



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**EFFECTO DE LA SOLUBILIDAD DE DIFERENTES API's SOBRE LA
VELOCIDAD DE LIBERACIÓN A PARTIR DE SISTEMAS MATRICIALES
ELABORADOS CON RETALAC®**

TESIS

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

PRESENTA

ELIZABETH BLANCAS LOZANO



MÉXICO, CDMX

2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: EFREN HERNANDEZ BALTAZAR**

VOCAL: **Profesor: ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ**

SECRETARIO: **Profesor: VERÓNICA ZAMORA SALAZAR**

1er. SUPLENTE: **Profesor: ANDREA SAORI MAJLUF TREJO**

2° SUPLENTE: **Profesor: NORMA ANGELICA VILLANUEVA MARTINEZ**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, EDIFICIO A, PLANTA BAJA,
FACULTAD DE QUÍMICA, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ASESOR DEL TEMA:

M. EN C. ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ

SUSTENTANTE:

ELIZABETH BLANCAS LOZANO

DEDICATORIA

A mis papás Elizabeth y Alberto, por todo su amor, apoyo y confianza que me han brindado siempre. Por sus consejos, regaños, amistad, sacrificios y esfuerzo para poder alcanzar este logro, siempre alentándome a seguir adelante y alcanzar mis sueños. Siempre estaré orgullosa de ustedes, los amo.

A mis hermanos Alberto y Guillermo, por siempre estar conmigo, todo el amor y apoyo que me han dado, las aventuras que hemos compartido y el aprendizaje de cada uno.

A mis tías Tere, Paty y Lety por todas las enseñanzas, consejos y que siempre han estado presentes en todo el proceso y han confiado en mí. Son unas mujeres maravillosas y admirables.

A mis tíos Lalo y Flor, gracias por cuidarme y estar al pendiente de mí.

A Isa, Xime, Pau y Dani por todas las risas y llantos, por siempre estar conmigo y poder compartir experiencias y enseñanzas.

A Suzette y Alma porque con ustedes aprendo cosas diferentes siempre, las pláticas amenas y que siempre están cuando las necesito.

A Paco y Dana por todos esos viajes en carro y atrapados en el tráfico hacia la escuela, las fiestas, los buenos y malos momentos, y que siempre siento su compañía y apoyo. La prepa y universidad no hubieran sido tan fascinantes sin ustedes.

A mis abuelitos por todo su amor y enseñanzas.

Al profesor Enrique Amador gracias por toda la confianza, enseñanzas, paciencia, las comidas compartidas, el apoyo, pero principalmente por la amistad. Muchas gracias por la confianza y los momentos tan divertidos en el lab.

Al Dr. Efren Hernández y M. en I. Verónica Zamora, por compartir sus conocimientos, sus consejos y amistad y la M. en I. por el apoyo con la materia prima e información.

A Leo y David por su amistad, las risas en el lab., las pláticas y apoyo, siempre estuvieron al tanto de mi avance.

A Octavio, por todo tu amor, apoyo, confianza, acompañamiento, amistad y todo. Que alegría compartir esta vida contigo. 愛

A mis amigos Memo, Jared, Fer, Leo, Gaby, las risas siempre ayudaban a que los laboratorios fueran divertidos.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	1
2	MARCO TEÓRICO	3
2.1	SISTEMAS MATRICIALES DE LIBERACIÓN PROLONGADA	3
2.1.1	TIPOS DE SISTEMAS MATRICIALES	4
2.1.2	VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE SISTEMAS MATRICIALES	5
2.2	MATRICES HIDROFÍLICAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	6
2.2.1	DEFINICIÓN DE MATRIZ HIDROFÍLICA	6
2.2.2	FORMULACIÓN DE LA MATRIZ HIDROFÍLICA	7
2.2.3	HIDROXIPROPILMETILCELULOSA (HPMC)	9
2.3	MECANISMO DE LIBERACIÓN DE LA MATRIZ HIDROFÍLICA	12
2.3.1	FACTORES QUE AFECTAN LA LIBERACIÓN DEL FÁRMACO	15
2.4	CINÉTICA DE LIBERACIÓN	17
2.4.1	ORDEN CERO	17
2.4.2	PRIMER ORDEN	18
2.4.3	MODELO DE HIGUCHI	18
2.4.4	MODELO DE KORSMEYER-PEPPAS	20
2.5	EXCIPIENTES	22
2.5.1	CO-PROCESADO	22
2.5.2	RETALAC	23
2.5.3	MICROCELAC 100	24
2.6	APIs	26
2.6.1	CLORHIDRATO DE METFORMINA	26
2.6.2	DICLOFENACO SÓDICO	27
3	DISEÑO EXPERIMENTAL	29
3.1	OBJETIVOS	29
3.2	MATERIALES	29

