



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN PARA
TABLETAS DE CLORHIDRATO DE METFORMINA DE
LIBERACIÓN MODIFICADA UTILIZANDO DIFERENTES
TIPOS DE HIDROXIPROPILMETILCELULOSA.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

FABIOLA NEFTALÍ SANTAMARÍA ÁLVAREZ



MÉXICO, D.F.

AÑO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dedicatorías

A mi **Padre** y a mi **Madre**, porque esto no sería posible sin ustedes.

A mi **Familia**, hermana, abuelos, tíos y primos, cada uno ha sido un ejemplo de perseverancia, de que el éxito sólo se logra con esfuerzo, trabajo, amor y pasión por lo que se hace.

A **I. Santamaría**, **E. Aldana** y **A. Álvarez**, porque sé que ustedes también estarían orgullosos.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVOS	9
3. MARCO TEORÍCO	10
3.1 DIABETES	10
3.2 CLORHIDRATO DE METFORMINA.....	11
3.2.1 Propiedades Fisicoquímicas	12
3.2.2 Mecanismo de Acción.....	13
3.2.3 Farmacocinética.....	16
3.2.4 Efectos Adversos.....	17
3.3 FABRICACIÓN DE TABLETAS MEDIANTE GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA.....	17
3.3.1 Aglutinante: Polivinilpirrolidona (PVP).....	20
3.4 FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA.....	23
3.4.1 Tabletas de Clorhidrato de Metformina de liberación Prolongada.....	25
3.5 SISTEMAS MATRICIALES HIDROFÍLICOS.....	26
3.5.1 Hidroxipropilmetilcelulosa.....	31
3.6 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA, METHOCEL® K4M, K15M Y K100M.....	33
3.7 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANÁLITICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE METFORMINA.....	37
3.7.1 Validación del sistema	40
3.7.2 Validación del método.....	40
3.7.3 Importancia de la validación en la Industria Farmacéutica.....	42
4. MATERIAS PRIMAS, INSTRUMENTOS Y EQUIPOS	43
4.1 MATERIAS PRIMAS	43
4.2 EQUIPOS.....	44
4.3 INSTRUMENTOS	45
5. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	47
5.1 FABRICACIÓN DE LAS MATRICES.....	47
5.1.1 Granulación Vía Húmeda de Clorhidrato de Metformina	47
5.1.2 Obtención de las Mezclas	48
5.1.3 Caracterización de las mezclas.....	50
5.1.4 Fabricación de Tabletas por compresión de las mezclas.....	50

5.1.5 Caracterización física de las Tabletas.	50
5.2 CARACTERIZACIÓN FISICOQUÍMICA.....	52
5.2.1 Valoración de las Tabletas de Clorhidrato de Metformina.....	52
5.3 ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN.....	53
5.3.1 Preparación del medio de disolución.....	53
5.3.2 Perfil de Disolución.....	53
5.3.3 Cuantificación de Clorhidrato de Metformina liberado.....	54
5.4 LINEALIDAD DEL MÉTODO PARA LAS FORMULACIONES F4, F5 Y F6.....	55
5.5 VALIDACIÓN DEL METODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE CLORHIDRATO DE METFORMINA EN TABLETAS UTILIZANDO HPMC K4M.....	56
5.5.1 Validación del sistema.....	56
5.5.2 Validación del método.....	58
6. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS.....	62
6.1 DETERMINACIÓN DEL PORCENTAJE DE HUMEDAD.....	62
6.2 GRANULOMETRÍA DE LAS MEZCLAS.....	63
6.3 DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE HPMC.....	66
6.4 EVALUACIÓN FÍSICA DE LAS TABLETAS.....	68
6.5 CARACTERIZACIÓN FISICOQUÍMICA (VALORACIÓN).....	70
6.6 ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN.....	72
6.6.1 Efecto de la viscosidad del HPMC sobre la liberación.....	72
6.7 LINEALIDAD DEL MÉTODO PARA LAS FORMULACIONES F4, F5 Y F6.....	74
6.8 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE CLORHIDRATO DE METFORMINA EN TABLETAS UTILIZANDO HPMC K4M.....	75
6.8.1 Validación del sistema.....	75
6.8.2 Validación del método.....	77
7. CONCLUSIONES.....	81
8. BIBLIOGRAFÍA.....	83
ANEXO.....	90

ABREVIATURAS

$C_{\text{máx}}$	Concentración máxima
C_p	Concentración plasmática
DE	Desviación estándar
DEA	Desviación estándar absoluta
F0	Formulación conteniendo HPMC K100M al 20% y PVP K30
F1	Formulación conteniendo HPMC K4M al 25% y PVP K30
F2	Formulación conteniendo HPMC K15M al 25% y PVP K30
F3	Formulación conteniendo HPMC K100M al 25% y PVP K30
F4	Formulación conteniendo HPMC K4M al 25% y PVP K90
F5	Formulación conteniendo HPMC K15M al 25% y PVP K90
F6	Formulación conteniendo HPMC K100M al 25% y PVP K90
FDA	Food and Drug Administration
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
gr	Gramos
HCL-Met	Clorhidrato de Metformina
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulosa
HPO	Grupos hidroxipropoxi
ICH	Conferencia Internacional de Armonización (International Conference on Harmonisation)
min	Minutos
mL	Mililitros
MC	Metilcelulosa
MeO	Grupos Metoxi
mg/tab	Miligramos por tableta
mPa·s	Milipascales por segundo
OMS	Organización Mundial de la Salud
PVP	Polivinilpirrolidona
rpm	Revoluciones por minuto
SS1	Solución stock 1
SS2	Solución stock 2
Tg	Temperatura de transición vítrea
USP	Farmacopea de los Estados Unidos (United States Pharmacopeia)

INTRODUCCIÓN

A diferencia de lo que ocurría hace algunas décadas, actualmente las personas adultas representan más de la mitad de la población y las enfermedades que afectan a este grupo de edad, constituyen las primeras causas de muerte entre la población general. Destacan las enfermedades del corazón, aterosclerosis, enfermedades cerebrovasculares, hipertensión arterial y una de mayor recurrencia, la Diabetes.¹

Según la Organización mundial de la Salud, más de 347 millones de personas en el mundo presentan Diabetes, de las cuales 90% padece Diabetes Mellitus Tipo II², se ha encontrado que una de cada cuatro personas desconoce que sufre la enfermedad. Este incremento en la prevalencia de la Diabetes ha motivado a que sea considerada una epidemia a nivel mundial³.

Uno de los principales fármacos utilizados para el tratamiento de la Diabetes Mellitus específicamente del tipo II, es el Clorhidrato de Metformina, esto dado las grandes ventajas que presenta en comparación con otros fármacos administrados por la misma vía. El Clorhidrato de Metformina se administra por vía oral haciendo uso de técnicas como la granulación vía húmeda o mediante los coprocesados que existen en el mercado actualmente, esto dada la mala reología que presenta, ya que no es un fármaco que pueda ser utilizado por compresión directa⁴.

Como se sabe, la administración oral de medicamentos es el segmento más grande y más antiguo del mercado, siendo también la ruta preferida para la administración de cualquier fármaco, por lo cual las formas farmacéuticas sólidas son las de primera elección para la mayoría de los tratamientos, los cuales consisten en dosis repetidas del mismo fármaco durante cierto periodo de tiempo para mantener las concentraciones plasmáticas requeridas para una efectividad terapéutica.

Al hablar de enfermedades crónicas como lo es la Diabetes, nos vemos frente a uno de los principales problemas que se presentan en la práctica clínica, este es la falta de adherencia al tratamiento farmacológico o incumplimiento terapéutico, problema prevalente y relevante, especialmente en el tratamiento de enfermedades crónicas, ya que la poca adherencia a los tratamientos conlleva a fracasos terapéuticos, mayores tasas de hospitalización y aumento de los costos sanitarios. Se estima que, en general, un 20-50% de los pacientes no toma los medicamentos como están prescritos⁵, en este tipo de casos se recomiendan los sistemas de liberación modificada, para aumentar la adherencia del paciente al tratamiento, disminuyendo la frecuencia de administración.

La industria farmacéutica al darse cuenta de la problemática, en las últimas décadas ha incrementado el desarrollo de sistemas que permiten que un fármaco o principio activo pueda liberarse de manera controlada o bien dirigirse a un blanco determinado del cuerpo.

En la actualidad existen en el mercado numerosos productos formulados para administración oral y parenteral que entregan el principio activo en forma controlada, sin embargo muchos de estos preparados emplean tecnologías muy sofisticadas en su elaboración, difícilmente alcanzables para países en vías de desarrollo y con mercados reducidos que son dependientes de la compra de tecnología⁶.

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

Las matrices hidrofílicas, son ejemplo de estos sistemas, se definen como dispersiones homogéneas de moléculas de fármaco dentro de una red polimérica hidrofílica. Los polímeros más populares para la fabricación de estos sistemas son derivados de celulosa, gomas o ésteres del ácido acrílico.

En contacto con el agua la matriz hidrofílica aumenta su tamaño debido a la entrada del disolvente. Este luego permite que el polímero se hinche formando una capa de gel que actúa como barrera para la liberación del fármaco. La liberación del principio activo puede ser mediante difusión, cuando las partículas

de fármaco se mueven a través de esta capa de gel o por erosión de la capa de gel con el tiempo⁷.

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), es un polímero derivado de la celulosa y uno de los más frecuentemente utilizados para la fabricación de matrices hidrofílicas. Comercialmente se encuentran en distintos grados que se diferencian según su viscosidad y su grado de polimerización, estructuralmente las unidades de glucosa se encuentran sustituidas por grupos metoxi (MeO) e hidroxipropoxi (HPO), para la formación de una red polimérica. El uso de HPMC sobre otros polímeros se debe al alto grado de hinchamiento, su alta compresibilidad, bajo costo de fabricación y su nula toxicidad⁸.

El presente estudio tiene como finalidad desarrollar una formulación de una forma farmacéutica de liberación modificada, aplicando tecnologías como la granulación vía húmeda para que el Clorhidrato de Metformina (principio activo), mejore sus propiedades reológicas como: ángulo de reposo, porcentaje de compresibilidad e índice de Haussner, con estos parámetros, se puede predecir si los gránulos obtenidos pueden ser utilizados para compresión.

Para llevar a cabo la liberación modificada del Clorhidrato de Metformina, se desarrollaron sistemas matriciales hidrofílicos, utilizando HPMC, donde se evaluó la influencia del tipo de HPMC, dependiendo del grado de viscosidad y polimerización, sobre la liberación del principio activo, esto mediante la determinación de los perfiles de disolución de cada una de las formulaciones.

Por último, se ha decidido recalcar la importancia de tener métodos de análisis que proporcionen datos confiables, en el caso de la cuantificación del principio activo durante los perfiles de disolución, se debe asegurar que los distintos excipientes no intervengan con el analito a cuantificar, así como el método analítico sea específico para un solo analito, es por ello que durante este trabajo se lleva a cabo la validación del método analítico para la cuantificación de Clorhidrato de Metformina.

1. OBJETIVOS

Objetivo General

- Desarrollar una formulación para tabletas de Clorhidrato de Metformina de liberación modificada utilizando Hidroxipropilmetilcelulosa.

Objetivos Particulares

- Determinar la concentración y el tipo de HPMC a utilizar en la formulación para obtener tabletas que presenten un perfil de disolución que se ajuste a las especificaciones establecidas en la USP 35 para Tabletadas de liberación modificada de Clorhidrato de Metformina.
- Realizar la validación del método analítico para la cuantificación del principio activo en la forma farmacéutica desarrollada.

2. MARCO TEORÍCO

3.1 DIABETES

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica degenerativa perteneciente al grupo de las enfermedades metabólicas, se caracteriza por hiperglucemia, resultado de los defectos en la secreción de insulina, la acción ineficaz de ésta o por ambos. La hiperglucemia crónica de la Diabetes está asociada con daño a largo plazo, disfunción y la falla en varios órganos, especialmente, ojos, riñones, corazón y vasos sanguíneos.

Los principales síntomas de la Diabetes son, poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, y visión borrosa, dentro de las complicaciones a largo plazo se incluye la retinopatía con potencial pérdida de la visión, nefropatía que conlleva a la falla renal, neuropatía periférica con riesgo a úlceras en los pies y amputaciones, además de enfermedades cardiovasculares, disfunción sexual, entre otras⁹.

La Diabetes Mellitus se clasifica en dos tipos, la Diabetes Mellitus Tipo I, también llamada insulino-dependiente, y la Diabetes Mellitus Tipo II también conocida como No insulino-dependiente, esta última es la más común en la población¹⁰.

La prevalencia de la Diabetes para todos los grupos de edad alrededor del mundo se estima en 4,4% para el año 2030. Se prevé que el número total de personas con Diabetes aumentará de 171 millones en el año 2000 a 366 millones en el 2030, aunado a que se duplicará la población urbana en los países en desarrollo.

El cambio demográfico más importante en la prevalencia de Diabetes en todo el mundo parece ser el aumento en la proporción de personas mayores de 65 años de edad¹¹.

3.2 CLORHIDRATO DE METFORMINA

El Clorhidrato de Metformina es un agente hipoglucemiante perteneciente a la familia de las biguanidinas, se ha utilizado en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo II desde la década de los cincuenta, aunque su uso más extendido es a partir de la década de los noventa, tras la realización de ensayos clínicos que avalaron su seguridad y eficacia, normalmente es encontrado en su forma de sal, Clorhidrato de Metformina, es considerado actualmente como el tratamiento farmacológico de primera línea en Diabetes Mellitus tipo II.

La principal razón es que la actividad de disminución de glucosa con este principio activo como monoterapia es igual o incluso mejor que la de cualquier otro agente hipoglucemiante por vía oral, sin provocar hipoglucemia, además de actuar sobre factores de riesgo cardiovasculares como la fibrinólisis, inflamación cardiovascular, entre otras, lo cual contribuye a disminuir enfermedades cardiovasculares. Cabe mencionar que el Clorhidrato de Metformina se puede combinar con éxito con todos los demás agentes hipoglucemiantes, incluyendo la insulina¹².

El Clorhidrato de Metformina, por tener dos grupos metilo (CH_3) unidos a un nitrógeno (N) del núcleo biguanida, presenta características como no unirse a las proteínas, no requiere ser metabolizada por el hígado, tener vida media corta y eliminarse por vía renal, es la mejor tolerada; y es 10 veces menos inductora de acidosis láctica que otras biguanidinas como la fenformina¹³, por lo cual hoy se le prefiere como fármaco de primera elección preventivo y antihiperoglucémico en el tratamiento de Diabetes tipo 2¹⁴.

3.2.1 Propiedades Fisicoquímicas

El nombre IUPAC que recibe el Clorhidrato de Metformina es 3-(diaminometiliden)-1,1-dimetilguanidina¹⁵, su estructura se muestra en la figura 1, normalmente se describe su estructura como una biguanidina, pero también se puede decir que posee un grupo amino, dos grupos imino, una amina secundaria y una amina terciaria¹⁶.

En el mercado se encuentra en su forma de sal, Clorhidrato de Metformina, ya que en su síntesis se obtiene un rendimiento mayor, hasta del 96%¹⁷. El Clorhidrato de Metformina debe ser tratado como una simple extensión de El Clorhidrato de Metformina. Otra de las razones por las cuales se prefiere, es su alta solubilidad en agua.

