	20.0	0.2650
B. Densidad Compactada.							
No. caídas		V (mL)		No. caídas		V (mL)	
0		20.0		0		20.0	
25		16.0		25		15.0	
50		15.5		50		13.0	
75		15.0		75		12.5	

No. caídas		V (mL)		No. caídas		V (mL)	
100		15.0		100		12.0	
125		15.0		125		12.0	
150		15.0		150		12.0	
P1 (g)	P2 (g)	Vc (mL)	dc (g/mL)	P1 (g)	P2 (g)	Vc (mL)	dc (g/mL)
89.13	99.22	15.0	0.6727	88.62	93.92	12.0	0.4417
C. Velocidad de Flujo.							
M	m (g)	t (s)	Vf (g/s)	M	m (g)	t (s)	Vf (g/s)
1	20.0	No fluye	No fluye	1	20.0	No fluye	No fluye
D. Ángulo de Reposo.							
Si no es posible determinar la velocidad de flujo por cohesividad del polvo, no puede realizarse esta prueba.				Si no es posible determinar la velocidad de flujo por cohesividad del polvo, no puede realizarse esta prueba.			
7. Compresibilidad.							
da (g/mL)	dc (g/mL)	% C	Flujo y Compresibilidad	da (g/mL)	dc (g/mL)	% C	Flujo y Compresibilidad
0.5045	0.6727	25	Pobre	0.2650	0.4417	40	Pésimo
8. Compactabilidad.							
Dureza: 1.0 – 1.5 kgf. Tabletas altamente fracturables				Dureza: 3.5 – 4.0 kgf. Tabletas laminables.			

4.2.2. Estabilidad del Principio Activo.

A continuación se muestran los resultados obtenidos de las placas cromatográficas correspondientes al día 2 (primer análisis) y día 30 (último análisis) y sus respectivos Rf's.

Día 2.



M	Rf _B	Rf _S
A	—	—
B	0.24	—
C	—	0.89
D	0.24	0.89
1	0.24	0.89
2	0.24	0.89
3	0.24	—

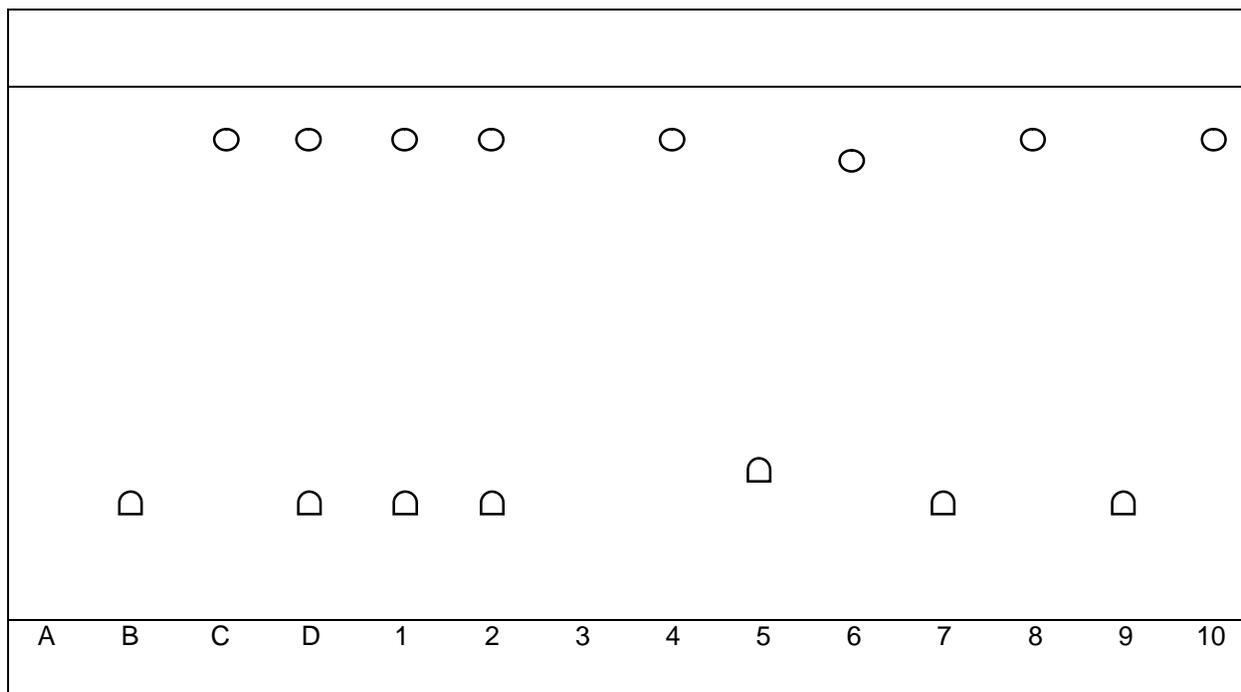
M	Rf _B	Rf _S
4	—	0.89
5	0.28	—
6	—	0.86
7	0.24	—
8	—	0.89
9	0.24	—
10	—	0.89

M: Muestra.

Rf_B: Rf para la biguanida.