3.2.1	MATERIA PRIMA	29
3.2.2	REACTIVOS	30
3.2.3	EQUIPOS	30
3.2.4	INSTRUMENTOS	31
3.3	PLANTEAMIENTO DEL DISEÑO	31
3.4	METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	33
3.4.1	ETAPA 1. ELABORACIÓN Y EVALUACIÓN DE MEZCLAS FÍSICAS	33
3.4.2	ETAPA 2. ELABORACIÓN Y EVALUACIÓN DE MATRICES PARA PRUEBAS DE DISOLUCIÓN	36
3.4.3	ETAPA 2.A PERFILES DE DISOLUCIÓN	37
3.4.4	ETAPA 3. ELABORACIÓN DE MATRICES PARA PRUEBA DE HINCHAMIENTO	39
3.4.5	ETAPA 3.A PRUEBA DE HINCHAMIENTO	39
4	RESULTADOS	41
4.1	EVALUACIÓN DE MEZCLAS FÍSICAS	41
4.1.1	VELOCIDAD DE FLUJO, DENSIDAD APARENTE, DENSIDAD COMPACTADA, COMPRESIBILIDAD, ÍNDICE DE HAUSNER Y TIPO DE FLUJO	41
4.2	EVALUACIÓN DE TABLETAS	42
4.2.1	MASA Y RESISTENCIA A LA RUPTURA	42
4.2.2	FRIABILIDAD	42
4.3	CURVA DE CALIBRACIÓN	43
4.4	PERFIL DE DISOLUCIÓN	44
4.4.1	MATRICES CON DICLOFENACO SÓDICO	44
4.4.2	MATRICES CON CLORHIDRATO DE METFORMINA	47
4.5	PRUEBA DE HINCHAMIENTO Y EROSIÓN	50
5	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	52

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

La tecnología en sistemas de liberación controlada de fármacos ha progresado desde la década de los 60s. La primera generación comprendida entre 1950-1980 se enfocó principalmente en el desarrollo de sistemas de liberación controlada oral y transdérmica. Se establecieron los mecanismos de liberación controlada: disolución, difusión, osmosis e intercambio de iones.¹

En 1952, Smith Kline & French presentaron la primera formulación de un sistema de liberación controlada, las cuales eran cápsulas de gelatina rellenas de pellets, obteniendo una liberación de 12 horas usando dextroamfetamina (Dexedrine). Desde ese punto hasta el final de 1970, se tenía un entendimiento básico del mecanismo de liberación, el cual incluía disolución, difusión, ósmosis y mecanismos basados en intercambio iónico.^{1, 12}

La segunda generación (1980-2010) se dedicó al desarrollo de sistemas de liberación de orden cero, sistemas de liberación autorregulables, formulaciones de depósito a largo plazo y sistemas de liberación basados en nanotecnología. Se buscaban sistemas de liberación que se ajustaran a un modelo matemático de orden cero, debido a que se creía que la concentración en sangre se iba a mantener constante.¹