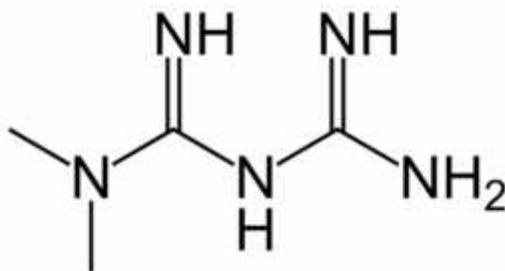


Figura 1. Estructura de El Clorhidrato de Metformina¹⁸

- Formula: C₄H₁₁N₅
- Peso molecular: 129.16g/mol y 165.63g/mol en su forma de sal (Clorhidrato de Metformina)
- Punto de Ebullición: 223-226°C
- pKa: 12.4
- Coeficiente de partición n-octanol/agua (log P): -0.5
- El Clorhidrato de Metformina es totalmente soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol y prácticamente insoluble en acetona y cloruro de metileno

3.2.2 Mecanismo de Acción

El Clorhidrato de Metformina posee tres niveles principales de acción, los cuales son el hígado, músculo y adipocitos, aún cuando ésta carece de efecto directo sobre las células pancreáticas y no influye en la secreción de insulina directamente, es capaz de disminuir los niveles de glucosa en la sangre mediante el decremento de la producción hepática de glucosa, disminuyendo la absorción intestinal de la glucosa, y mejorando la sensibilidad a la insulina mediante el aumento de la captación de glucosa periférica y su utilización. Estos efectos están mediados por la activación inicial del Clorhidrato de Metformina en la proteína

quinasa activada por AMP (AMP-K), una enzima del hígado que juega un papel importante en la señalización de la insulina, todo el balance de energía del cuerpo, y el metabolismo de la glucosa y de las grasas. Se requiere la activación de AMP-K por efecto inhibitor del Clorhidrato de Metformina sobre la producción de glucosa por las células del hígado.

El aumento de la utilización periférica de la glucosa puede ser debido a la mejora de la unión a los receptores de insulina. La administración de Clorhidrato de Metformina también aumenta la actividad de la AMP-K en el músculo esquelético. Se sabe que el AMP-K causa el despliegue de GLUT4 a la membrana plasmática, lo que resulta en la captación de glucosa independiente de la insulina¹⁹, esto se representa en la figura 2.

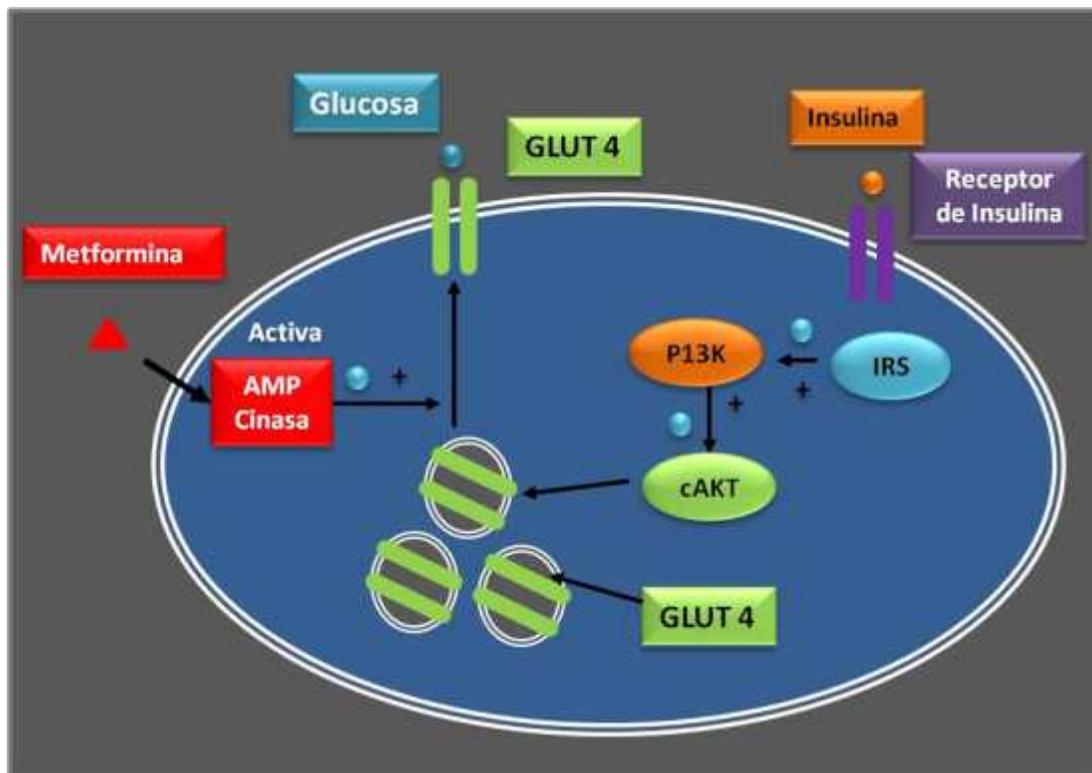


Figura 2. Mecanismo de Acción del Clorhidrato de Metformina.

Algunos de los principales efectos a nivel de hígado, músculo y adipocitos son representados en la tabla 1.

Tabla 1. Efectos de El Clorhidrato de Metformina sobre diferentes tejidos²⁰

EFFECTOS DE EL CLORHIDRATO DE METFORMINA		
HÍGADO	MÚSCULO	ADIPOCITOS
<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta la glucólisis • Aumenta la Glucogenogénesis • Aumenta el transporte de glucosa (GLUT) • Aumenta la oxidación de los ácidos grasos • Disminuye la lipólisis • Disminuye la Gluconeogénesis 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta el transporte de glucosa (GLUT) • Aumenta la glucólisis • Aumenta la Glucogenogénesis • Aumenta la oxidación de los ácidos grasos • Incrementa sensibilidad a la insulina 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta el transporte de glucosa (GLUT) • Aumenta la glucólisis • Aumenta la oxidación de los ácidos grasos

Algunos efectos descritos en la literatura son: disminución de la glucemia, reduce el colesterol LDL y disminuye los triglicéridos, reduce la insulinemia y mejora la sensibilidad insulínica.²¹

3.2.3 Farmacocinética

El Clorhidrato de Metformina es un hipoglucemiante, administrado a pacientes diabéticos con una dosis inicial de 500 a 850mg 2 veces al día, según la concentración de glucosa de cada paciente, es administrada vía oral, su velocidad de absorción es variable, normalmente de 1 a 3 horas²², pero puede llegar hasta 6 horas, dado que esta se absorbe por el tracto digestivo, principalmente intestino²³, una vez que ésta es absorbida su concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanza a las 2.5 horas.

La biodisponibilidad del Clorhidrato de Metformina es del 50 al 60%, en condiciones de ayuno²⁴, y su unión a proteínas es prácticamente nula. La administración con alimentos disminuye ligeramente la absorción. Cierta evidencia indica que el nivel de absorción no es relacionada con la dosis, lo que sugiere que la absorción se produce a través de un proceso saturable, su concentración máxima tiene lugar 3 horas después de la administración oral.

El tiempo de vida media ($t_{1/2}$) que posee es variable, llegando a ser hasta de 6.2horas¹⁰, posteriormente es excretada en un 90% por vía renal y su metabolismo es prácticamente nulo, no se han encontrado metabolitos de Metformina, por lo que elimina prácticamente inalterado, su aclaramiento renal es mayor a 400mL/min, indicativo de eliminación por filtración glomerular y secreción tubular. Dado su nulo metabolismo y su rápida eliminación, El Clorhidrato de Metformina

no se acumula en el organismo y es improbable que aparezcan concentraciones plasmáticas excesivas en presencia de una función renal normal¹³.

3.2.4 Efectos Adversos

Los efectos adversos más frecuentes se relacionan con el tracto gastrointestinal y comprenden²⁵:

- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos
- Distensión abdominal
- Flatulencia
- Anorexia.
- En raros casos puede provocar una acidosis láctica severa

3.3 FABRICACIÓN DE TABLETAS MEDIANTE GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA

El proceso de granulación ha sido ampliamente utilizado en la industria farmacéutica principalmente para la fabricación de tabletas. Los gránulos se preparan para mejorar las características de flujo y compresión de la mezcla, pero existen otras razones para la granulación tales como:

- Mejorar las propiedades de flujo de la mezcla y por tanto la uniformidad de la dosis.
- El aumento de la densidad aparente de un producto.

- Facilitar la medición volumétrica o dispensación.
- Disminución de la generación de polvo y reducir la exposición de los empleados al principio activo.
- Mejora de la apariencia del producto.

El proceso de granulación se puede definir como un proceso que convierte polvos fino o grueso en aglomerados más fuertes y de mayor tamaño que mejoren sus propiedades de flujo, de compresión y de uniformidad.

La granulación puede clasificarse en dos tipos en función del tratamiento que se le da a la mezcla:

a. Granulación vía seca

Este tipo de granulación supone la formación de gránulos sin usar solución líquida ya que el producto puede ser sensible a la humedad y el calor. En este proceso, las partículas de polvo seco pueden ser reunidas mecánicamente por compresión en forma de gránulos o por compresión de rodillo²⁶.

b. Granulación vía húmeda

La granulación vía húmeda es el procedimiento más ampliamente utilizado en la industria farmacéutica. Se trata de la adición de una solución líquida, también conocida como solución aglutinante, a los polvos, para formar una masa húmeda, que forma gránulos²⁶. La masa húmeda se seca y luego es tamizada para obtener gránulos de tamaño homogéneo. El líquido añadido une a las partículas de polvo por una combinación de las fuerzas capilares y la viscosidad, mientras en el

secado posterior se forman otros enlaces que conducen a la formación de aglomerados.

Aunque el proceso es el más ampliamente utilizado en la industria farmacéutica, la granulación vía húmeda tiene las siguientes ventajas y desventajas:

Tabla 2. Ventajas y desventajas de la granulación vía húmeda²⁷.

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none"> • Se mejora la propiedad de flujo y características de compresión. • Aumenta la densidad de los gránulos. • Mejor distribución de color y de fármacos solubles si se añade en la solución aglutinante. • Reduce los riesgos del polvo. • Evita la segregación de los polvos. • Hace superficies hidrófobas más hidrofílicas. 	<ul style="list-style-type: none"> • El proceso es costoso debido a la mano de obra, espacio, tiempo, equipo especial y requerimiento de energía. • Múltiples etapas de proceso, lo que añade complejidad. • La pérdida de material durante las diversas etapas de procesamiento. • Inadecuado para fármacos sensibles a la humedad y termolábiles.

Algunos de los aglutinantes mas comúnmente utilizados en la granulación vía húmeda son, el almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa, hipromelosa, y povidona también conocido como PVP (polivinilpirrolidona), éstos se utilizan en concentraciones variables, desde el 1% hasta 5%²⁸

3.3.1 Aglutinante: Polivinilpirrolidona (PVP)

La polivinilpirrolidona (PVP), también llamado comúnmente polividona o povidona, es un polímero sintético de naturaleza imídica, soluble en agua que se obtiene a partir del monómero N-vinilpirrolidona mediante su polimerización (figura 3), consiste esencialmente de grupos lineales de 1-vinil-2-pirrolidona y producida comercialmente como series de productos que tienen pesos moleculares medios clasificados desde 2,500 hasta 1,100,000 que dependen del grado de polimerización o número de monómeros contenidos en el polímero.²⁹

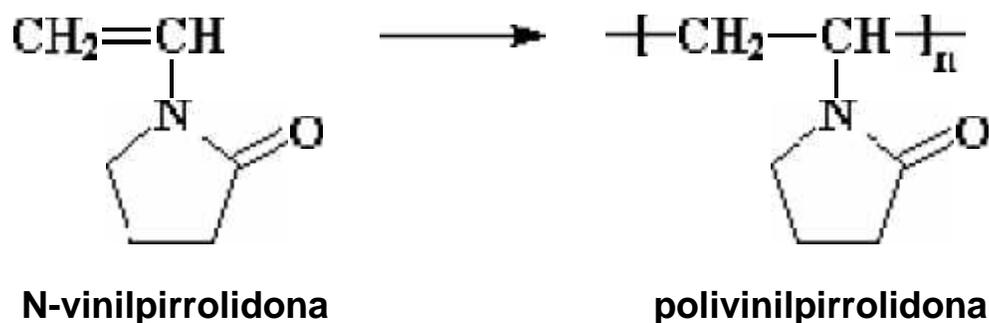


Figura 3. Polimerización de N-vinilpirrolidona para la obtención de polivinilpirrolidona, donde “n” es el número de repeticiones del monómero según su grado de polimerización.

La polivinilpirrolidona es un excipiente utilizado comúnmente en la industria farmacéutica, sus principales funciones se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Principales aplicaciones de la polivinilpirrolidona (PVP)³⁰

FUNCIÓN	FORMA FARMACÉUTICA
Aglutinante	Tabletas, cápsulas y gránulos
Agente reforzador de la biodisponibilidad	Tabletas, cápsulas, gránulos, pellets, supositorios y sistemas transdérmicos
Formador de película	Soluciones oftálmicas, Plásticos medicinales
Solubilizador Oral	Soluciones orales, parenterales y tópicas
Enmascarador de Sabor	Soluciones orales y tabletas masticables
Agente liofilizador	Liofilizados orales e inyectables
Estabilizador en suspensión	Suspensiones, jarabes
Adhesivo	Sistemas transdérmicos y geles adhesivos
Estabilizador	Enzimas usadas en diagnóstico
Reductor de la toxicidad	Inyectables y preparaciones orales

La PVP es higroscópica lo que representa una ventaja particular en su aplicación como agente aglutinante en tabletas, es un polímero lineal no iónico, fisiológicamente inerte, soluble en agua y en diferentes solventes polares, pero insoluble en ésteres, éteres y cetonas, posee propiedades adhesivas y cohesivas, de ahí su uso como aglutinante en diversas formas farmacéuticas.

Los productos solubles de PVP de calidad farmacéutica se designan como povidona en la USP. Actualmente se diferencian según su valor de K, este caracteriza el peso molecular medio (por ejemplo, povidona K12, K17, K 25, K30, y K90), esta nomenclatura siempre se incluye como parte del nombre comercial y se calcula a partir de la viscosidad relativa en agua.

A continuación en la tabla 4, se muestran las propiedades de los distintos tipos de Polivinilpirrolidona (PVP).

Tabla 4. Propiedades de los distintos tipos de PVP comerciales³¹; (^a calculado con una solución acuosa al 5%).

PROPIEDAD	PVP K-15		PVP K-30		PVP K-60	PVP K-90		PVP K-120	
Apariencia a 25°C	Solución acuosa, amarillo pálido	Polvo amorfo de color blanco	Solución acuosa de incolora a amarillo pálido	Polvo amorfo de color blanco	Solución acuosa de color amarillo	Solución acuosa de color amarillo	Polvo amorfo de color blanco	Solución acuosa de incolora a amarillo pálido	Polvo amorfo de color blanco
Valor de K (Viscosidad de una solución al 1%)	13-19 ^a	13-19 ^a	27-33	26-35	50-62	80-100	90-100	110-130	108-130
% de humedad	68-72	5max	69-71	5máx.	51-55	76-80	5máx.	87-89	5máx.
pH (solución acuosa al 5%)	6-9	3-7	6-7	3-7	3-7	4-9	3-7	6-9	4-8
Rango de Peso molecular	6,000 a 15,000		40,000 a 80,000		240,000 a 450,000	900,000 a 1,500,000		2,000,000 a 3,000,000	
Viscosidad 5% de sólidos a 25°C	-	1	-	3	10	-	150	-	350
Densidad aparente (g/cm ³)	-	0.6 a 0.7	-	0.4 a 0.6	-	-	0.3 a 0.4	-	0.2 a 0.3

3.4 FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Se puede definir a una forma farmacéutica de liberación modificada (FFLM) como aquella en la que la velocidad y el lugar de liberación del principio o principio activos es diferente al de la forma farmacéutica de liberación convencional, administrada por la misma vía³².

Existen numerosas clasificaciones basadas en la forma de liberar el fármaco o bien en los mecanismos que gobiernan dicha liberación. En la tabla 5 se ilustra clasificación que pretende ser lo más sencilla posible, de acuerdo con lo que aparece en la mayoría de las referencias de tecnología farmacéutica³³.

Tabla 5. Clasificación de las formas farmacéuticas de liberación modificada

TIPO DE FFLM	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES
Liberación acelerada	<ul style="list-style-type: none">• Disolución rápida del fármaco sin necesidad de administración de líquidos• No se prolonga el efecto terapéutico
Liberación diferida	<ul style="list-style-type: none">• Retardadas: Un ejemplo de estos son de tipo entérico, que son resistentes al pH gástrico• Pulsátil: liberación secuencial del medicamento
Liberación prolongada	<ul style="list-style-type: none">• Diseñados para prolongar la concentración plasmática (Cp) del fármaco o para mejorar las características farmacocinéticas del medicamento
Sistemas Flotantes y bioadhesivos	<ul style="list-style-type: none">• Diseñados para aumentar el periodo de residencia gástrico.