Rf_S: Rf para la sulfonilurea.

Día 30.



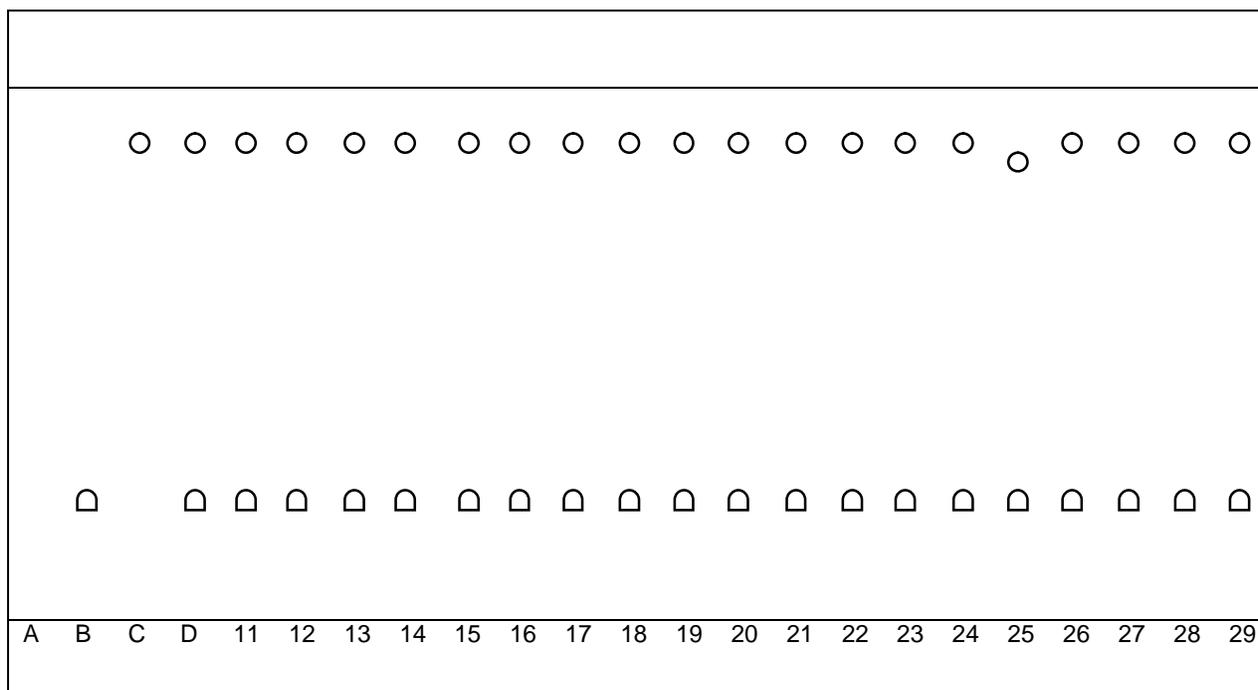
M	Rf _B	Rf _S
A	—	—
B	0.24	—
C	—	0.89
D	0.24	0.89
1	0.24	0.89
2	0.24	0.89
3	—	—

M	Rf _B	Rf _S
4	—	0.89
5	0.28	—
6	—	0.86
7	0.24	—
8	—	0.89
9	0.24	—
10	—	0.89

4.2.3 Compatibilidad del Principio Activo.

A continuación se muestran los resultados obtenidos de las placas cromatográficas correspondientes al día 2 (primer análisis) y día 30 (último análisis) y sus respectivos Rf's.

Día 2.



M	R _{f_B}	R _{f_S}
A	_____	_____
B	0.24	_____
C	_____	0.89
D	0.24	0.89
11	0.24	0.89
12	0.24	0.89
13	0.24	0.89
14	0.24	0.89

M	R _{f_B}	R _{f_S}
15	0.24	0.89
16	0.24	0.89
17	0.24	0.89
18	0.24	0.89
19	0.24	0.89
20	0.24	0.89
21	0.24	0.89
22	0.24	0.89