Después de una década de investigación se llegó a la conclusión que una cinética de liberación de orden cero no era completamente necesaria para desarrollar sistemas de liberación sostenida, debido a que las formas farmacéuticas orales presentan (i) una disminución en la absorción del fármaco que ocurre durante el tránsito del intestino delgado al grueso, teniendo un pico de concentración el cual disminuye poco a poco, y (ii) mantener una concentración constante en la sangre no es necesario para muchos fármacos, debido a que la eficacia se mantiene igual siempre y cuando la concentración del fármaco se encuentre arriba de la mínima requerida para su efecto y debajo de la máxima concentración segura. Una vez entendida esta simple idea, dio

pie para incrementar la flexibilidad en el desarrollo de los futuros sistemas de liberación.¹

Las matrices hidrofílicas en forma de tableta probablemente representan una de las vías de manufactura menos complicada y más elegante de formas de dosificación de liberación prolongada; involucra la compresión de al menos tres componentes: el principio activo, uno o más agentes formadores de la matriz y excipientes para formular la tableta. En este caso, los agentes formadores de la matriz son polímeros hinchables o en algunos casos, polímeros solubles, los cuales regulan la disolución del fármaco en el cuerpo.^{2, 16}

Las matrices hinchables de polímeros hidrofílicos han sido objeto de investigación en los últimos años. En particular, se han realizado diversos estudios para tratar de relacionar las características moleculares del proceso de hinchamiento (extensión en la cadena macromolecular) hasta características macroscópicas.³

Se ha observado que varios mecanismos se involucran en el proceso de liberación, y se tienen factores clave en la formulación como las propiedades del fármaco (p. e., la solubilidad), la elección del polímero (p.e., el grado de viscosidad) y la cantidad de polímero utilizado.²

El presente trabajo tiene como finalidad desarrollar matrices hidrofílicas de liberación prolongada, usando fármacos de diferente solubilidad (Diclofenaco Sódico o Clorhidrato de Metformina) y un co-procesado de Hidroxipopil metil celulosa (HPMC) K4M con Lactosa Monohidratada (RetaLac®) a diferentes concentraciones, para estudiar la influencia de estos factores en la velocidad de liberación del fármaco y revisar el comportamiento de la matriz durante el proceso de disolución.

CAPÍTULO 2

MARCO TEÓRICO

2.1 SISTEMAS MATRICIALES DE LIBERACIÓN PROLONGADA

La Farmacopea de los Estados Unidos (USP en inglés) describe las formas de dosificación oral que no son de liberación inmediata como: “liberación modificada” (LM) en las cuales hay dos subclases: liberación retardada (LR) y liberación extendida (LE).²

Los sistemas de liberación retardada presentan una retención en la liberación del fármaco, seguido de la liberación completa después de un tiempo. El ejemplo más conocido de LR son los sistemas gastro-resistentes o “recubrimiento entérico”. En ellos, el retraso en la liberación se logra por un recubrimiento en una tableta de liberación tipo inmediata, con un polímero esencialmente insoluble a pH gástrico pero soluble al pH intestinal. La LR también se puede lograr comprimiendo con un material erosionable y no necesariamente pH-dependiente. Estos sistemas de LR se han convertido en parte integral del desarrollo de nuevos medicamentos.^{2, 9}

La mayoría de los sistemas de liberación oral de fármacos son tipo matriz. Las matrices hinchables son sistemas monolíticos fabricados por compresión de una mezcla de fármaco y un polímero hidrofílico. Su éxito está ligado a que la tecnología de manufactura está bien establecida.⁹

La matriz hidrofílica es intrínsecamente una tecnología de liberación extendida y permanece como la aplicación más común y simple de este tipo de dosificación. Las formas de liberación extendida están diseñadas para liberar el fármaco durante un periodo de tiempo extendido y tener una absorción extendida.²

La Farmacopea Europea (EP) reconoce similarmente las categorías, pero se refiere a formas de dosificación de liberación extendida como: “formas de liberación prolongada”.⁴

La Organización Mundial de la Salud (OMS) usa el término “liberación sostenida” en lugar de liberación extendida.⁵

La ICH Q6A usa los términos tal como se definen en la USP.