Las formas farmacéuticas de liberación modificada presentan grandes ventajas y desventajas en comparación con una forma farmacéutica convencional dentro de las más importantes podemos mencionar³⁴:

a) Ventajas

- La reducción de la frecuencia de administración para mejorar el cumplimiento terapéutico.
- Se prefieren para enfermedades crónicas.
- La reducción de las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas, del mismo modo se reducen los efectos adversos causados por los picos plasmáticos elevados en aquellos fármacos de rápida absorción
- Control del sitio de liberación del fármaco (recubrimientos entéricos).
- Protección de la degradación del fármaco en pH ácido.
- Se pueden formular fármacos con estrecho índice terapéutico para mantener las concentraciones plasmáticas adecuadas

b) Desventajas

- Existen problemas asociados a la manipulación incorrecta de las FFLM, como fraccionar, masticar.
- Interacciones farmacológicas con los alimentos.
- Mayor costo de diseño.
- No se pueden formular fármacos con un tiempo de vida media ($t_{1/2}$) mayor a 10hrs.

3.4.1 Tabletas de Clorhidrato de Metformina de liberación Prolongada

De acuerdo con la USP 35, las tabletas de Clorhidrato de Metformina de Liberación Prolongada contienen no menos de 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad de Clorhidrato de Metformina.

En cuanto a la prueba de disolución para este tipo de formas farmacéuticas, existen varios perfiles según la USP, esto dependiendo de la dosis del principio activo de la forma farmacéutica, en la Tabla 6, se muestra las especificaciones de los porcentajes del principio activo disuelto para la matriz desarrollada en el presente trabajo.

Tabla 6. Porcentaje de HCl-Met disuelto de acuerdo a las especificaciones de la USP 35 para tabletas de liberación modificada de HCL-Met de 500mg.

Tiempo (hr)	Cantidad disuelta, tableta de 500mg
1	20% - 40%
3	45% - 65%
10	No menos de 85%

3.5 SISTEMAS MATRICIALES HIDROFÍLICOS

Para lograr efecto prolongado de un principio activo o fármaco, se debe modular su liberación desde la forma farmacéutica. Una forma de modulación es a través de sistemas matriciales, estos pueden ser considerados actualmente como una de las formas más fáciles y menos costosas de controlar la liberación de los principios activos, dentro de ellas se incluyen las matrices hidrofílicas³⁵.

Las matrices hidrofílicas son obtenidas por la compresión de una mezcla que contiene un principio activo relativamente soluble y un polímero no digerible que actúa como un agente gelificante.

Cuando estas formulaciones entran en contacto con un medio acuoso se produce una rápida hidratación de las macromoléculas situadas en la interfaz sólido-líquido, seguida de la formación de un lecho viscoso tal como se observa en la figura 4³⁶, a medida que el agua va penetrando en el sistema con una velocidad que dependen gran medida de la naturaleza del polímero, la capa de gel experimenta una expansión progresiva que externamente se manifiesta en un incremento de su espesor. Al mismo tiempo, la parte exterior ya completamente hidratada se va dispersando en un proceso de erosión que lleva consigo la posibilidad de que el proceso de penetración de agua se prolongue hasta la total dispersión del sistema.

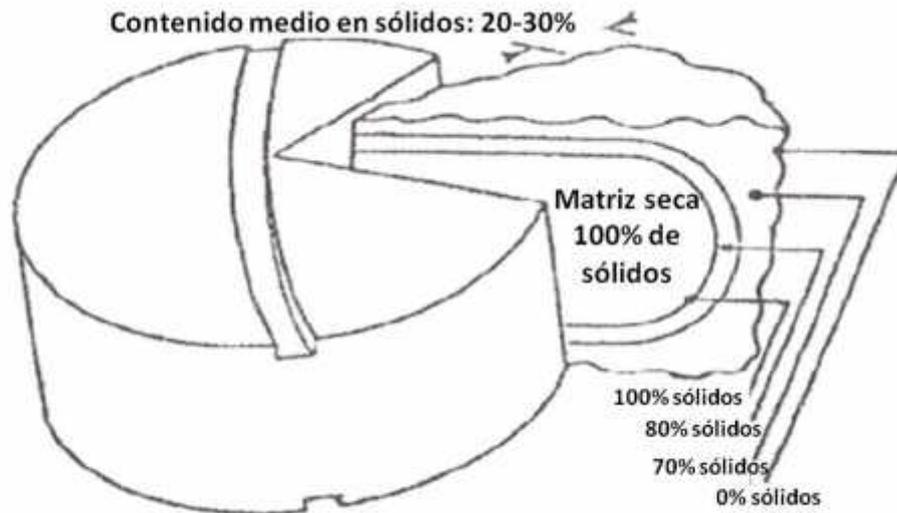


Figura 4. Representación esquemática del proceso de hidratación de un comprimido de matriz hidrofílica.

La liberación del principio activo a partir de un sistema matricial hidrofílico puede producirse por dos procesos simultáneos, como se ilustra en la figura 5, estos son:

- Erosión o desgaste de las capas más externas y de menor consistencia del gel.
- Disolución del principio activo en el medio líquido y difusión a través del gel barrera, una vez que éste se ha formado.

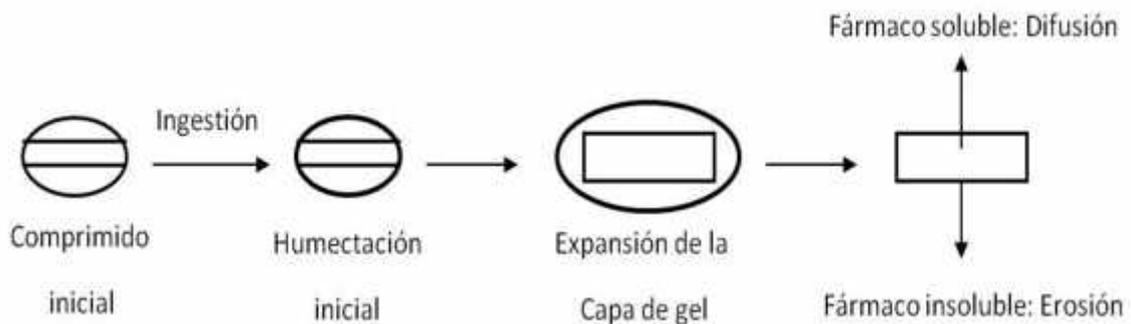


Figura 5. Liberación de un principio activo a partir de una matriz hidrofílica³⁶.

El predominio de uno u otro mecanismo está directamente relacionado con la hidrosolubilidad del principio activo. Si ésta es reducida, las posibilidades de liberación por difusión será prácticamente nula y la liberación se producirá casi exclusivamente por erosión superficial. En cambio, si el principio activo es moderado o marcadamente hidrosoluble, el mecanismo implicado en su liberación será principalmente difusión; en este último caso, pueden distinguirse tres etapas en el proceso global de liberación:

- En la fase inicial el agua disuelve el principio activo que se encuentra en la superficie, lo que provoca su liberación inmediata. El agua penetra en la matriz a través de los poros y se produce la gelificación del polímero. En esta primera etapa la velocidad de penetración del líquido depende de la porosidad del sistema y la capa de gel no constituye necesariamente una capa de gel continua, especialmente cuando las partículas son relativamente grandes.
- En la segunda etapa, también llamada estacionaria, que abarca del 60 al 70% del proceso, el frente de agua penetra de forma continua en el sistema, al tiempo que se produce la expansión de la capa de gel. Durante la misma, la liberación del principio activo está controlada por el proceso de difusión.
- El período final o de agotamiento comienza cuando el frente ha alcanzado el centro del sistema y la concentración del principio activo ha caído por debajo de su coeficiente de solubilidad.

A partir de las etapas descritas anteriormente se aceptan tres mecanismos como los más importantes involucrados en el control de la velocidad de liberación del principio activo desde las matrices hidrofílicas, estos son: la difusión, el hinchamiento y la erosión (figura 6).

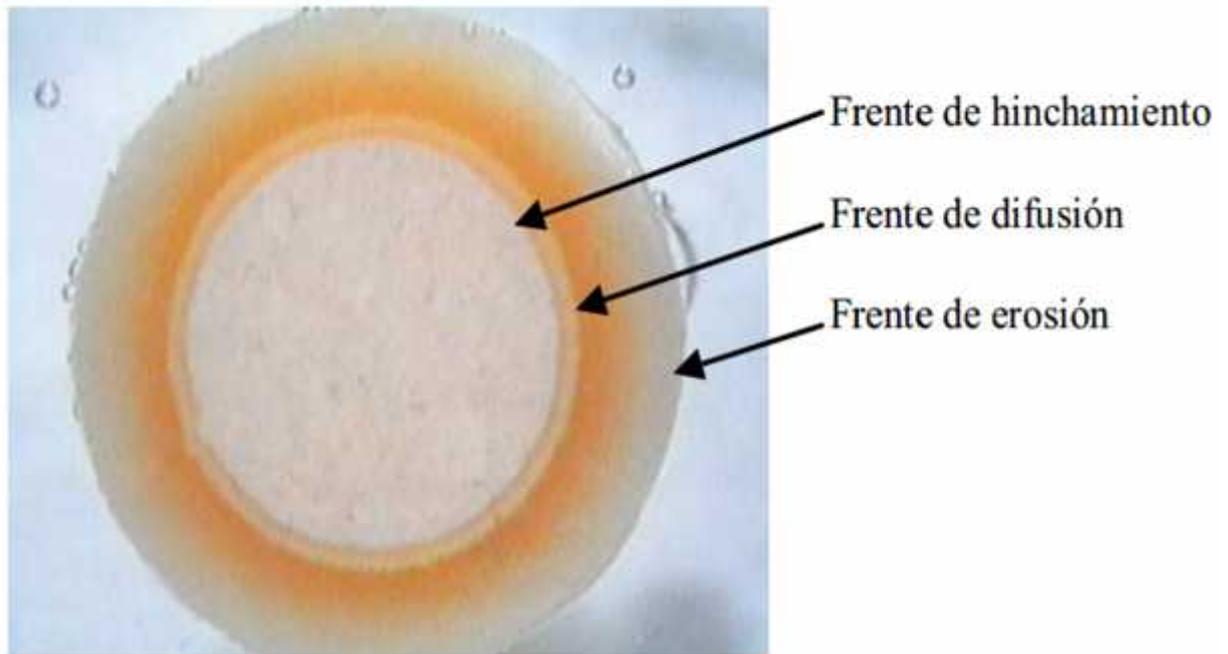


Figura 6. Fotografía de una matriz de HPMC después de la entrada del medio de disolución³⁷.

Existen distintos polímeros que pueden ser utilizados en la elaboración de matrices hidrofílicas, los cuales se encuentran descritos en la Tabla 7.

Tabla 7. Principales polímeros utilizados en la fabricación de matrices hidrofílicas³⁵.

TIPO DE POLÍMERO	COMENTARIOS	EJEMPLOS
Naturales	Son productos de origen vegetal.	Agar-agar, alginatos.
Semisintéticos	Transformados mediante procesos físicos o de semisíntesis.	Citosanos, almidones modificados.
Éteres de celulosa	Este grupo de derivados semisintéticos de la celulosa es el que se ha encontrado mayor aplicación en el campo de las matrices hidrofílicas. Se obtiene sustituyendo algunos de los átomos de hidrógeno de los grupos hidróxilo de la celulosa, de las unidades de glucosa, por grupo metilo, hidróxietilo, hidropropilo o carboximetilo.	Hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa.
Del ácido acrílico	Constituyen actualmente unos polímeros con variedades que difieren en peso molecular y en su capacidad viscosante.	Integrados en el grupo de los carboner y comercializados comúnmente bajo el nombre de Carbopol.

3.5.1 Hidroxipropilmetilcelulosa

Uno de los polímeros mayormente utilizados para la fabricación de matrices hidrofílicas es la hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), es un éter de la celulosa con grupos metilo e hidroxipropilo (figura 7). Esta es definida como una celulosa parcialmente O-metilada y O-(2-hidroxipropilada)³⁸.

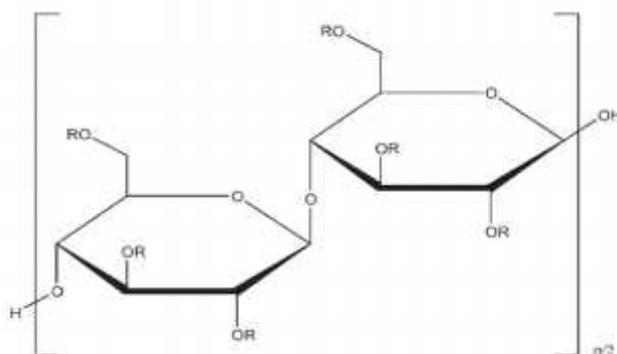


Figura 7. Estructura de la HPMC; donde R representa un átomo de hidrogeno, un sustituyente $-CH_3$ o $-CH_3CH(OH)CH_2$

La HPMC se presenta como polvos o gránulos blancos, blanco amarillentos o blanco grisáceos, con carácter higroscópico. La cantidad de agua absorbida depende del contenido inicial de humedad, de la temperatura y de la humedad relativa del aire circundante.

Algunas de sus propiedades fisicoquímicas aparecen descritas en la tabla 8.

Tabla 8. Propiedades fisicoquímicas de la Hidroxipropilmetil celulosa³⁹.

PROPIEDADES		RESULTADO
pH (solución acuosa 2% m/m)		5.0 – 8
Cenizas		Menor a 1.5
Solubilidad	Insoluble	Cloroformo, etanol, éter, agua caliente, acetona y tolueno
	Soluble	Agua fría, mezclas hidroalcohólicas y diclorometano
Temperatura de transición vítrea		170-180°C
Temperatura de carbonización		225-230°C
Temperatura de ignición		360°C
Densidad aparente		0.341g/cm ³
Densidad compactada		0.557g/cm ³
Densidad real		1.326g/cm ³

Los grados o tipos de HPMC dependen de la relación y distribución de los grupos funcionales presentes en la molécula, de tal manera que dependiendo del contenido en grupos metoxi (-OCH₃) (MeO), contenido en grupos hidroxipropoxi (-OCH₂CH (OH) CH₃) (HPO) que estén unidos a la molécula de glucosa y peso molecular total, pueden diferenciarse grados de HPMC con propiedades y comportamiento distintos⁴⁰.

Una característica que se tiene en cuenta en los polímeros utilizados para la fabricación de matrices hidrofílicas, es la temperatura de transición vítrea (T_g), ésta es de particular interés ya que por debajo de la temperatura de transición vítrea, la movilidad de las macromoléculas es muy baja. El polímero está en su

estado vítreo y presenta una velocidad de difusión muy baja. En contraste, por encima de la temperatura de transición vítrea, la movilidad de las cadenas del polímero se ve notablemente incrementada, pues el polímero se encuentra en un estado parecido al de la goma (estado gomoso), conduciendo así a una velocidad mucho mayor de transferencia de masa y agua⁴¹.

3.6 HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA, METHOCEL® K4M, K15M Y K100M

Actualmente la compañía “Dow Chemical” posee una marca registrada bajo el nombre de Methocel®, para la línea de HPMC.

Dada la gran variedad de HPMC que se diferencia según su viscosidad, se crearon denominaciones comerciales que usan una nomenclatura específica, que utiliza una letra inicial, que puede ser la E, F, K, J, para identificar el grado de HPMC, esto dependiendo de la relación y distribución de los grupos funcionales presentes, seguida de un número que se corresponde a la viscosidad en milipascales por segundo (mPa·s), medida una solución acuosa de 2% a 20°C.

Al designar la viscosidad, la letra "C" o "M" se utiliza con frecuencia para representar un multiplicador de 100 y 1000 respectivamente.

En algunos casos, se añaden al final dos letras para indicar el uso preferente del producto o alguna característica de interés, como por ejemplo:

- LV (productos con baja viscosidad, Low Viscosity).
- CR (empleo en liberación controlada, Control Release).