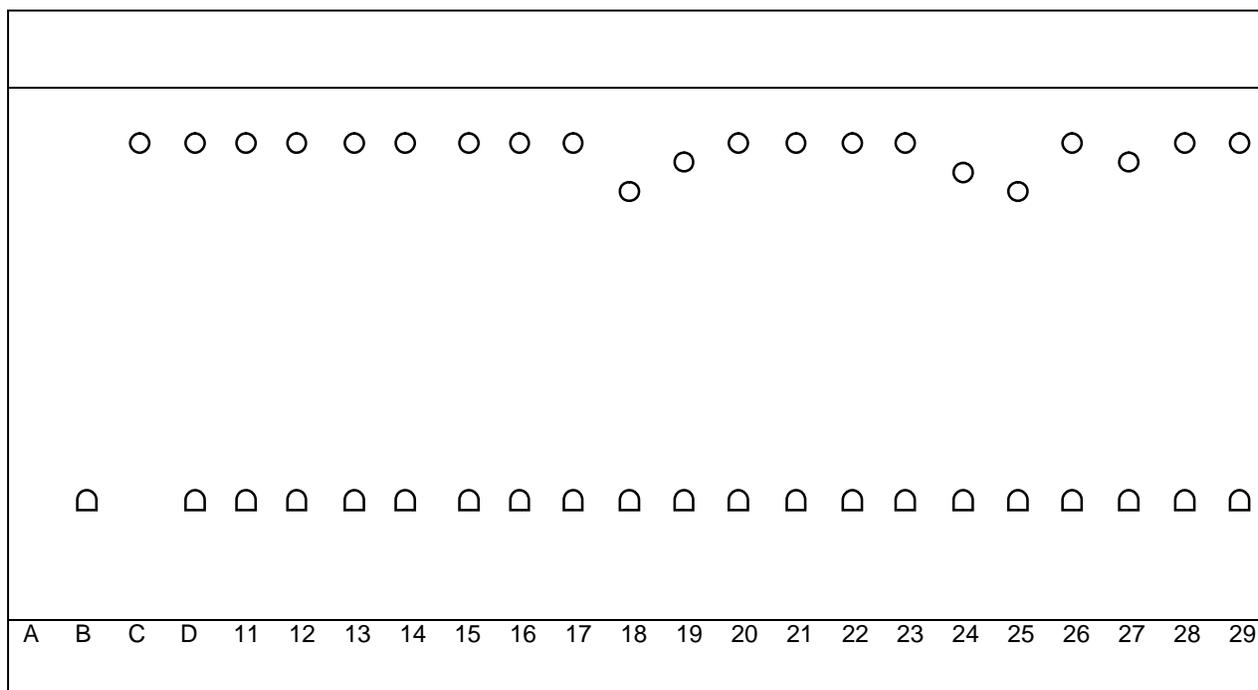
M	R _{f_B}	R _{f_S}
23	0.24	0.89
24	0.24	0.89
25	0.24	0.87
26	0.24	0.89
27	0.24	0.89
28	0.24	0.89
29	0.24	0.89

M: Muestra.

R_{f_B}: R_f para la biguanida.

R_{f_S}: R_f para la sulfonilurea.

Día 30.



M	Rf _B	Rf _S
A	—	—
B	0.24	—
C	—	0.89
D	0.24	0.89
11	0.24	0.89
12	0.24	0.89
13	0.24	0.89
14	0.24	0.89

M	Rf _B	Rf _S
15	0.24	0.89
16	0.24	0.89
17	0.24	0.89
18	0.24	0.78
19	0.24	0.85
20	0.24	0.89
21	0.24	0.89
22	0.24	0.89

M	Rf _B	Rf _S
23	0.24	0.89
24	0.24	0.83
25	0.24	0.79
26	0.24	0.89
27	0.24	0.85
28	0.24	0.89
29	0.24	0.89

4.3. Formulación.

4.3.1. Formulación No. 1.

Rendimiento (Granulación).		
Pt (g)	Pr (g)	Rendimiento (%)
50.00	49.59	99.18

❖ Caracterización Reológica del Granulado.

A. Densidad Aparente.			
P1 (g)	P2 (g)	V (mL)	da (g/mL)
88.49	99.28	20.0	0.5395
B. Densidad Compactada.			
No. caídas		V (mL)	
0		20.0	
25		19.5	
50		19.5	
75		19.0	
100		19.0	
125		19.0	
150		19.0	
P1 (g)	P2 (g)	V (mL)	dc (g/mL)
88.49	99.28	19.0	0.5679
C. Velocidad de Flujo.			
M	m (g)	t (s)	Vf (g/s)
1	20.0	1.21	16.53

M	m (g)	t (s)	Vf (g/s)
2	20.0	1.23	16.26
3	20.0	1.19	16.81
X			16.53
DE			0.27
CV			1.65

D. Ángulo de Reposo.

M	h (cm)	r (cm)	θ (°)	Flujo
1	0.98	3.66	14.99	
2	0.98	3.66	14.99	
3	0.97	3.67	14.81	
X			14.93	Excelente
DE			0.11	
CV			0.72	

E. Compresibilidad.

da (g/mL)	dc (g/mL)	% C	Flujo y Compresibilidad
0.5395	0.5679	5	Excelente

Rendimiento (Compresión).		
Tt	Tr	Rendimiento (%)
67	68	89.47

❖ Caracterización de las Tabletas.

A. Descripción.
Tabletas redondas, planas, lisas, de color blanco, libres de fracturas y partículas extrañas; opacas con tendencia a liberar polvo.

Tableta	B. Dimensiones.		C. Peso Promedio.	D. Dureza.
	D (mm)	E (mm)	Peso (mg)	Dureza (kgf)
1	13.02	4.03	661.2	9.3
2	13.00	4.00	653.1	8.7
3	13.00	4.01	658.7	8.4
4	13.00	4.00	653.3	8.5
5	13.00	4.00	650.3	8.3
6	13.01	4.03	660.8	9.1
7	13.00	4.01	657.7	9.1
8	13.02	4.00	651.5	8.5
9	13.00	4.00	661.4	8.9
10	13.01	4.00	652.1	8.7
X	13.01	4.01	656.0	8.8
DE	0.01	0.01	4.39	0.34
CV	0.06	0.31	0.67	3.86

D = Diámetro. E = Espesor

E. Friabilidad.		
Pi (g)	Pf (g)	%F
6.5837	6.5472	0.55

$$\%F = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

Donde:

P_i = Peso inicial de la muestra (10 tabletas).

P_f = Peso final de la muestra.

%F = Porcentaje de friabilidad.

F. Tiempo de Desintegración.	
Medio	Tiempo
Agua a 37 ± 2 °C (con discos)	1'23"

4.3.2. Formulación No. 2.

Rendimiento (Granulación).		
Pt (g)	Pr (g)	Rendimiento (%)
50.00	49.47	98.94

❖ Caracterización Reológica del Granulado.

A. Densidad Aparente.			
P1 (g)	P2 (g)	V (mL)	da (g/mL)
88.36	98.93	20.0	0.5285
B. Densidad Compactada.			
No. caídas		V (mL)	
0		20.0	
25		19.0	
50		18.5	
75		18.5	

No. caídas		V (mL)		
100		18.5		
125		18.5		
150		18.5		
P1 (g)	P2 (g)	V (mL)	dc (g/mL)	
88.36	98.93	18.5	0.5714	
C. Velocidad de Flujo.				
M	m (g)	t (s)	Vf (g/s)	
1	20.0	1.46	13.70	
2	20.0	1.40	14.29	
3	20.0	1.48	13.51	
X			13.83	
DE			0.40	
CV			2.91	
D. Ángulo de Reposo.				
M	h (cm)	r (cm)	θ (°)	Flujo
1	1.01	3.63	15.55	
2	1.03	3.64	15.80	
3	1.01	3.63	15.55	
X			15.63	Excelente
DE			0.15	
CV			0.93	

E. Compresibilidad.			
da (g/mL)	dc (g/mL)	% C	Flujo y Compresibilidad
0.5285	0.5714	8	Excelente

Rendimiento (Compresión).		
Tt	Tr	Rendimiento (%)
76	69	90.79

❖ Caracterización de las Tabletas.

A. Descripción
Tabletas redondas, planas, lisas, de color blanco, libres de fracturas y partículas extrañas; lustrosas.

Tableta	B. Dimensiones.		C. Peso Promedio.	D. Dureza.
	D (mm)	E (mm)	Peso (mg)	Dureza (kgf)
1	13.02	4.02	659.1	8.6
2	13.00	4.00	658.3	9.3
3	13.01	4.00	649.7	8.4
4	13.00	4.00	650.6	8.3
5	13.00	4.00	653.7	8.7
6	13.00	4.00	649.3	8.2
7	13.01	4.01	656.2	9.1
8	13.00	4.02	658.1	8.9

Tableta	D (mm)	E (mm)	Peso (mg)	Dureza (kgf)
9	13.00	4.00	654.3	8.6
10	13.02	4.01	658.6	9.1
X	13.01	4.01	654.8	8.7
DE	0.01	0.01	3.85	0.37
CV	0.06	0.21	0.59	4.25

E. Friabilidad.

Pi (g)	Pf (g)	%F
6.5634	6.5218	0.63

F. Tiempo de Desintegración.

Medio	Tiempo
Agua a 37 ± 2 °C (con discos)	1'19"

4.3.3. Formulación No. 3.

Rendimiento (Granulación).		
Pt (g)	Pr (g)	Rendimiento (%)
50.00	49.61	99.22

❖ Caracterización Reológica del Granulado.

A. Densidad Aparente.			
P1 (g)	P2 (g)	V (mL)	da (g/mL)
88.54	99.16	20.0	0.5310

B. Densidad Compactada.				
No. caídas		V (mL)		
0		20.0		
25		19.5		
50		19.0		
75		19.0		
100		19.0		
125		19.0		
150		19.0		
P1 (g)	P2 (g)	V (mL)	dc (g/mL)	
88.54	99.16	19.0	0.5589	
C. Velocidad de Flujo.				
M	m (g)	t (s)	Vf (g/s)	
1	20.0	1.32	15.15	
2	20.0	1.25	16.00	
3	20.0	1.29	15.50	
X			15.55	
DE			0.43	
CV			2.74	
D. Ángulo de Reposo.				
M	h (cm)	r (cm)	θ (°)	Flujo
1	0.88	3.71	13.34	

M	h (cm)	r (cm)	θ (°)	Flujo
2	0.90	3.69	13.71	
3	0.88	3.71	13.34	
X			13.46	Excelente
DE			0.21	
CV			1.56	
E. Compresibilidad.				
da (g/mL)	dc (g/mL)	% C	Flujo y Compresibilidad	
0.5310	0.5589	5	Excelente	

Rendimiento (Compresión).		
Tt	Tr	Rendimiento (%)
76	70	92.11

❖ Caracterización de las Tabletas.