- LH (productos con bajo contenido en grupos hidroxipropil, Low Hydroxypropyl groups).
- EP (productos que cumplen con los requisitos de la Farmacopea Europea).
- JP (productos que cumplen con los requisitos de la Farmacopea Japonesa).

Los HPMC utilizados en el presente estudio fueron los siguientes: Methocel® K4M, Methocel® K15M, Methocel® K100M, esto indica que la viscosidad aparente de una solución acuosa al 2% a 20°C es de 4,000 mPa·s, 15,000 mPa·s y 100,000 mPa·s respectivamente.

En la Figura 8 se muestra la estructura química de la HPMC, Methocel® de tipo E, F y K.

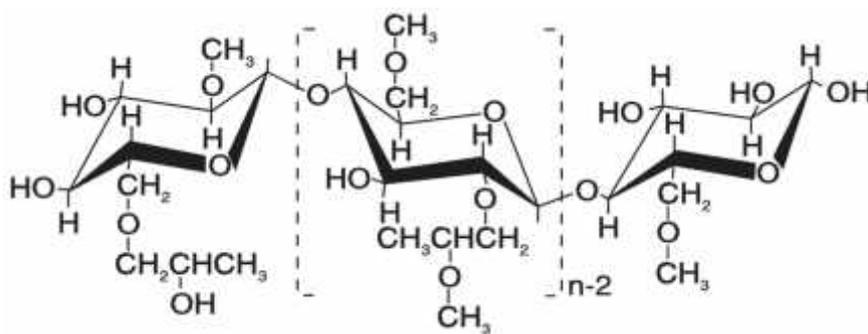


Figura 8. Estructura Química de Methocel® de tipo E, F y K.⁴²

Algunas de las propiedades de los HPMC utilizados en este estudio se describen en la tabla 9 y en la figura 9 se ilustran los distintos tipos de HPMC según la concentración (%) de grupos MeO y HPO.

Tabla 9. Propiedades de productos Methocel®

Methocel®	K100 LV	K4M	K15M	K100M	E4M
% MeO	19-24	19-24	19-24	19-24	28-30
% HPO	7-12	7-12	7-12	7-12	7-12
Viscosidad aparente (2%, 20°C en cP)	80-120	3,000- 5,600	11,250- 21,000	80,000- 120,000	3,000- 5,600
Viscosidad aparente (2%, 20°C en mPa·s)	78-117	2,308- 3,755	6,138- 9,030	16,922- 19,267	2,308- 3,755
pH, 1% en agua	5.5-8.0	5.5-8.0	5.5-8.0	5.5-8.0	5.5-8.0

En la USP se distinguen cuatro tipos de HPMC, clasificados según su contenido relativo de $-OCH_3$ y de $-OCH_2CH(OH)CH_3$ y son: HPMC 1828, HPMC 2208, HPMC 2906 y HPMC 2910. Los primeros dos números indican el contenido aproximado de grupos metoxi (MeO), mientras que los últimos dos números indican el porcentaje de grupos hidropoxi (HPO), calculados sobre sustancia seca.

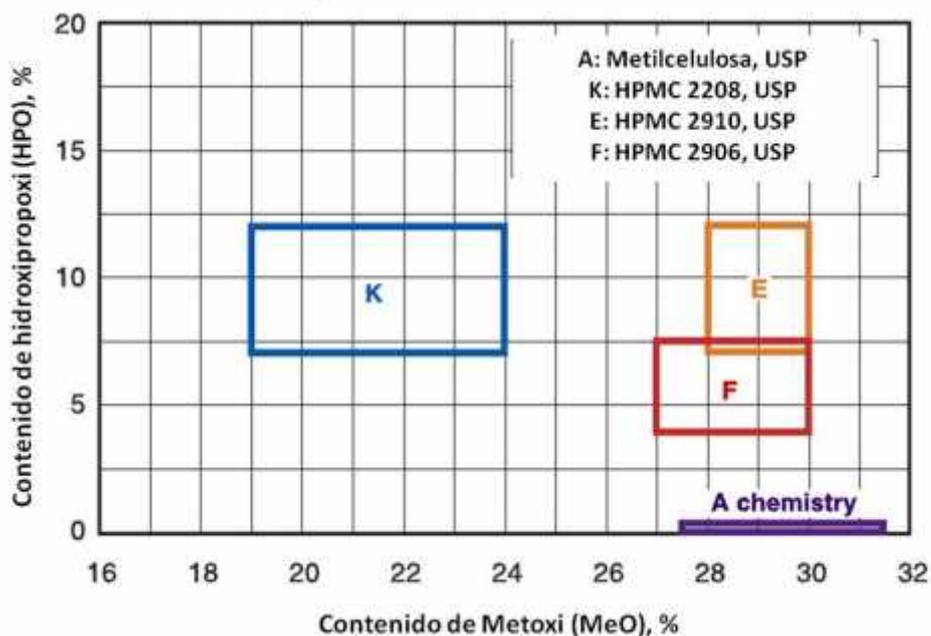


Figura 9. Niveles de sustitución de productos Methocel®⁴².

Como se ha mencionado anteriormente, la HPMC es uno de los polímeros más utilizados en la fabricación de formas farmacéuticas de liberación modificada, esto es gracias a diversas propiedades como, su elevada capacidad de gelificación e hinchamiento, es de fácil compresión, y tiene la capacidad de albergar una gran cantidad de principio activo⁴³, además de ser considerado por la FDA como un excipiente generalmente reconocido como seguro, GRAS (Generally recognized as safe)⁴⁴.

3.7 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANÁLITICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE METFORMINA.

Un método analítico es la descripción de la secuencia de actividades, recursos materiales y parámetros que se deben cumplir, para llevar a cabo el análisis de un componente específico de una muestra, también llamado analito⁴⁵.

Diversas normas tanto nacionales como internacionales, remarcan la necesidad de asegurar que los laboratorios tengan métodos de análisis que aseguren su capacidad para proporcionar datos de calidad, es por eso que se debe contar con métodos analíticos validados.

Existen distintas formas de definir validación, en la NOM-059-SSA1-2013, se define como: “la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas”⁴⁶.

Siendo más específicos, la validación de métodos analíticos puede ser definida como el establecimiento de la evidencia documental de que un procedimiento analítico conducirá, con un alto grado de seguridad, a la obtención de resultados precisos y exactos, dentro de las especificaciones y los atributos de calidad previamente establecidos⁴⁷.

Por otro lado la USP define a la validación como el proceso por el cual se establece, mediante estudios de laboratorio, que las características de

desempeño del método cumplen con los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas.

La ICH menciona que el objetivo principal de la validación de un procedimiento analítico, es demostrar que es apto para el propósito indicado ⁴⁸.

Finalmente, cualquier definición de validación se justifica por los siguientes aspectos:

- Moral y ética
- Aseguramiento de calidad
- Economía
- Regulatoria

El Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, clasifica los métodos analíticos en función de:

- Estado regulatorio
- Aplicación
- Naturaleza de la respuesta analítica
- Propósito analítico.

Esta clasificación se utiliza para establecer los parámetros de desempeño en la validación del método analítico.

Según la OMS, en general los métodos empleados pueden ser clasificados en forma amplia de la siguiente manera⁴⁹:

- Clase A: Pruebas destinadas a establecer identidad, ya sea de sustancias farmacéuticas a granel o de un ingrediente en particular en una forma farmacéutica acabada.
- Clase B: Métodos destinados a detectar y cuantificar impurezas en una sustancia farmacéutica a granel o en una forma farmacéutica acabada.
- Clase C: Métodos empleados para determinar cuantitativamente la concentración de una sustancia farmacéutica a granel o de un ingrediente principal en una forma farmacéutica acabada.
- Clase D: Métodos empleados para evaluar las características de las formas farmacéuticas acabadas, tales como perfiles de disolución y uniformidad de contenido.

Mientras que la OMS clasifica los métodos analíticos mediante letras, A, B, C y D, la USP los clasifica como categoría I, II, III y IV respectivamente.

Por otra parte, la NOM-177-SSA1-2013⁵⁰ define los perfiles de disolución, a la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

A continuación se incluyen las definiciones de los parámetros analíticos a realizar, obtenidas de la NOM-177-SSA1-2013⁵⁰

3.7.1 Validación Del Sistema

3.7.1.1 Linealidad del Sistema

La linealidad del sistema, que tiene como finalidad demostrar que los datos obtenidos son directamente proporcionales a la concentración del compuesto de interés en dicha mezcla, dentro de un rango determinado.

3.7.1.2 Precisión del Sistema.

Es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, para ellos se calcula el Factor de respuesta.

3.7.1.3 Estabilidad de la muestra.

Determina las condiciones de temperatura y tiempo entre otros, en las que el compuesto permanezca estable.

3.7.2 Validación del Método

3.7.2.1 Linealidad del Método

Linealidad del método resulta más específica, ya que asegura la capacidad de cuantificar el analito sin importar la proporción en la que este se encuentre en la mezcla, esta garantiza que existe una relación lineal entre la concentración real y la estimada en un rango de concentraciones.

3.7.2.2 Precisión

Esta se determina como repetibilidad y reproducibilidad.

La repetibilidad evalúa el grado de concordancia entre determinaciones independientes, cuando el ensayo es realizado bajo las mismas condiciones de análisis, (día, analista, laboratorio, equipos, etc).

Con los datos de exactitud del método, calcular el coeficiente de variación del porcentaje cuantificado.

La Reproducibilidad es la concordancia entre determinaciones independientes bajo diferentes condiciones de análisis.

3.7.2.3 Exactitud

La exactitud es el grado de concordancia entre el resultado obtenido en una medición y el valor de referencia. Con los datos de concentración cuantificada, obtenidos en la linealidad del método, determinar el valor de la Desviación Estándar Absoluta (DEA).

3.7.2.4 Especificidad

En cuanto a la especificidad, esta es la Capacidad del ensayo para identificar o medir el analito en una muestra en presencia de otros componentes previsible en el producto (impurezas, productos de degradación, otros componentes de la formulación), es decir, obtener una respuesta debida únicamente al analito, para esto se analizan placebos del producto.

3.7.3 Importancia de la validación en la Industria Farmacéutica.

Dentro de la industria farmacéutica, la validación de métodos analíticos como en general, es de suma importancia, ya tiene un papel importante en la aceptación o rechazo de lotes producidos de un medicamento, para posterior liberación al mercado, esto asegura que todo producto farmacéutico contiene el o los principios activos correctamente dosificados y en las concentraciones, así como los excipientes que faciliten su administración sin disminuir la efectividad del principio activo o afectar al paciente.

3. MATERIAS PRIMAS, INSTRUMENTOS Y EQUIPOS

4.1 MATERIAS PRIMAS

Las materias primas utilizadas en el proceso de fabricación de las tabletas de Clorhidrato de Metformina, fueron las siguientes:

- Clorhidrato de Metformina
Proveedor: Nutrer
Lote: B-0921105
- Estearato de Magnesio
Proveedor: Química Barsa S. de R.L.
Lote: 190697
- Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel ® K4M)
Proveedor: Vivapharm
Lote: 896109
- Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel ®K15M)
Proveedor: Vivapharm
Lote: 933/11
- Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel ® K100M)
Proveedor: Demacsa
Lote: 824108
- Polivinilpirrolidona K30
Proveedor: BASF
Lote: 653567PTO

- Povidona K90
Proveedor: HELM de México
Lote: 110628
- Talco
Proveedor: Química Barsa S. de R.L.
Lote: 90367-M01

4.2 EQUIPOS

Los equipos utilizados en el proceso de fabricación fueron los siguientes:

- Determinador de densidad Compactada Erweka SVM22
No. De Serie: 107152125C
- Disolutor Vankel I
Modelo: DF-EQ002
Recirculador I
Modelo: DF-EQ001
- Disolutor Vankel II
Modelo: DF-EQ004
Recirculador II
Modelo: DF-EQ003
- Flujometro E-018
No. De Serie: 43657
- Friagilizador TEMSA
Modelo: JTR-04
No. De Serie: 346

- Horno Blue M/SW-17TA (0-200°C)
No. De Serie: 3628
- Horno J.M. ORTIZ
No. De Serie: 774
- Mezclador Planetario Hobart C-100
No. De Serie: 11287205
- Molino de Cuchillas IKA
No. De Serie: 2242097
- Motor Erweka AR 400
No. De Serie: 3040370
Mezclador de Cubo
- Termobalanza Determinador de Humedad OHAUS MB 200
No. De Serie: 1666
- Tableteadora Excéntrica Killian GmbH
No. De Serie: 705030
Punzones No.12

4.3 INSTRUMENTOS

Los instrumentos utilizados en el proceso de fabricación fueron los siguientes:

- Espectrofotómetro Shimadzu Uvmini-1240
No. de Serie: DF-IN010
- Potenciómetro ION 510 Series
No. De Serie: 43657

- Durometro Schleuniger 2E/106
No. De Serie: 7410
- Balanza Digital Sartorius PB310P
No. De Serie: 50311435

4. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

5.1 FABRICACIÓN DE LAS MATRICES

5.1.1 Granulación Vía Húmeda de Clorhidrato de Metformina

Para llevar a cabo el desarrollo de las formulaciones, dado que el Clorhidrato de Metformina (HCL-Met) no es un fármaco que presente buena reología, se optó por una granulación vía húmeda para su fabricación.

Inicialmente se molió el principio activo en un molino de cuchillas IKA, ya que se presentaba en forma de grandes aglomerados.

Se utilizó PVP K30 al 3% para formar la solución aglutinante, únicamente el HCL-Met fue granulado. Se pesaron ambos polvos y el HCL-Met fue humectado homogéneamente con la solución aglutinante dentro de un mezclador planetario Hobart. La masa húmeda fue tamizada por malla #16 y posteriormente secada en un horno a 60° por aproximadamente 45 minutos, se utilizó un Horno Blue (0-200°C) para lotes pequeños (200 gramos), mientras que para lotes mas grandes (600 gramos) se utilizó un Horno J.M. ORTIZ.

Se determinó la humedad residual en una termobalanza (determinador de Humedad OHAUS MB 200) hasta obtener valores entre 2 y 5%. La masa seca fue tamizada nuevamente por malla #16.

El granulado obtenido se utilizó para la fabricación de una formulación inicial (F0) con HPMC K100M al 20%, para evaluar una concentración preliminar del polímero a utilizar.

Posteriormente se partió de igual manera del granulado de HCL-Met, para las 3 formulaciones siguientes (F1, F2 y F3), las cuales contienen HPMC K4M, HPMC K15M y HPMC K100M al 25% respectivamente, ya que se decidió aumentar la concentración de HPMC.

Tres lotes adicionales fueron fabricados posteriormente (F4, F5 y F6), con la misma concentración de HPMC pero partiendo de un granulado que utilizó PVP K90 como solución aglutinante al 3%, el procedimiento utilizado para la granulación fue el mismo que se describió anteriormente.

5.1.2 Obtención de las Mezclas

El contenido de HCL-Met por tableta es de 500mg. Una vez teniendo en cuenta la concentración de cada uno de los excipientes, se pesaron los polvos en una balanza digital Sartorius, para obtener una mezcla total de 200 gramos por lote.

Una vez pesados los demás excipientes (HPMC, talco y estearato de magnesio), se tamizaron por malla #20 principalmente para evitar segregación de polvos, ya que estos excipientes ya tienen un tamaño de partícula definido.

El tiempo de mezclado de HCL-Met con el HPMC fue de 5 minutos en un mezclador de cubo montado en un motor Erweka previamente fijado a 25rpm, posteriormente, se adicionó el talco y el estearato de magnesio, durante 2 minutos para lubricar el granel.

La formulación para cada uno de los lotes utilizando PVP K30 como aglutinante se describe en la tabla 10, mientras que aquellos lotes fabricados con PVP K90 como aglutinante se encuentran en la tabla 11.