A. Descripción
Tabletas redondas, planas, lisas, de color blanco, libres de fracturas y partículas extrañas; lustrosas.

Tableta	B. Dimensiones.		C. Peso Promedio.	D. Dureza.
	D (mm)	E (mm)	Peso (mg)	Dureza (kgf)
	1	13.01	4.00	655.1
2	13.01	4.02	660.1	8.9

Tableta	D (mm)	E (mm)	Peso (mg)	Dureza (kgf)
3	13.00	4.00	653.0	8.4
4	13.00	4.01	655.2	8.9
5	13.01	4.01	657.3	9.0
6	13.00	4.00	656.1	8.7
7	13.00	4.00	649.6	8.5
8	13.01	4.01	658.3	9.0
9	13.00	4.00	650.2	8.6
10	13.00	4.00	654.5	8.9
X	13.00	4.01	654.9	8.8
DE	0.01	0.01	3.33	0.21
CV	0.04	0.18	0.51	2.42
E. Friabilidad.				
Pi (g)		Pf (g)		% F
6.5919		6.5591		0.50
F. Tiempo de Desintegración.				
Medio			Tiempo	
Agua a 37 ± 2 °C (con discos)			1'25"	

4.4. Optimización.

4.4.1. Formulación No. 4.

Rendimiento (Granulación).		
Pt (g)	Pr (g)	Rendimiento (%)
50.00	49.55	99.10

❖ Caracterización Reológica del Granulado.

A. Densidad Aparente.			
P1 (g)	P2 (g)	V (mL)	da (g/mL)
88.52	98.63	20.0	0.5055
B. Densidad Compactada.			
No. caídas		V (mL)	
0		20.0	
25		19.0	
50		19.0	
75		19.0	
100		19.0	
125		19.0	
150		19.0	
P1 (g)	P2 (g)	V (mL)	dc (g/mL)
88.52	98.63	19.0	0.5321
C. Velocidad de Flujo.			
M	m (g)	t (s)	Vf (g/s)
1	20.0	1.06	18.87
2	20.0	1.01	19.80

M	m (g)	t (s)	Vf (g/s)
3	20.0	1.03	19.42
X			19.36
DE			0.47
CV			2.42

D. Ángulo de Reposo.

M	h (cm)	r (cm)	θ (°)	Flujo
1	1.01	3.92	14.45	
2	1.01	3.93	14.41	
3	1.00	3.92	14.31	
X			14.39	Excelente
DE			0.07	
CV			0.49	

E. Compresibilidad.

da (g/mL)	dc (g/mL)	% C	Flujo y Compresibilidad
0.5055	0.5321	5	Excelente

Rendimiento (Compresión).

Tt	Tr	Rendimiento (%)
76	69	90.79

❖ Caracterización de las Tabletas.

A. Descripción
Tabletas redondas, planas, lisas, de color blanco, libres de fracturas y partículas extrañas; lustrosas, con ligera tendencia a liberar polvo.

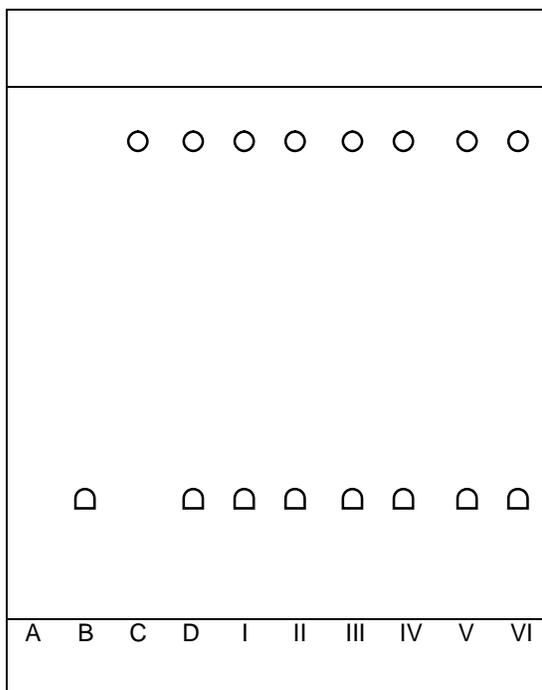
Tableta	B. Dimensiones.		C. Peso Promedio.	D. Dureza.
	D (mm)	E (mm)	Peso (mg)	Dureza (kgf)
1	13.00	4.00	654.2	10.6
2	13.00	4.00	648.9	10.2
3	13.01	4.02	663.0	11.4
4	13.00	4.00	658.6	10.9
5	13.00	4.01	657.2	10.8
6	13.01	4.00	660.2	11.2
7	13.00	4.00	656.7	10.5
8	13.00	4.00	654.4	10.4
9	13.00	4.00	658.8	10.6
10	13.00	4.00	653.5	10.6
X	13.00	4.00	656.0	10.7
DE	4.22×10^{-3}	0.01	4.06	0.36
CV	0.03	0.17	0.62	3.40

A. Friabilidad.		
Pi (g)	Pf (g)	% F
6.5890	6.5748	0.22
B. Tiempo de Desintegración.		

Medio	Tiempo
Agua a 37 ± 2 °C (con discos)	6'12''

4.4.2 Formulación No. 5.

A continuación se muestran los resultados obtenidos de la placa cromatográfica, para los componentes de la suspensión de recubrimiento, correspondientes al día 30 (último análisis) y sus respectivos Rf's.