Tabla 10. Componentes de la formulación F0, F1, F2 y F3 utilizando PVP K30 como aglutinante

COMPONENTE	CONCENTRACIÓN (mg/tab), (%)			
	F0	F1	F2	F3
HCL-Met	500mg	500mg (70%)	500mg (70%)	500mg (70%)
PVP K30	19.5mg (3%)	21.4 (3%)	21.4 (3%)	21.4 (3%)
HPMC K4M	-	178.5 (25%)	-	-
HPMC K15M	-	-	178.5 (25%)	-
HPMC K100M	130mg (20%)	-	-	178.5 (25%)
Talco	6.5 (1%)	7.1 (1%)	7.1 (1%)	7.1 (1%)
Estearato de Magnesio	6.5 (1%)	7.1 (1%)	7.1 (1%)	7.1 (1%)
Total (100%)	650mg	714.1mg	714.1mg	714.1mg

Tabla 11. Componentes de la formulación F4, F5 y F6, utilizando PVP K90 como aglutinante.

COMPONENTE	CONCENTRACIÓN (mg/tab), (%)		
	F4	F5	F6
HCL-Met	500mg (70%)	500mg (70%)	500mg (70%)
PVP K90	21.4 (3%)	21.4 (3%)	21.4 (3%)
HPMC K4M	178.5 (25%)	-	-
HPMC K15M	-	178.5 (25%)	-
HPMC K100M	-	-	178.5 (25%)
Talco	7.1 (1%)	7.1 (1%)	7.1 (1%)
Estearato de Magnesio	7.1 (1%)	7.1 (1%)	7.1 (1%)
Total (100%)	714.1mg	714.1mg	714.1mg

5.1.3 Caracterización de las mezclas

Una vez obtenidas las mezclas se les determinó el ángulo de reposo utilizando la técnica del cilindro, velocidad de flujo en un Flujómetro E-018, se determinó tanto la densidad aparente como densidad compactada en un determinador de densidad Compactada Erweka SVM22 y posteriormente se calculó el Índice de Hausser y el % de compresibilidad.

5.1.4 Fabricación de Tabletas por compresión de las mezclas.

Se utilizó una Tableteadora monopunzónica Killian GmbH con punzones cóncavos de 12mm de diámetro. Se ajustó la resistencia a la ruptura evaluada en un durómetro Schleuniger.

El peso promedio según las distintas formulaciones descritas anteriormente (tabla 10 y 11), fue ajustado utilizando una balanza digital Sartorius.

5.1.5 Caracterización física de las Tabletas.

Para cada una de las formulaciones (F0 a F6), se utilizaron 20 tabletas para llevar a cabo la caracterización física.

Las pruebas no destructivas fueron las primeras en realizarse, (peso promedio, dimensiones) y posteriormente las pruebas destructivas, Resistencia a la ruptura y Friabilidad.

Se pesaron las tabletas en una balanza digital Sartorius, para determinar el peso promedio, a continuación se determinó tanto el diámetro como la altura de las tabletas utilizando un vernier. Posteriormente se realizó la prueba de

resistencia a la ruptura a 10 tabletas en un Durómetro Schleuniger y por último la prueba de friabilidad siguiendo el método <1216> de la USP 34 y se calculó el porcentaje de friabilidad, el cual no debe ser mayor a 1.0%.

Para todas las pruebas anteriores exceptuando la prueba de friabilidad se obtuvo el promedio de las determinaciones, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

5.2 CARACTERIZACIÓN FISICOQUÍMICA

5.2.1 Valoración de las Tabletas de Clorhidrato de Metformina.

La prueba de valoración se realizó utilizando 20 tabletas de cada uno de los lotes y se trituraron hasta pulverización en un mortero, se pesó el equivalente a 100mg de HCL-Met y se colocó en un matraz volumétrico de 100mL, se adicionó aproximadamente 80mL de agua destilada y se mantuvo en agitación constante y vigorosa durante 10 minutos. Posteriormente se sometió a un baño de ultrasonido durante 10 minutos, una vez disueltos todos los excipientes se llevó a volumen esta solución de identificó como solución 1 (S1).

La solución 1 (S1), se filtró y se desecharon los primeros 20mL, una vez filtrada S1 se tomaron 5mL con una pipeta volumétrica y se paso a un matraz volumétrico -de 100mL y se llevó a volumen con agua destilada (S2).

De la solución 2 se tomaron 5mL que se colocaron en un matraz volumétrico de 50mL y se llevó a volumen con agua destilada, por último se leyeron las muestras a una longitud de onda de 232nm en un Espectrofotómetro Shimadzu Uvmini-1240, se calculó los miligramos de principio activo por tableta (mg/tab) y posteriormente el porcentaje de principio activo en cada una de ellas (%) extrapolando las absorbancias obtenidas a una curva de calibración realizada previamente. Esta prueba se realizó por duplicado para cada uno de los lotes.

5.3 ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN

5.3.1 Preparación del medio de disolución

El medio de solución se preparó según la USP 35, esta es una solución amortiguadora de fosfatos pH=6.8.

Se pesaron 6.8g de fosfatos monobásico de potasio y se transfirieron a un matraz volumétrico de 1000mL el cual se llevó a volumen con agua destilada y se ajustó el pH hasta pH= 6.8 ± 0.1 con una solución de NaOH 1.0N utilizando un medidor de pH Potenciómetro ION 510 Series.

5.3.2 Perfil de Disolución

Los perfiles de disolución se realizaron según la monografía de Clorhidrato de Metformina para tabletas de liberación prolonga descrita en la USP 35 como Prueba 1.

Se evaluaron 6 tabletas por lote, utilizando como medio de disolución 900mL de una solución amortiguadora de fosfatos a pH 6.8 a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Se utilizó un Disolutor Vankel acoplado a un recirculador de agua para mantener la temperatura constante durante toda la prueba de disolución.

Se montó el aparato II (paletas) y se ajustó a una velocidad de 100rpm por 10 horas, el tiempo en el cual se inició la prueba de disolución no fue la misma para cada una de las tabletas evaluadas, se dejó un intervalo de 30 segundos entre cada una de ellas para realizar una toma de muestra más precisa y disminuir los errores del método analítico. Durante el tiempo evaluado se tomaron alícuotas de 5mL a cada hora sin reposición de medio, esto último se

consideró dentro del análisis de los datos para calcular la concentración de HCL-Met durante todo el perfil de disolución.

La toma de muestras se realizó con jeringas de 5mL con filtros de teflón para evitar el paso de partículas no disueltas, cada una de las muestras se colocó en un tubo de ensayo previamente rotulado con el vaso y la hora de toma de muestra correspondiente.

5.3.3 Cuantificación de Clorhidrato de Metformina liberado.

La cuantificación de HCL-Met liberado a los distintos tiempos de muestreo fue por espectrofotometría UV.

Se realizaron las pruebas necesarias para determinar las diluciones con las cuales se obtendrían absorbancias que estuvieran dentro de la curva de calibración y mantuvieran una linealidad, llegando a una dilución de 1mL de muestra en un matraz volumétrico de 100mL con el medio de disolución (solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8), sin embargo se comparó la absorbancia con muestras diluidas con agua, sin encontrar cambios significativos en ella (Anexo 1), motivo por el cual se realizaron las diluciones de dicha forma, así mismo las curvas de calibración empleadas para cada uno de los lotes analizados se realizaron con agua destilada así como la validación del método analítico.

El equipo utilizado para la cuantificación de principio activo tanto en las muestras como en las curvas de calibración fue un Espectrofotómetro Shimadzu Uvmini-1240 en modo UV a una longitud de onda de 232nm. Las lecturas se realizaron en celdas de cuarzo de 1cm, utilizando agua destilada como blanco.

Las concentraciones de HCL-Met liberado fueron calculadas a partir de las curvas de calibración realizadas. Estas concentraciones fueron graficadas para obtener las curvas de los perfiles de disolución a diferentes tiempos de muestreo.

5.4 LINEALIDAD DEL MÉTODO PARA LAS FORMULACIONES F4, F5 Y F6

Para llevar a cabo la linealidad del método para cada una de las formulaciones, se siguió el siguiente procedimiento, según la NOM-177-SSA1-2013⁵⁰.

Se determinó el peso promedio de 10 tabletas para cada formulación (F4 F5 y F6). Se pesó el equivalente a 30mg de HCl-Met, se colocaron en un matraz volumétrico de 100mL y se añadió 75mL de agua, se sometió a un baño de ultrasonido durante 10min y posteriormente se llevó a volumen, esta solución fue identificada como Solución Stock 1 (SS1).

Se realizó una filtración con una jeringa y un muestreador acoplado a un filtro de teflón, desechando los primeros 10mL filtrados, se tomó una alícuota de 10mL filtrada y se colocó en un matraz volumétrico de 100mL llevando a volumen con agua destilada, esta solución se identificó como solución Stock 2 (SS2), de esta solución se realizaron las diluciones como se muestran en la tabla 12 por triplicado. Se leyeron las absorbancias de cada punto de la curva a una longitud de onda de 232nm, se calculó la ordenada al origen (b), la pendiente (m), el coeficiente de correlación (r^2) y el Error relativo debido a la regresión (EER).

Tabla 12. Elaboración de curvas patrón para la validación del método para la cuantificación de HCl-Met.

ALÍCUOTA DE LA SOLUCIÓN SS2 (30µg/mL)	VOLUMEN FINAL	CONCENTRACIÓN (µg/mL)
2mL	25mL	2.4
3mL	25mL	3.6
4mL	25mL	4.8
5mL	25mL	6.0
6mL	25mL	7.2

5.5 VALIDACIÓN DEL METODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE CLORHIDRATO DE METFORMINA EN TABLETAS UTILIZANDO HPMC K4M

La validación del método analítico para la cuantificación de HCl-Met se realizó según la Norma Oficial Mexicana, NOM-177-SSA1-2013⁴⁹ así como los criterios de aceptación mencionados en dicha norma fueron considerados para el estudio, se utilizó la formulación conteniendo HPMC K4M, ya que como se mostrará posteriormente, dicha formulación presenta un mejor perfil de disolución de acuerdo con lo establecido por la USP 35 para este tipo de tabletas.

5.5.1 Validación del Sistema

5.5.1.1 Linealidad del sistema.

Se utilizó Clorhidrato de Metformina Lote: B-0921105 como sustancia de referencia.

Se pesaron 30mg de HCL-Met los cuales se pasaron a un matraz volumétrico de 100mL, se disolvieron y llevaron a volumen con agua destilada, (solución stock 1, SS1).

Se tomó una alícuota de 10mL de SS1 y se pasó a un matraz volumétrico de 100mL, esta sería la solución stock 2 (SS2) conteniendo una solución de concentración de 30 µg/mL de HCl-Met.

De esta última solución (SS2) se tomaron alícuotas de, 2.0mL, 3.0mL, 4.0mL, 5.0mL y 6.0mL para llevarlas a matraces volumétricos de 25mL, por triplicado para obtener 3 curvas distintas. Las diluciones anteriores se encuentran en un intervalo de concentraciones de 2.4 a 7.2µg/mL, que representan un intervalo entre 50, 75, 100, 125 y 150% aproximadamente, de la cantidad declarada en la formulación de HCL-Met, tomando en cuenta la dilución que se realiza el cuantificar el principio activo.

Se calculó el Coeficiente de correlación y el Error relativo debido a la regresión a partir de la siguiente formula.

$$\text{Error relativo debido a la regresión \%} = \frac{S_{y_x}}{y}$$

$$S_{y_x} = \frac{\sum y^2 - (\text{pendiente} * \sum yx) - (\text{ordenada} * \sum y)}{n-2}$$

Donde:

$S_{y/x}$: desviación estándar de la regresión

y: Promedio de la respuesta

x: concentración

y: respuesta

n-2: grados de libertad

Criterios de aceptación:

Deben de prepararse al menos dos curvas con 5 puntos de concentración, sin incluir el punto cero. El coeficiente de correlación debe ser mayor o igual que 0.99 y el Error relativo debido a la regresión (EER) no es mayor que 2%.

5.5.1.2 Precisión del Sistema

Con los datos de linealidad del sistema se calculó el factor de respuesta, la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación del factor de respuesta.

Criterios de Aceptación:

El coeficiente de variación del factor de respuesta es menor o igual al 2%.

5.5.2 Validación del método

5.5.2.1 Linealidad del método.

La linealidad del método para la formulación F4, utilizando HPMC K4M al 25% y PVP K90, se describe en el punto 5.4 (LINEALIDAD DEL MÉTODO PARA LAS FORMULACIONES F4, F5 Y F6).

Criterios de Aceptación:

El método debe demostrar una linealidad con al menos 5 puntos de concentración por duplicado, sin incluir el punto cero, a partir de 10 unidades que representen el peso promedio.

Determinar el Coeficiente de correlación el cual debe ser mayor o igual que 0.99. Calcular el Error relativo debido a la regresión (EER), este no mayor que el 3%.

5.5.2.2 Exactitud

Utilizando los datos de linealidad del método, se interpolan los valores de absorbancia en la ecuación de la recta de regresión obtenida de cada una de las 3 curvas patrón realizadas, así mismo se calculó el valor de la concentración experimental en cada punto.

Se termina la Desviación Estándar Absoluta (DEA), mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ DEA} = \frac{\text{concentración nominal} - \text{concentración experimental}}{\text{concentración nominal}} \cdot 100$$

Criterio de Aceptación:

El valor de la Desviación Estándar Absoluta (DEA) debe ser menor al 3%.

5.5.2.3 Precisión

La precisión del método está representada como repetibilidad y reproducibilidad.

5.5.2.3.1 Repetibilidad

Con los datos obtenidos de la linealidad del método, se calculó el Coeficiente de variación de las concentraciones experimentales.

Criterio de aceptación:

El coeficiente de variación del porcentaje cuantificado debe ser menor o igual al 3%.

5.5.2.3.2 Reproducibilidad

Se prepararon 3 curvas patrón según la Tabla 12, en días diferentes, para determinar la variación de las respuestas obtenidas en diferentes días y se calculó la concentración experimental de las seis curvas y se determinó el coeficiente de variación a cada nivel de concentración.

Criterios de Aceptación:

El método es reproducible, si el coeficiente de variación es menor o igual al 3%

5.5.2.4 Estabilidad

Se determinó la estabilidad de la muestra en una solución Stock de 300µg/mL (SS1), durante 48hrs almacenada a 25°C

A partir de la Solución Stock, se tomó una alícuota de 10mL que se llevó a un matraz volumétrico de 100mL y se llevó a volumen (SS2), a partir de esta solución, se realizaron las diluciones según la tabla 16, en distintos días. Por último se determinó el coeficiente de variación de las curvas obtenidas en distintos días.

Criterios de aceptación:

La diferencia absoluta del promedio del porcentaje cuantificado en el análisis inicial y final debe ser menor o igual a 3%.

5.5.2.5 Especificidad

Se realizó una mezcla placebo de la formulación F4, el HCL-Met no fue incluido en las mezclas, la PVP se mezcló con los demás excipientes en la misma proporción en la que se utiliza en la granulación vía húmeda. Los tiempos de

mezclado y los equipos utilizados fueron los mismos que se describen anteriormente.

Una vez obtenida la mezcla placebo, se pesó lo equivalente a 100 mg de HCl-Met (aprox. 40mg de excipientes), y se llevó a un matraz volumétrico de 100mL, se agregó 75mL agua destilada y se mantuvo en agitación constante, posteriormente se llevó a volumen, esta solución fue filtrada y se desecharon los primeros 20mL, se tomó una alícuota de 5mL de la solución filtrada y se llevó a un matraz volumétrico de 100mL (S1) aforando con agua destilada. Se realizó una última dilución tomando 5mL de la solución 1 (S1), y se llevó a un matraz volumétrico de 50mL, el cual se llevó a volumen con agua destilada. Esta solución se leyó en un Espectrofotómetro Shimadzu Uvmini-1240 y se realizó un barrido desde 200nm hasta 500nm, para asegurar que los excipientes utilizados en la formulación no interfieran en la cuantificación de HCl-Met en las pruebas de disolución y valoración.

5. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

6.1 DETERMINACIÓN DEL PORCENTAJE DE HUMEDAD.

En la tabla 13 se muestran los porcentajes de humedad obtenidos para los distintos granulados de HCl-Met fabricados.

Tabla 13. Porcentaje de humedad para los distintos granulados obtenidos (%).