M	Rf _B	Rf _S
A	—	—
B	0.24	—
C	—	0.89
D	0.24	0.89
I	0.24	0.89
II	0.24	0.89
III	0.24	0.89
IV	0.24	0.89
V	0.24	0.89
VI	0.24	0.89

Rendimiento (Granulación).		
Pt (g)	Pr (g)	Rendimiento (%)
650.00	648.58	99.78

Rendimiento (Compresión).		
Tt	Tr	Rendimiento (%)
998	985	98.70

❖ Caracterización de las Tabletas.

A. Descripción
Tabletas redondas, biconvexas, lisas, de color blanco, libres de fracturas y partículas extrañas.

Tableta	B. Dimensiones.		C. Peso Promedio.	D. Dureza.
	D (mm)	E (mm)	Peso (mg)	Dureza (kgf)
1	13.00	6.00	653.9	10.6
2	13.01	6.03	663.2	11.5
3	13.00	6.01	656.4	10.7
4	13.00	6.00	652.1	10.8
5	13.00	6.02	659.3	11.1
6	13.01	6.02	660.1	11.3
7	13.00	6.00	650.9	10.7
8	13.00	6.00	653.7	10.6
9	13.00	6.00	652.2	10.6
10	13.00	6.00	658.9	10.9
X	13.00	6.01	656.1	10.9
DE	4.22×10^{-3}	0.01	4.13	0.32
CV	0.03	0.19	0.63	2.93

E. Friabilidad.		
Pi (g)	Pf (g)	% F
6.5739	6.5591	0.23
F. Tiempo de Desintegración.		
Medio	Tiempo	
Agua a 37 ± 2 °C (con discos)	6'10"	

Tabla 4.1.

Determinación		Especificación	Resultado
Descripción		Tabletas redondas, biconvexas, lisas, de color blanco, libres de fracturas y partículas extrañas.	Tabletas redondas, biconvexas, lisas, de color blanco, libres de fracturas y partículas extrañas.
Dimensiones	Diámetro	13 ± 0.1 mm (12.9 – 13.1)	13.0 mm
	Espesor	$6 \text{ mm} \pm 5 \%$ (5.7 – 6.3 mm)	6.0 mm
Peso Promedio		$650 \text{ mg} \pm 5 \%$ (617.5 – 682.5)	656.1 mg
Dureza		10.0 – 12.0 kgf	10.9 kgf
Friabilidad		$\leq 1.0 \%$	0.2 %
Desintegración		$\leq 15'00''$	6'10"

Rendimiento (Total).		
Trt	Trr	Rendimiento (%)
1000	980	98.00

❖ Caracterización de las Tabletas Recubiertas.

A. Descripción
Tabletas recubiertas redondas, biconvexas, lisas, de color blanco, libres de fracturas y partículas extrañas.

Tableta	B. Dimensiones.		C. Peso Promedio.	D. Dureza.
	D (mm)	E (mm)	Peso (mg)	Dureza (kgf)
1	13.43	6.43	687.3	11.4
2	13.38	6.39	679.8	10.7
3	13.40	6.40	680.0	10.8
4	13.40	6.40	682.1	11.0
5	13.41	6.41	685.9	11.2
6	13.41	6.41	681.2	10.8
7	13.41	6.42	682.6	10.9
8	13.43	6.44	689.4	11.5
9	13.40	6.41	681.3	11.0
10	13.41	6.42	683.2	10.6
X	13.41	6.41	683.3	11.0
DE	0.01	0.01	3.22	0.30
CV	0.11	0.23	0.47	2.69
E. Tiempo de Desintegración.				
Medio			Tiempo	
Agua a 37 ± 2 °C (con discos)			7'33"	

Tabla 4.2.

Determinación		Especificación	Resultado
Descripción		Tabletas recubiertas, redondas, biconvexas, lisas, de color blanco, libres de fracturas y partículas extrañas.	Tabletas recubiertas, redondas, biconvexas, lisas, de color blanco, libres de fracturas y partículas extrañas.
Dimensiones	Diámetro	13.3 – 13.5 mm	13.4 mm
	Espesor	6.3 – 6.5 mm	6.4 mm
Peso Promedio		676 mg \pm 5 % (642.2 – 709.8)	683.3 mg
Dureza		10.0 – 12.0 kgf	11.0 kgf
Desintegración		\leq 15'00"	7'33"

4.4.3. Formulación No. 6.

Rendimiento (Granulación).		
Pt (g)	Pr (g)	Rendimiento (%)
660.00	659.10	99.86

Rendimiento (Compresión).		
Tt	Tr	Rendimiento (%)
999	991	99.20

❖ Caracterización de las Tabletas.