GRANULADO	FORMULACIÓN	% DE HUMEDAD
Clorhidrato de Metformina	F0	1.4
	F1	1.2
	F2	
	F3	
	F4	3.1
	F5	3.5
	F6	3.1

El porcentaje de humedad posterior al secado de un granulado, es de suma importancia para la fabricación de tabletas, ya que si al final del secado existiese un exceso de humedad podría provocar la rotura de los comprimidos o adhesión al punzón. En cambio, si el secado es excesivo, los comprimidos tendrán poca dureza y serán friables⁵¹.

Si bien no existe un porcentaje de humedad ideal, datos reportados en la literatura muestran que el porcentaje de humedad debe encontrarse entre 1 y 2%⁵², aunque recientemente ya se ha mencionado que un porcentaje de humedad mayor a 1% y menor a 5%²⁷ es adecuado para obtener buenas propiedades.

En las formulaciones iniciales se decidió realizar un secado del granulado hasta obtener un porcentaje de humedad mayor a 1%, posteriormente se aumentó el porcentaje de humedad dados los problemas de compresión que se tenían, como se explicará posteriormente.

6.2 GRANULOMETRÍA DE LAS MEZCLAS

Es importante determinar las propiedades que tienen los polvos y/o mezclas de polvos para predecir como se comportarán durante el proceso de compresión.

Si el polvo posee malas propiedades granulométricas, se pueden presentar problemas de variación de peso, lo que conllevaría a una mala dosificación, y por lo tanto de efectividad terapéutica.

Es por eso, que en la tabla 14 se muestran los resultados de la granulometría realizada a cada formulación, así como al principio activo granulado y sin granular.

Los resultados de densidad aparente y densidad compactada no se incluyen en la tabla, dado que el índice de compresibilidad se ha propuesto como una medida indirecta de estos. Además del tamaño y la forma, la superficie y el contenido de humedad, son factores que pueden afectar el índice de compresibilidad obtenido⁵³.

La granulometría del principio activo sin granular no fue determinada puesto que el HCl-Met al tener mala fluidez, queda compactado en el flujómetro sin poder determinarse la velocidad de flujo, de igual forma la densidad aparente y compactada no fueron determinados ya que existen espacio vacíos en la probeta aún cuando ésta fue sometida a un proceso de compactación utilizando determinador de densidad compactada, todo esto únicamente

demonstró la necesidad de mejorar sus propiedades de flujo mediante una granulación, de lo contrario, llevaría a problemas de dosificación, se obtendría una alta variación de peso al igual que de contenido, sin poder asegurar la eficacia del principio activo, motivo por el cual actualmente existen coprocesados de HCl-Met para compresión directa, los cuales se basan en la interacción de dos o más materiales a nivel de partículas con el objetivo de lograr un sinergismo en la funcionalidad.

Tabla 14. Resultados de la granulometría para cada formulación y el principio activo;
No Determinado (ND).

	ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD (%)	ÍNDICE DE HAUSNER	VELOCIDAD DE FLUJO (g/seg)	ÁNGULO DE REPOSO	TIPO DE FLUJO
HCL-Met sin granular	ND	ND	ND	ND	ND
HCl-Met granulado	14.5	1.14	7.7	38.2	Bueno
F1	17.0	1.21	10.1	51.8	Adecuado
F2	17.7	1.22	11.0	50.5	Adecuado
F3	19.4	1.24	9.9	51.8	Adecuado
F4	17.1	1.21	7.9	41.2	Adecuado
F5	19.7	1.25	7.9	39.8	Adecuado
F6	20.0	1.25	8.1	40.5	Adecuado

De igual manera, se realizó la granulometría al principio activo después de haber sido sometido a un proceso de Granulación vía húmeda, esto, para determinar la influencia de los excipientes sobre las propiedades de flujo del principio activo.

Aún cuando los resultados obtenidos para el ángulo de reposo indican propiedades de flujo desde Adecuado hasta Pobre en las distintas formulaciones, el índice de compresibilidad y el Índice de Hausner, muestra propiedades adecuadas, por lo cual se utilizan estos datos para determinar el tipo de flujo y se continuó con dichas formulaciones.

Como se sabe el ángulo de reposo no es una propiedad intrínseca del polvo, es decir, varía en función de la metodología utilizada, debe considerarse la base sobre la que cae el polvo y el impacto de éste ya que puede distorsionar el pico del cono. El método del cilindro es considerado dentro de los métodos dinámicos para determinación del ángulo de reposo, Dury and Ristow (1998) observaron que el ángulo de reposo aumenta en aproximadamente 5° en un método dinámico con respecto a uno estático,⁵⁴ tomando en cuenta lo anterior el ángulo de reposo disminuiría al ser determinado con un método estático y se encontraría dentro de un rango desde Adecuado hasta Aceptable.

Como se muestra en la tabla 14, el principio activo (HCl-Met), presenta un flujo “Bueno” después de su granulación, ya que ésta es una de las principales ventajas de la granulación vía húmeda. Posteriormente, con la adición de los distintos excipientes, el flujo de las mezclas pasa de ser “Bueno” a “Adecuado”, esto se le atribuye al uso de la HPMC, excipiente en mayor proporción (25%), dadas las características del polímero, al ser este un polvo más fino que el granulado y tener una forma irregular modifica el flujo de las mezclas.

6.3 DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE HPMC.

Se evaluó el perfil de disolución de una formulación inicial para obtener los datos de la concentración de HPMC (%), con la cual se obtuviera un perfil de disolución de liberación prolongada.

En el gráfico 1 se puede observar que una concentración de HPMC K100M al 20% resulta inadecuada para este tipo de formas farmacéuticas, considerando las especificaciones de la USP 35 para este tipo de formas farmacéuticas descritas en la Tabla 6, ya que en la primera hora se libera casi el 50% del principio activo y después de 5 horas se obtiene casi el 100% de principio activo liberado.

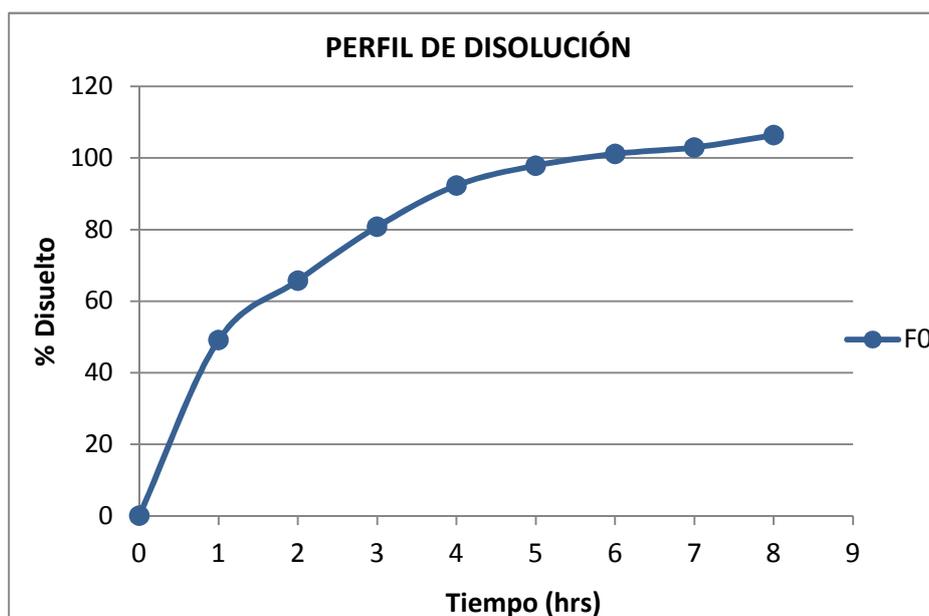


Gráfico 1. Perfil de disolución de F0, conteniendo 20% de HPMC K100M.

Al ser el 20% de HPMC una concentración baja para obtener un perfil adecuado, se decidió aumentar un 5% hasta obtener una concentración de 25% de HPMC, esto dando como resultado un aumento en el peso promedio de las tabletas, de 650 mg (con 20% de HPMC), hasta 714 mg aproximadamente (con 25% de HPMC).

En el gráfico 2 se puede observar una clara disminución en la velocidad de liberación del principio activo, comparando con la formulación F0 con 20% de HPMC K100M. De este modo, con un 25% de polímero, se obtiene una reducción de aproximadamente 20% del porcentaje disuelto durante casi todo el perfil de disolución, hasta aproximadamente las 6 horas evaluadas, posteriormente la diferencia disminuye.

La disminución en la velocidad de liberación del principio activo se le atribuye al aumento en la concentración de HPMC, dado que al existir mayor concentración de polímero inmerso en la matriz, la difusión del principio activo desde el interior de la matriz hasta el exterior será más lento.

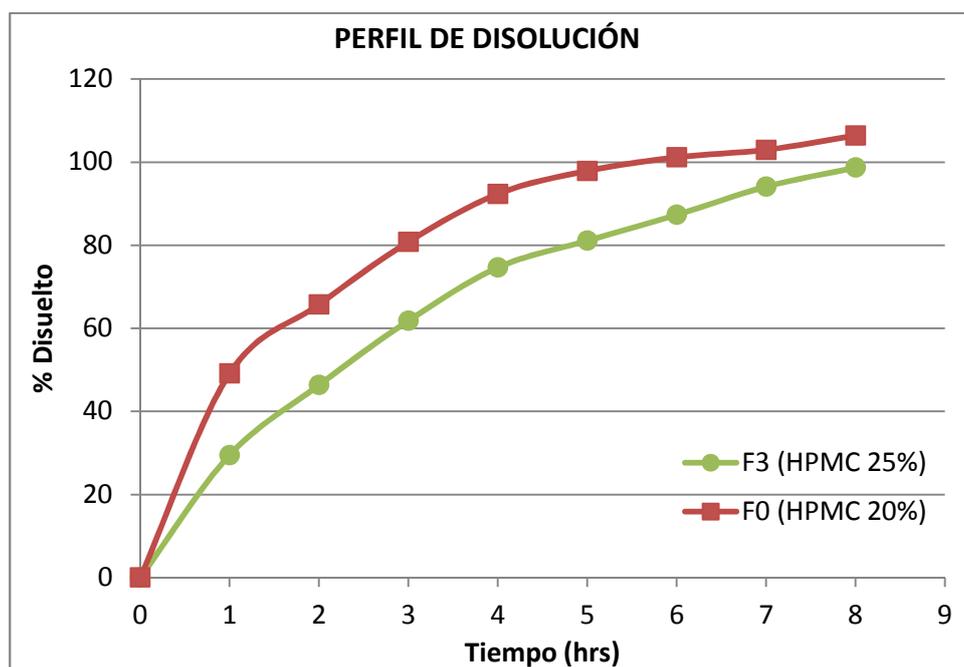


Gráfico 2. Comparación de Perfiles de disolución utilizando

HPMC K100M al 20 y al 25%

Una vez determinada la concentración adecuada de HPMC se comprimieron los 3 lotes iniciales utilizando PVP K30 como aglutinante (F1-F3) y se evaluó físicamente las tabletas obtenidas.

6.4 EVALUACIÓN FÍSICA DE LAS TABLETAS.

La tabla 15, muestra los resultados de las pruebas físicas realizadas a las tabletas fabricadas con PVP K30 como aglutinante en la granulación vía húmeda.

Se pretendía que la dureza en todos los lotes fuera similar para que esta no fuera una variable dentro del estudio, pero en la Formulación 1 (F1), conteniendo HPMC K4M se obtuvo una dureza inferior a los demás, las tabletas no obtenían durezas superiores a 9.0KP, cabe mencionar que para esta formulación el proceso de compresión fue complicado. Para F2 y F3 la dureza es similar y se lograron valores de 10.0Kp y 10.1Kp respectivamente.

En cuanto a la prueba de friabilidad, en ninguno de los casos se cumple con ella, se obtienen porcentajes mayores a las especificaciones, siendo esto posiblemente atribuible al aumento en peso que existe en las formulaciones F1, F2 y F3 en comparación con F0.

Tabla 15. Resultados de las pruebas físicas realizadas a las tabletas utilizando PVP-K30 como aglutinante.

	DIMENSIONES								
	PESO PROMEDIO		DUREZA		ALTURA		DIÁMETRO		FRIABILIDAD
	\bar{x} (g)	DE	\bar{x} (Kp)	DE	\bar{x} (cm)	DE	\bar{x} (cm)	DE	
F0	0.663	0.009	9.8	0.4	0.604	0.020	1.206	0.015	0.94
F1	0.721	0.003	8.6	0.5	0.627	0.004	1.208	0.002	No cumple
F2	0.709	0.003	10.0	0.7	0.613	0.005	1.207	0.001	No cumple
F3	0.706	0.005	10.1	0.5	0.610	0.005	1.206	0.001	No cumple

Para disminuir los problemas de friabilidad obtenidos, se realizaron modificaciones en la formulación, se cambió el aglutinante de PVP K30 a PVP K90, ya que estudios han demostrado que el uso de aglutinantes de mayor peso molecular favorece las fuerzas de cohesión entre los gránulos⁴, mejorando la friabilidad y aumentando la resistencia a la ruptura de las tabletas. En la tabla 16 se muestran los resultados de las pruebas físicas para los lotes F4, F5 y F6, en los cuales se utilizó PVP K90 como aglutinante a la misma concentración (3%).

Para todos los casos en comparación con las formulaciones anteriores, se logró estandarizar los parámetros evaluados, para evitar que lleguen a ser una variable dentro del estudio, como son el peso promedio y la dureza, para ambos casos se muestran valores similares para cada lote.

Se puede observar que cuando se utiliza un aglutinante de mayor peso molecular (PVP K90), la dureza aumenta considerablemente hasta obtener valores superiores a 10.0KP, cosa que no se lograba obtener en formulaciones utilizando PVP K30, además de que se eliminan los problemas de friabilidad, para cada una de las formulaciones el porcentaje de friabilidad es menor a 1%.

Además de la influencia del aglutinante, una friabilidad mayor se encontró en la formulación utilizando HPMC K4M (F4) y una menor cuando se utiliza HPMC K100M (F6), considerando de igual manera que el HPMC K100M es un polímero de mayor viscosidad y peso molecular en comparación con el HPMC K4M o HPMC K15M, se confirma que un incremento en el peso molecular tanto en el aglutinante como en el polímero, es útil para disminuir problemas de friabilidad.

Tabla 16. Resultados de las pruebas físicas realizadas a las Tabletas utilizando PVP K90 como aglutinante.

	PESO PROMEDIO		DUREZA		DIMENSIONES				FRIABILIDAD (%)
	\bar{x} (g)	DE	\bar{x} (Kp)	DE	ALTURA		DIÁMETRO		
					\bar{x} (cm)	DE	\bar{x} (cm)	DE	
F4	0.706	0.006	12.1	0.9	0.606	0.007	1.201	0.004	0.73
F5	0.702	0.006	11.8	0.8	0.600	0.006	1.194	0.004	0.56
F6	0.702	0.005	12.1	1.0	0.606	0.006	1.206	0.001	0.36

Por último, en la figura 10, se observa el proceso que sufre el Clorhidrato de Metformina desde la materia prima inicial hasta el producto final.

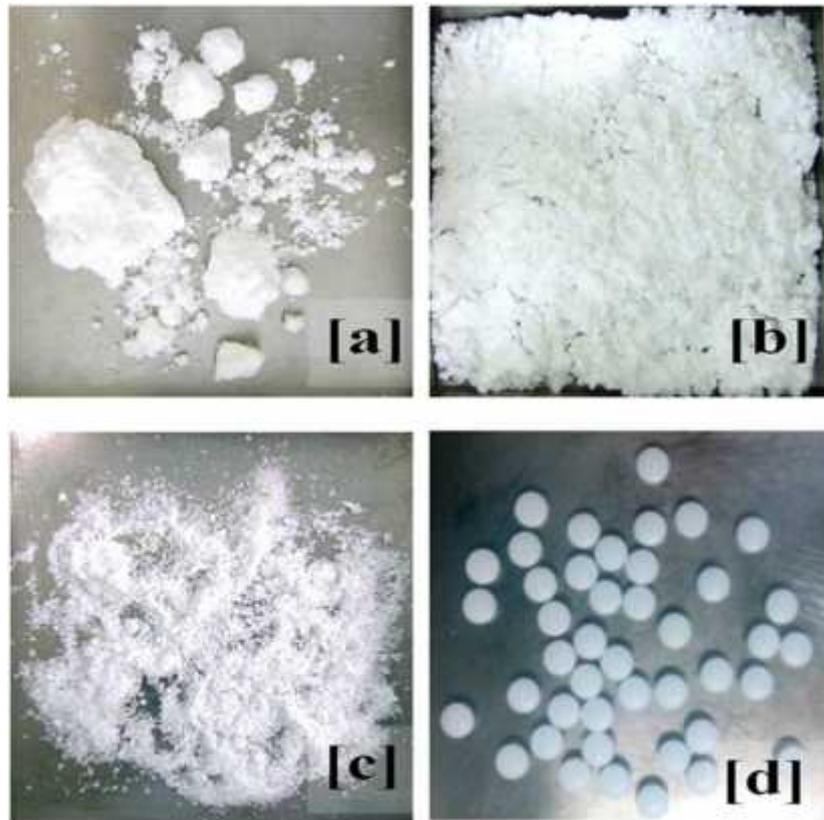


Figura 10. Clorhidrato de Metformina. [a] Materia prima inicial, [b] HCl-Met molida, [c] Granulado, [d] Tabletas.

6.5 CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA (VALORACIÓN)

Los resultados de la prueba de valoración que se muestran en la Tabla 17, indican que todos los lotes contienen un porcentaje de HCl-Met mayor al 100%, pero únicamente F1 se encuentra fuera de especificación (90.0-100.0%), con un 112.2% de principio activo, esto se atribuye a que dicho lote presenta un peso promedio superior a los demás lotes evaluados.

Si bien el HCl-Met no es un fármaco de índice terapéutico estrecho, es importante tener en cuenta estos datos de valoración para estandarizar el peso promedio, ya que a nivel industrial todos los parámetros deben estar dentro de especificación.

Tabla 17. Resultados de la valoración de cada uno de los lotes.

	F1	F2	F3	F4	F5	F6
mg/tab	560.9	512.5	527.0	542.7	533.9	538.3
% de HCl-Met	112.2	102.5	105.4	108.2	106.8	107.7

6.6 ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN

6.6.1 Efecto de la viscosidad del HPMC sobre la liberación

Los perfiles de disolución de F4, F5 y F6, conteniendo PVP K90 como aglutinante, fueron evaluados y los resultados se muestran en el Gráfico 3. Los perfiles de disolución de formulaciones anteriores (F1-F3), no se muestran ya que existen variables que influyen en el estudio como son el peso promedio y la dureza, por lo cual no podría compararse el efecto del tipo de HPMC sobre la liberación del principio activo, además, dichas formulaciones al no cumplir con la prueba de friabilidad no podrían considerarse para su fabricación a nivel industrial. En cambio en F4, F5 y F6, cumpliendo con la prueba de friabilidad y con una dureza y peso promedio similar, la única variable de estudio es el tipo de HPMC utilizado en cada una de las formulaciones (HPMC K4M, K15M y K100M).

En el gráfico 3, se puede observar que la velocidad de liberación en las formulaciones es distinta, obteniendo una velocidad de liberación más rápida en F4 y una velocidad de liberación más lenta en F6, mientras que F5 se mantiene intermedio entre ambos, esto debido a que un polímero de mayor viscosidad impide que el principio activo difunda con rapidez.

Además, a medida que el agua va penetrando el sistema, la capa de gel aumenta disminuyendo la liberación del principio activo.

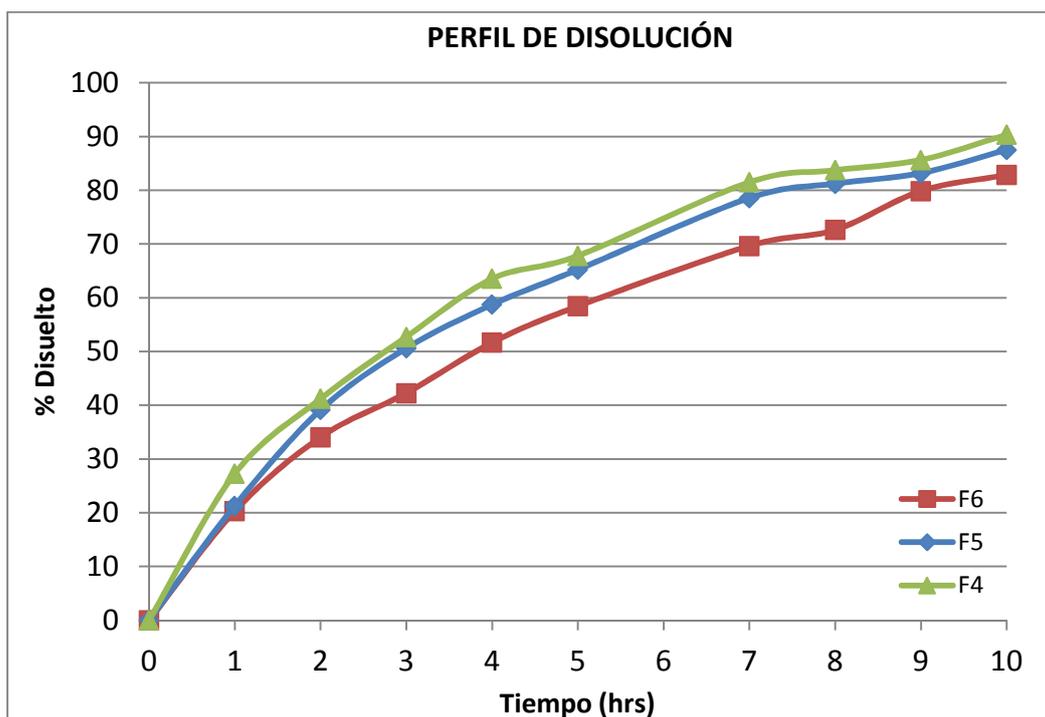


Gráfico 3. Perfil de disolución de F4, F5 y F6, utilizando PVP K90 como aglutinante.

Para todas las formulaciones, la liberación inicial del principio activo, es relativamente rápido, ya que en un inicio el principio activo que se encuentra en el exterior de la matriz es liberado, hasta que el agua comienza a penetrar el sistema para la formación de la capa de gel, momento en el cual la liberación estará limitada por el tipo de polímero utilizado, entre mayor es el tiempo de contacto con el medio, mayor formación de gel y por lo tanto el HCl-Met difunde de manera más lenta a la superficie externa. Además, podemos mencionar que el gradiente de concentraciones disminuye conforme el tiempo de muestreo aumenta, por lo tanto la velocidad con la que el fármaco llega a la superficie disminuye.

Comparando los tres perfiles de disoluciones de las distintas formulaciones evaluadas con los criterios de aceptación establecidos por la USP 35 para este tipo de tabletas de HCl-Met, podemos observar en la Tabla 18, que la formulación F6 no cumple con el criterio de aceptación a las 10hrs, ya que el porcentaje liberado es menor al establecido, en cuanto a F4 y F5, ambas cumplen con los criterios de aceptación, pero cabe mencionar que en F5 el porcentaje de principio activo liberado se encuentra muy cercano al límite de especificación en la primera hora, por lo cual la formulación que utiliza HPMC K4M (F4) resulta mejor que F5.

Tabla 18. Cantidad disuelta en las distintas formulaciones comparadas con los criterios de aceptación.

TIEMPO (hr)	CANTIDAD DISUELTA (%)			
	CRITERIOS ACEPTACIÓN USP 35, PRUEBA 1	F4 HPMC K4M	F5 HPMC K15M	F6 HPMC K100M
1	20% - 40	27.3	21.3	20.3
3	45% - 65	52.7	50.6	42.3
10	No menos de 85	90.3	87.5	82.9

6.7 LINEALIDAD DEL MÉTODO PARA LAS FORMULACIONES F4, F5 Y F6

Se demostró que el método es lineal para cada una de las formulaciones, obteniéndose un coeficiente de correlación (r^2) mayor a 0.99 para cada una de las curvas realizadas y con un Error relativo debido a la regresión no mayor al 3%, lo cual se describe en la Tabla 19.

Tabla 19. Linealidad del método para las formulaciones F4, F5 y F6.

Conc. (µg/mL)	ABSORBANCIAS								
	F4 (HPMC K4M)			F5 (HPMC K15M)			F6 (HPMC K100M)		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
2.4	0.213	0.210	0.216	0.208	0.200	0.205	0.215	0.207	0.209
3.6	0.317	0.315	0.324	0.315	0.318	0.311	0.316	0.312	0.308
4.8	0.421	0.434	0.430	0.420	0.413	0.410	0.419	0.413	0.407
6	0.545	0.536	0.540	0.528	0.511	0.512	0.512	0.511	0.514
7.2	0.651	0.652	0.663	0.639	0.593	0.600	0.609	0.615	0.621
m	0.0920	0.0921	0.0925	0.0887	0.0808	0.0818	0.0820	0.0846	0.0858
b	-0.0122	-0.0126	-0.0094	-0.0080	0.0154	0.0112	0.0206	0.0056	-0.0002
r ²	0.9990	0.9995	0.9991	0.9999	0.9963	0.9991	0.9997	0.9987	0.9991
EER (%)	0.866			2.164			1.356		

6.8 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE CLORHIDRATO DE METFORMINA EN TABLETAS UTILIZANDO HPMC K4M.

La validación del método analítico se realizó para la formulación F4, utilizando HPMC K4M al 25%, ya que como se describió anteriormente dicha formulación cumple con las especificaciones establecidas en la USP.

6.8.1 Validación del Sistema.

6.8.1.1 Linealidad y precisión del sistema.

En la tabla 20 se muestran los resultados de la validación del sistema, con los cuales se puede decir que se tiene un sistema lineal ya que se obtuvo un coeficiente de correlación lineal (r^2) mayor a 0.99 para cada una de las curvas realizadas y un error relativo debido a la regresión no mayor a 2%.

Tabla 20. Resultados de la Validación del sistema

Conc. ($\mu\text{g/mL}$)	ABSORBANCIA			FACTOR DE RESPUESTA			CV (%)
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
2.4	0.218	0.210	0.209	0.091	0.088	0.087	0.806
3.6	0.336	0.329	0.330	0.093	0.091	0.092	0.406
4.8	0.440	0.428	0.436	0.092	0.090	0.091	0.986
6	0.551	0.542	0.547	0.092	0.090	0.091	0.511
7.2	0.670	0.665	0.663	0.093	0.092	0.092	0.229

m	0.0933	0.0936	0.0937	Promedio	0.0910
b	-0.0046	-0.0144	-0.0130	CV	1.9903
r^2	0.9995	0.9988	0.9996		
ER	0.9754 %				

Además se calculó el factor de respuesta y su coeficiente de variación, para determinar la precisión del sistema. El sistema se considera preciso ya que el porcentaje de coeficiente de variación es menor a 2%

6.8.1.2 Estabilidad de la muestra

La tabla 21 muestra los resultados de la estabilidad de las muestras realizadas a 24 y 48 horas, en ninguno de los casos la diferencia absoluta es mayor a 3%, por lo cual se considera que la muestra es estable a 48hrs a una temperatura de 25°C.

Tabla 21. Estabilidad de la muestra

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	ABSORBANCIA			% Inicial	% Final	Diferencia %
	0 hrs	24 hrs	48 hrs			
2.4	0.209	0.208	0.198	100	97.13	2.871
3.6	0.285	0.286	0.279	100	99.12	0.877
4.8	0.37	0.368	0.361	100	98.51	1.486
6	0.451	0.454	0.445	100	99.67	0.333
7.2	0.544	0.542	0.538	100	99.26	0.735

6.8.2 Validación del método

6.8.2.1 Especificidad

El barrido realizado para determinar la especificidad del método analítico al método analítico en F4, se muestra en la Figura 11, donde se puede observar que ninguno de los excipientes absorbe a la longitud de onda en la cual se cuantifica el HCl-Met que es 232nm, demostrando con esto que el método analítico es específico y que los excipientes utilizados en la formulación no intervienen en la cuantificación, por que se puede estar seguros de que los valores de absorbancia obtenidos para las distintas pruebas, (disolución, valoración), corresponden únicamente a la concentración de principio activo en la muestra.

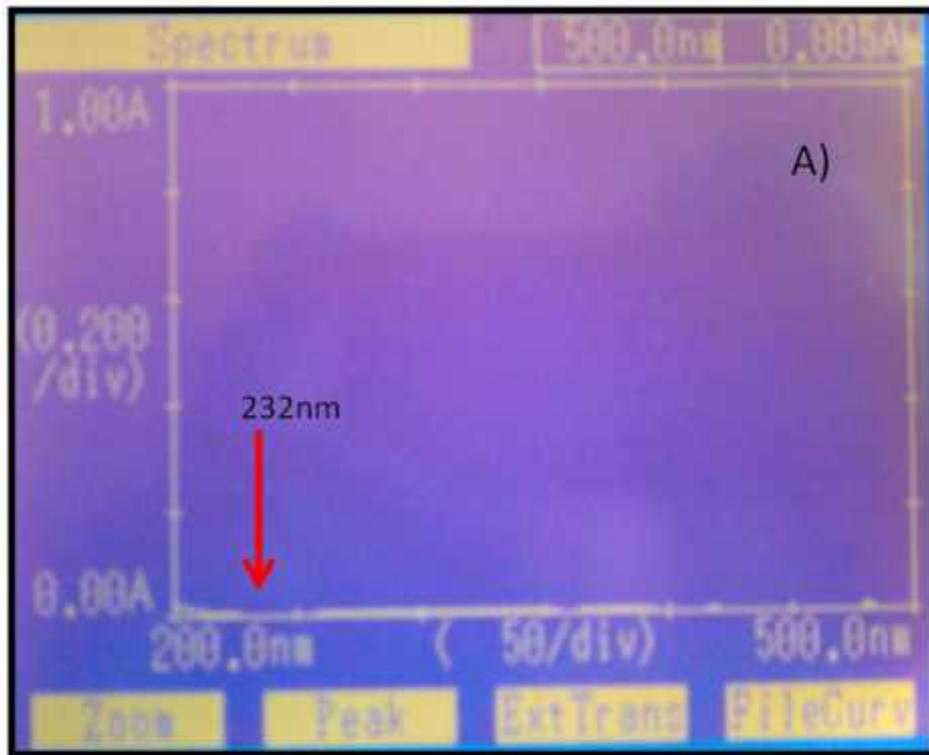


Figura 11. Placebo de F4 en un barrido desde 200.0 a 500.0nm

6.8.2.2 Linealidad del método.

En el punto 6.7 (Linealidad del método para formulaciones F4, F5 y F6), se demostró que el método es lineal obteniéndose un coeficiente de correlación (r^2) mayor a 0.99 y con un Error relativo debido a la regresión no mayor al 3%, para cada una de las curvas realizadas.

6.8.2.3 Exactitud

Los datos de la concentración cuantificada en la linealidad del método, poseen un valor de Desviación Estándar Absoluta menor al 3% en todos los niveles evaluados (Tabla 22), por lo que el método se considera exacto.

Tabla 22. Exactitud y repetibilidad de método

Concentración nominal ($\mu\text{g/mL}$)	Concentración Experimental ($\mu\text{g/mL}$)			DEA %	CV%
	Curva 1	Curva 2	Curva 3		
2.4	2.4478	2.4169	2.4368	1.4100	0.643
3.6	3.5783	3.5570	3.6043	0.5594	0.6621
4.8	4.7087	4.8491	4.7503	0.6386	1.5119
6	6.0565	5.9566	5.9395	0.2636	1.0566
7.2	7.2087	7.2161	7.2692	0.4350	0.4564

6.8.2.4 Precisión

La precisión se evaluó como repetibilidad y reproducibilidad, en la primera de ellas, obteniéndose un porcentaje de Coeficiente de variación (%CV) en la linealidad del método menor a 3% para cada uno de los niveles de concentración (tabla 22), y en cuanto a la reproducibilidad del método se obtuvo un %CV del valor de la concentración experimental de cada nivel de las 6 curvas patrón realizadas en diferentes días y el Coeficiente de variación global, también menor a 3% (tabla 23).