A. Descripción
Tabletas redondas, biconvexas, lisas, de color blanco, libres de fracturas y partículas extrañas.

Tableta	B. Dimensiones.		C. Peso Promedio.	D. Dureza.
	D (mm)	E (mm)	Peso (mg)	Dureza (kgf)
1	13.00	6.20	662.5	10.8
2	13.01	6.22	668.3	11.1
3	13.00	6.20	660.1	10.6
4	13.00	6.20	659.7	10.7
5	13.00	6.20	663.2	10.9
6	13.00	6.20	660.9	10.6
7	13.00	6.20	664.4	10.9
8	13.01	6.20	659.3	10.5
9	13.00	6.20	665.1	11.0
10	13.00	6.21	666.2	11.0
X	13.00	6.20	663.0	10.8
DE	4.22×10^{-3}	0.01	3.03	0.20
CV	0.03	0.11	0.46	1.87
A. Friabilidad.				
Pi (g)		Pf (g)	% F	
6.6397		6.6243	0.23	
B. Tiempo de Desintegración.				
Medio			Tiempo	
Agua a 37 ± 2 °C (con discos)			6'21"	

Tabla 4.3.

Determinación		Especificación	Resultado
Descripción		Tabletas redondas, biconvexas, lisas, de color blanco, libres de fracturas y partículas extrañas.	Tabletas redondas, biconvexas, lisas, de color blanco, libres de fracturas y partículas extrañas.
Dimensiones	Diámetro	13 ± 0.1 mm (12.9 – 13.1)	13.0 mm
	Espesor	6.2 mm ± 5 % (5.9 – 6.5 mm)	6.2 mm
Peso Promedio		660 mg ± 5 % (627.5 – 693.0)	663.0 mg
Dureza		10.0 – 12.0 kgf	10.8 kgf
Friabilidad		≤ 1.0 %	0.2 %
Desintegración		≤ 15'00"	6'21"

Rendimiento (Total).		
Tt	Tr	Rendimiento (%)
1000	985	98.50

❖ Caracterización de las Tabletas Recubiertas.

A. Descripción
Tabletas recubiertas redondas, biconvexas, lisas, de color rosa, libres de fracturas y partículas extrañas.

Tableta	B. Dimensiones.		C. Peso Promedio.	D. Dureza.
	D (mm)	E (mm)	Peso (mg)	Dureza (kgf)
1	13.57	6.58	685.1	10.6
2	13.60	6.61	693.2	11.1
3	13.59	6.59	686.7	10.9
4	13.61	6.62	696.4	11.2
5	13.60	6.60	691.9	11.0
6	13.59	6.59	690.3	10.8
7	13.58	6.58	689.2	10.6
8	13.60	6.60	691.4	10.7
9	13.57	6.58	686.7	10.8
10	13.60	6.61	692.8	10.9
X	13.59	6.60	690.4	10.9
DE	0.01	0.01	3.49	0.20
CV	0.09	0.22	0.51	1.85
E. Tiempo de Desintegración.				
Medio			Tiempo	
Agua a 37 ± 2 °C (con discos)			7'48"	

Tabla 4.4.

Determinación		Especificación	Resultado
Descripción		Tabletas recubiertas, redondas, biconvexas, lisas, de color rosa, libres de fracturas y partículas extrañas.	Tabletas recubiertas, redondas, biconvexas, lisas, de color rosa, libres de fracturas y partículas extrañas.
Determinación		Especificación	Resultado
Dimensiones	Diámetro	13.5 – 13.7 mm	13.6 mm
	Espesor	6.5 – 6.7 mm	6.6 mm
Peso Promedio		686 mg \pm 5 % (652.1 – 720.7)	690.4 mg
Dureza		10.0 – 12.0 kgf	10.9 kgf
Desintegración		\leq 15'00"	7'48"

5. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

De acuerdo con los resultados obtenidos durante el estudio de preformulación, en lo que respecta a la caracterización de los principios activos se puede observar que tanto la biguanida como la sulfonilurea presentan problemas de flujo y compresibilidad, obteniéndose tabletas altamente fracturables para la biguanida y laminables para la sulfonilurea, con lo cual, la posibilidad de realizar un proceso de compresión directa se ve minimizada.

En cuanto a la estabilidad de los principios activos se observa, en base a los Rf's obtenidos en la cromatografía de capa fina, que ambos principios activos presentan degradación al ser sometidos a condiciones de acidez (HCl 2N, 65 °C).

Con respecto a la determinación de la compatibilidad de los principios activos con los excipientes, se encontró que la sulfonilurea presenta incompatibilidad con los siguientes excipientes: ácido esteárico, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, estearato de magnesio y laurilsulfato de sodio, mientras que la biguanida no presenta incompatibilidad alguna con los excipientes ensayados, lo cual nos brinda una idea de los excipientes que pueden ser utilizados en la formulación evitando problemas posteriores.

En base a los resultados obtenidos de la revisión bibliográfica y del estudio de preformulación, 3 formulaciones fueron propuestas generándose la siguiente información: La formulación No. 1 proporciona un granulado que de acuerdo a sus características reológicas, presenta propiedades de flujo y compresibilidad excelentes. Las tabletas resultantes de este granulado cumplen con las especificaciones establecidas para dimensiones, peso promedio, dureza, friabilidad y desintegración; sin embargo, presentan

una apariencia opaca y tendencia a liberar polvo.