Tabla 23. Reproducibilidad del método

Concentración Nominal(µg/mL)	Concentración Experimental (µg/mL)						% CV
	Día 1			Día 2			
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
2.4	2.4478	2.4169	2.4368	2.4027	2.3883	2.3989	0.9578
3.6	3.5783	3.5570	3.6043	3.5034	3.6066	3.5027	1.3159
4.8	4.7087	4.8491	4.7503	4.9664	4.7995	4.9255	2.0699
6	6.0565	5.9566	5.9395	5.9463	6.0431	6.0293	0.8892
7.2	7.2087	7.2161	7.2692	7.1812	7.1726	7.1330	0.6414
						(%CV)	0.866

En la tabla 24, se muestran los resultados condensados de la validación del método analítico para la cuantificación de Clorhidrato de Metformina en la formulación F4, granulada con PVP K90 y comprimida con HPMC K4M al 25%.

Tabla 24. Resumen de los resultados de la validación del método analítico para la formulación F4 (PVP K90 E HPMC K4M al 25%)

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Linealidad del sistema	$r^2 > 0.99$	$r^2 = 0.9993$
	EER < 2.0%	EER = 0.975%
Precisión del Sistema	% CV del factor de respuesta < 2.0%	%CV = 1.9903
Estabilidad	Diferencia % 3.0%	Diferencia % 3.0% (0.735% a 2.871)
Linealidad del método	$r^2 > 0.99$	$r^2 = 0.9992$
Exactitud del método	DEA < 3.0%	DEA < 3.0% (0.2636 a 1.41)
Precisión del método	%CV < 3.0%	%CV < 3.0% (0.6414 a 1.3159)
Especificidad	Es específico para el analito	No se encuentran interferencias.

6. CONCLUSIONES

El Clorhidrato de Metformina presenta propiedades granulométricas que no son adecuadas para la compresión directa, por lo que al optar por una granulación vía húmeda, dichas propiedades mejoraron y se obtuvo un granulado que se considera “Bueno” para compresión.

Con el uso de HPMC de cualquier tipo, el flujo paso de ser Bueno a Adecuado, lo cual no afecta en gran medida el proceso de compresión.

El uso de aglutinantes de mayor peso molecular y mayor viscosidad, como es el caso de la PVP K90 en comparación con una PVP K30, mejoran la resistencia mecánica y aumentan la dureza del producto obtenido.

El proceso de fabricación de tabletas de Clorhidrato de Metformina es consistente lo que se refleja en los resultados de la valoración y otras pruebas.

El tipo de HPMC utilizado modifica la velocidad de liberación del principio activo. Se observó que a mayor viscosidad del HPMC (K100M), la liberación es mas lenta, caso contrario con una HPMC de menor viscosidad (K4M) con la cual la liberación de resulta más rápida.

Se desarrollaron dos formulaciones que cumplen con las especificaciones establecidas por la USP para este tipo de tabletas, F4 y F5, ambas fueron granuladas con PVP K90, la F4 contiene HPMC K4M al 25% y la F5 contiene

HPMC K15M al 25%, sin embargo, la formulación F4 presenta un mejor perfil de disolución de acuerdo a la USP 35.

Se llevo a cabo la validación del método analítico para la cuantificación del principio activo en la formulación F4 (utilizando HPMC K4M al 25% y PVP K90), para la cual, el método es lineal, preciso, exacto, robusto y específico, además de ser estables las muestras por 48 horas. Esta actividad es de suma importancia para demostrar que la cuantificación del analito no tiene interferencia de los excipientes o de otros factores.

7. BIBLIOGRAFÍA

¹ Velázquez Oscar, Lara Agustín, **“Uso de la Metformina en el síndrome metabólico”**, Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2002. Pp.3-6

² **Datos y cifras sobre la Diabetes**, Disponible en <http://www.who.int/diabetes/facts/es/>, Consultada 07 de Julio de 2013, OMS Organización Mundial de la Salud.

³ Aguilar-Salinas CA, Francisco J. Gómez Pérez, J. A. Rull. **“Limitaciones de los criterios de diagnóstico de la Diabetes tipo 2 y la intolerancia a la glucosa”**. Revista de Investigación Clínica 2000; 52: pp.177-184.

⁴ Block, L.C, Schmeling, L., Couto, A. **“Effect of binders on 500mg Metformin hydrochloride tablets produced by wet granulation”**, Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences, Volumen 30, No.2, 2009, pp. 145-146

⁵ **“Adherencia al tratamiento farmacológico en patologías crónicas”**, Información Farmacoterapéutica de la Comarca (INFAC), Volumen 19, No.1, 2011. pp.1

⁶ Pertuso S, Navarro G, **“Matrices hidrofílicas como agentes moduladores de la liberación de fármacos”**, Salud Militar, Vol.29, No.1, abril 2007, pp.1-2.

⁷ Colombo P, Bettini R, Santi P and Peppas NA. **“Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance”**. Pharmaceutical Science Technology Today, 3, 2000, pp.198-204.

⁸ Taravat Gafourian, Arezoo Safari, Khosro Adibkia, **“A Drug Release Study From Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) Matrices Using QSPR Modeling”**, Journal of Pharmaceutical Sciences, Volumen 96. No.12, December 2007, pp.3334-3335

- ⁹ American Diabetes Association, “**Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus**”, Diabetes Care, Volume 29, Supplement 1, January 2006, pp.43
- ¹⁰ Voet, Donal; “**Bioquímica**”, 3ª edición, editorial Médica Panamericana S.A, Buenos aires, Argentina. 2006. Pp.1108-1109.
- ¹¹ Sarah wild, Gojka Roglic, Anders Green, Richard Sicree, Hilary King, “**Global prevalence of Diabetes, Estimates for year 2000 and projections for 2030**”, Diabetes care, volume 27, number 5, May 2004, pp.1047-1049
- ¹² A. Scheen, N. Paquot, “**Metformin revisited: A critical review of the benefit–risk balance in at-risk patients with type 2 Diabetes**”, Diabetes and Metabolism, University of Liège, 4000 Liège, Belgium, February 2013, pp.2-3
- ¹³ Assan R, Heuclin C, Ganeval D et al: “**Metformin induced lactic acidosis in the presence of acute renal failure**”. Diabetología 1977; 13. pp. 211- 217.
- ¹⁴ Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, “**The Pharmacological Basis of therapeutics**”, 7th ed. MacMillan, New York, 1985, pp.1053-1055
- ¹⁵ “**Metformin Compound Summary**”, Bethesda, Maryland: United States National Library of Medicine, Disponible en <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=409> Consultado 28 de junio de 2013. NCBI, National Center of Biotechnology Information.
- ¹⁶ Mohd. Shafiq, Pathan Mohd Arifb, Mazhar Farooqui, “**Metformin hydrochloride: Density & Viscosity studies in mixed binary solvent in presence of additives**”, Scholars Research Library Archives of Applied Science Research, 2011, pp. 278

¹⁷ **A Metfomin hydrochloride preparation method**, disponible en NCBI, N consultado 29 de junio de 2013

¹⁸ **Metformin**, disponible en <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00331>, consultado 28 de junio de 2013, Genome Alberta & Genome Canada.

¹⁹ Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F., **“Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview”**, Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, France; University Paris Descartes, 2012. Pp.1-3

²⁰ M. Andrews, N. Soto, M. Arredondo, **“Effect of metformin on the expression of tumor necrosis factor- , Toll like receptors 2/4 and C reactive protein in obese type-2 diabetic patients”** Revista médica de Chile, Volumen 140, No.11, November 2012, pp.1-2

²¹ Tébar Masso F., Escobar Jiménez F., **“La Diabetes Mellitus en la práctica clínica”**, Médica Panamericana, Madrid, España, 2009, pp. 150-151

²² Pentikainen PJ. **“Bioavailability of metformin. Comparison of solution, rapidly dissolving tablet, and three sustained release products”** Clinical Pharmacology and Toxicology 1986; pp.213-220.

²³ **Metformina**, disponible en <http://www.ecured.cu/index.php/Metformina>, consultada 29 de junio de 2013, EcuRed, Enciclopedia Cubana en la Red.

²⁴ Pentikainen P.J, Neuvonen P.J., Penttila A. **“Pharmacokinetics of metformin after intravenous and oral administration in man.”** Eur. J. Clin. Pharmacol. 16: 195-202,1979.

²⁵ Remington Gennaro A. **“Farmacia”**, 20a Edición, Médica Panamericana, Uruguay, Montevideo, 2000; pp.1629

²⁶ Dilip M. Parikh, **“Theory of Granulation, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology”**, Marcel Dekker INC, New York, 1997, pp 7-13.

²⁷ Rajesh A., Yadav N. **“Pharmaceutical Processing – A Review on Wet Granulation Technology”**, International Journal of Pharmaceutical Frontier Research 65, April-June 2011; 1, pp.65-83

²⁸ **“Introduction to tableting by wet granulation”**, pp.6, disponible en www.dfepharma.com/en/downloads.aspx, consultada 03 de Julio 2013, DFE Pharma.

²⁹ Rosas Portugal J.G. **“Determinación del efecto antioxidante in vitro del Lepidium peruvianum Chacón (MACA) Arequipa 2003”**, Universidad católica de Santa María, Arequipa, Perú. pp.37-41

³⁰ Hubertus Foltmann, and Anisul Quadir, **“Polyvinylpyrrolidone (PVP) – One of the Most Widely Used Excipients in Pharmaceuticals: An Overview”**, Drug Delivery Technology, Volumen 8, No 6, June 2008, pp. 22-26.

³¹ **PVP polyvinylpyrrolidone**, disponible en <http://online1.ispcorp.com/Brochures/Performance%20Chemicals/PVP.pdf>, consultada el 30 de junio de 2013, Ashland.

³² Monografías de formas farmacéuticas. **“Formas Farmacéuticas”**. Real Farmacopea Española. 3ª edición, Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005. p. 645.

³³ Lastres García, JL. **“Nuevos sistemas orales de liberación modificada”**. Schironia 2002; pp.23-26

³⁴ **“Formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros”**
Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra, Volumen 13, Nº 1,
Febrero 2005 pp.3-4

³⁵ Edda Costa, Aquiles Arancibia & Jean-Marc aiache, **“Sistemas Matriciales”**,
Acta Farm. Bonaerense Volumen 23, No.2, 2004, pp. 259-260.

³⁶ Jose Luis Vila Jato, **“Formas farmacéuticas, capítulo 8: Nuevas formas farmacéuticas de administración de fármacos”**, Volumen II, Madrid, España. pp. 399

³⁷ Colombo P, Bettini R, Catellani PL, Santi P, Peppas NA. **“Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance”**. Pharm. Sci. Technol. Today 2000; 3: pp.198-204.

³⁸ **RFE 3ª Edición. Real Farmacopea Española.** 3ª Edición. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad. España, 2005.

³⁹ Raymond Rowe, Paul Sheskey, Marian Quinn, **“Hyromellose. En: Handbook of Pharmaceutical Excipients”**. 6ª Edición., American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, Londres,2009., pp. 326-327

⁴⁰ Siepmann, J. y Peppas, N.A. **“Modeling of drug release delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)”**. Adv. Drug Del. Rev., 48: 2001, pp.139-157.

⁴¹ Plinio A. Sandoval, Yolima Baena, Marcela Aragón, Jaiver E. Rosas, Luisa F. Ponce de León, **“Mecanismos generales de cesión de principios activos a partir de matrices monolíticas hidrofílicas preparadas con éteres de celulosa”**, Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm. Vol. 37 (2), 2008, pp.105-121

⁴² **Using METHOCEL Cellulose Ethers for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems** disponible en http://www.colorcon.com/literature/marketing/mr/Extended%20Release/METHOCEL/English/hydroph_matrix_broch.pdf, consultada 01 de Junio de 2013, Colorcon, Dow Chemical Company.

⁴³ Lee BJ, Ryu SG, Cui JH. **“Formulation and release characteristics of hydroxypropyl methylcellulose matrix tablet containing melatonin”**. Drug Dev. Ind. Pharm. 1999; 25: pp.493-501.

⁴⁴ **GRAS notification for Hydroxypropyl methycellulose**, disponible en http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/gras_notices/grn000213.pdf, Consultada 03 de Julio de 2013. FDA, Food and Drug Administration.

⁴⁵ **“Guía de Validación de métodos analíticos”**, Editada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C.

⁴⁶ Norma Oficial Mexicana **NOM-059-SSA1-2013**, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

⁴⁷ Aguirre Ortega L, Martín Pomar M, et al. **“Validación de métodos analíticos”**, Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria (AEFI), 2001 pp.23

⁴⁸ **Validation of analytical procedures**, <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/validation-of-analytical-procedures-text-and-methodology.html>, Consultada 04 de Julio de 2013. ICH, International Conference on Harmonisation.

⁴⁹ **Informe 35, Anexo 5, Validación de los procedimientos analíticos empleados en el examen de los materiales farmacéuticos**. Disponible en:

http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2008/2_Anexo_5_informe_32.pdf,

Consultado 04 de Julio de 2013

⁵⁰ Norma Oficial Mexicana **NOM-177-SSA1-2013**, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.

⁵¹ **“Desarrollo Farmacotécnico (II): Fase de Formulación y compatibilidad”**. Disponible en <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/1608/TOL82B.pdf;jsessionid=0656381F279FE63928826347A6238DCA.tdx2?sequence=2> Consultado 17 de Julio de 2013.

⁵² Himanshu.K.Solanki*, Tarashankar Basuri, Jalaram H.Thakkar, Chirag A. Patel, **“Recent advances in wet granulation technology”**, International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, Volume 5, Issue 3, December 2010; pp.48.

⁵³ USP 35 - NF 30: **“Farmacopea de los Estados Unidos de América”**, Formulario General, Volumen 3.

⁵⁴ Dury, C. M. and Ristow, G. H., **“Boundary effects on the angle of repose in rotating cylinders”**, Phy. Rev. E, 57 (4), 1998, pp.4491-4497.

ANEXO

1. Determinación de la distribución normal entre datos.

Se utilizó el Software Sigmaplot 12.5 para el siguiente análisis estadístico.

Data source: Data Solución Amortiguadora						
Normality Test (Shapiro-Wilk)			Passed (P = 0.120)			
Equal Variance Test: Passed (P = 0.999)						
Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM	
Buffer	5	0	0.399	0.158	0.0706	
Col 2	5	0	0.402	0.158	0.0707	
Col 3	5	0	0.397	0.157	0.0700	
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P	
Between Groups		20.00004890	0.0000245	0.000986	0.999	
Residual		120.298	0.0248			
Total		140.298				
 One Way Analysis of Variance						
Data source: Data Agua						
Normality Test (Shapiro-Wilk)			Passed (P = 0.118)			
Equal Variance Test: Passed (P = 0.995)						
Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM	
Agua	5	0	0.410	0.161	0.0719	
Col 5	5	0	0.409	0.164	0.0732	
Col 6	5	0	0.411	0.164	0.0733	
Source of Variation	DF	SS	MS	F	P	
Between Groups		20.000009730	0.0000487	0.000184	1.000	
Residual		120.318	0.0265			
Total	14	0.318				

Interpretación:

Se observa una distribución normal entre los datos de ambos grupos, es decir, aquellos analizados utilizando Agua destilada como aquellos analizados utilizando Solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.

2. Prueba t, comparación entre dos grupos.

Normality Test (Shapiro-Wilk) Passed (P = 0.396)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.958)

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Buffer	5	0	0.399	0.158	0.0706
Agua	5	0	0.410	0.161	0.0719

Difference -0.0106

95 percent two-tailed confidence interval for difference of means: -0.243 to 0.222

Two-tailed P-value = 0.919

The difference in the mean values of the two groups is not great enough to reject the possibility that the difference is due to random sampling variability. There is not a statistically significant difference between the input groups (P = 0.919).

“La diferencia en los valores medios de los dos grupos no es lo suficientemente grande como para rechazar la posibilidad de que la diferencia se debe a la variabilidad del muestreo aleatorio. **No hay una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de entrada (P = 0,919).**”