Las formulaciones No. 2 y No. 3 también proporcionan granulados con excelentes características de flujo y compresibilidad. Las tabletas resultantes de estos granulados cumplen con las especificaciones establecidas para dimensiones, peso promedio, dureza, friabilidad, desintegración y apariencia; sin embargo, el % de friabilidad de las tabletas correspondientes a la formulación No. 2 es mayor (0.63%) en comparación con el de la formulación No. 3 (0.50%). Las tabletas generadas a partir de la formulación No. 3 cumplen con todas las especificaciones establecidas, sin embargo, su tiempo de desintegración es muy corto (1'25"), por lo que existe la posibilidad de su desintegración en la boca del usuario, lo que conlleva a la optimización de la formulación para eliminar esta posibilidad.

La formulación No. 4 incorpora a la formulación No. 3 el empleo de un segundo diluyente, obteniéndose al igual que con las formulaciones anteriores un granulado con propiedades de flujo y compresibilidad excelentes. Las tabletas obtenidas cumplen con las especificaciones establecidas para dimensiones, peso promedio, dureza, friabilidad, desintegración y apariencia; con una ligera tendencia a liberar polvo. No obstante el tiempo de desintegración se incrementó de 1'25" a 6'12" y el % de friabilidad se redujo a 0.22%.

Aún cuando la formulación No. 4 cumple con las especificaciones establecidas y las características necesarias, se decidió que el producto final fuera una tableta recubierta con la finalidad de proporcionar un producto de mayor calidad enmascarando el sabor de los principios activos, brindándole mayor elegancia y facilidad de deglución, así como también el proporcionar una forma de identificación por medio de un recubrimiento colorido y,

facilidad de acondicionamiento al evitar la formación de polvos.

Surgen así, la formulación No. 5 y No. 6, cuya base es la formulación No. 4, integrando para la formulación No. 5 una suspensión de recubrimiento blanco correspondiente a la concentración de 500mg/2.5mg biguanida/sulfonilurea, obteniéndose como producto final tabletas recubiertas de color blanco que cumplen con las especificaciones establecidas.

Para la formulación No. 6 se integró una suspensión de recubrimiento rosa correspondiente a la concentración de 500mg/5mg biguanida/sulfonilurea obteniéndose como producto final tabletas recubiertas de color rosa que cumplen con las especificaciones establecidas.

6. CONCLUSIONES.

Mediante el desarrollo farmacéutico es posible manejar fármacos, excipientes, tecnología, formas farmacéuticas o sistemas terapéuticos conocidos, aceptados y disponibles; de tal manera que se alcance la innovación mediante la selección, modificación y combinación de lo ya existente, permitiéndonos obtener de esta manera, un medicamento empleado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con una elevada calidad que le permite cumplir con las características de eficacia, seguridad, estabilidad y aceptación (elegancia y conveniencia de administración) requeridas, con un costo accesible.

7. BIBLIOGRAFÍA.

- * Alonso, Vicente. Buenas Prácticas de Desarrollo Farmacéutico. Ed. Colegio Nacional de Q.F.B. México, 1997.
- * Florence, A. T. Material Used In Pharmaceutical Formulation. Ed. Society Of Chemical Industry. Gran Bretaña, 1984.
- * FMC Corporation Pharmaceutical Division. FMC Hydrocolloid Products. 1997.
- * Foye, William. Principios de Química Farmacéutica. Ed. Reverté. España, 1988.
- * Grimm, Wolfgang. Stability Testing Of Drugs Products. Ed. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh. Alemania, 1987.
- * Herfindal, Eric. Text Book Of Therapeutics. Drug and Disease Management. Ed. William & Wilkins. 6a ed. USA, 1996.
- * Kibbe, Arthur. Handbook Of Pharmaceutical Excipient. Ed. American Pharmaceutical Association. 3a ed. USA, 2000.
- * Lachman, Leon. The Theory And Practice Of Industrial Pharmacy. Ed. Lea & Febiger. 3a ed. USA, 1986.
- * Román, Fernando. Innovación y Desarrollo Farmacéutico. Ed. Asociación Farmacéutica Mexicana. México, 1990.
- * Smith, Cedric. Farmacología. Ed. Médica Panamericana. Argentina, 1993.
- * Yee Young, Loyd. Applied Therapeutics: The Clinical Use Of Drugs. Ed. Applied Therapeutics Inc. 6a ed. USA, 1995.
- * Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 7ª ed. México, 2000.
- * European Pharmacopoeia. 4ª ed. 2002.

Páginas Web :

- * www.cap-semfyc.com Antidiabéticos Orales. 1998.
- * www.cfnavarra.es Boletín de Información Farmacéutica de Navarra. Vol.7 1999.
- * www.portalesmedicos.com Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Tipo 2. 1999-2010.
- * www.diabetes.org Todo Sobre la Diabetes. 1995- 2010.
- * www.cofepris.gob.mx Norma Oficial Mexicana NOM 059-SSA1-2006. Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica Dedicados a la Fabricación de Medicamentos.
- * www.salud.gob.mx Norma Oficial Mexicana NOM 073-SSA1-1993. Estabilidad de Medicamentos.