En este trabajo se usará el término de liberación prolongada y matriz hidrofílica de liberación prolongada.

2.1.1 TIPOS DE SISTEMAS MATRICIALES

En general, los sistemas matriciales se han incluido en varias clasificaciones, de acuerdo con: la estructura de la matriz, la cinética de liberación y el mecanismo de liberación. Asimismo, la naturaleza química y propiedades de los materiales pueden usarse como parámetro. En la Tabla 1 se presenta la clasificación y características de los sistemas matriciales tipo tableta.⁶

Tabla 1. Clasificación y características de sistemas matriciales usados en tabletas. (Tomado de Bruschi, M., 2015)

Matriz	Características
Hidrofílica	Hinchamiento sin límite (liberación de fármaco controlada por difusión) Hinchamiento limitado (liberación de fármaco controlado por el límite del hinchamiento)
Inerte	Liberación de fármaco por difusión.
Lipídica	Liberación de fármaco por difusión y/o erosión.
No-lipídica biodegradable	Sistemas de implantes y micropartículas (liberación de fármaco controlado por las características del ambiente)

2.1.2 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE SISTEMAS MATRICIALES

Ventajas de los sistemas matriciales⁶:

- Pueden mantener la concentración terapéutica del fármaco durante un tiempo prolongado sin llegar a una concentración elevada en sangre.
- Hay una reducción en toxicidad debido a la absorción lenta del fármaco.
- Pueden minimizar los efectos adversos a nivel local y sistémico.
- Hay una mejora en la eficacia del tratamiento y un mejor aprovechamiento del fármaco.
- Pueden minimizar la acumulación del fármaco en tratamientos de padecimientos crónicos.
- Se pueden formular para liberar compuestos de alto peso molecular.
- Incrementan la estabilidad debido a la protección del fármaco de hidrólisis u otros cambios derivados del tracto gastrointestinal.
- Brindan un mayor apego al tratamiento por parte del paciente.

Desventajas de los sistemas matriciales^{6, 11}:

- Algunas veces, el remanente de la matriz necesita ser retirado después de que el fármaco se liberó.
- El sistema presenta mayor dependencia en tiempo de permanencia dentro del tracto gastrointestinal, debido a que la liberación del fármaco se ve afectada por la comida y tiempo de tránsito intestinal.
- Puede haber un retardo en el comienzo de la acción del fármaco.
- Disminución continua del porcentaje de liberación debido al aumento en la resistencia de difusión y una disminución en el área efectiva del frente de difusión.
- No se puede trozar o masticar la tableta.
- Puede llegar a ser costoso el desarrollo de la formulación.

2.2 MATRICES HIDROFÍLICAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

2.2.1 DEFINICIÓN DE MATRIZ HIDROFÍLICA

Una matriz hidrofílica está formulada usando polímeros sin enlaces cruzados hinchables en agua, que se hinchan suficientemente rápido para bloquear los poros en la superficie de la tableta, proporcionando una capa continua de polímero hidratado que rodea al núcleo seco. Esta “capa de gel” no es un gel *per se*, es normalmente una solución concentrada de polímero enredado, con suficiente viscosidad y resistencia para proporcionar mayor tiempo de duración como una barrera de difusión a la penetración del agua y liberación del fármaco. Este polímero puede ser erosionado mecánicamente en la superficie y también desenredado y disuelto.²

Una matriz hidrofílica no debe confundirse con un hidrogel. Las matrices de hidrogel consisten en un polímero con enlaces cruzados, en el cual está embebido el fármaco y lo liberan mediante hidratación e hinchamiento. Sin embargo, debido a que el polímero está entrecruzado, el polímero permanece insoluble, y el grado de hinchamiento está limitado, aun cuando la matriz esté completamente hidratada.²

En el tracto gastrointestinal, las matrices hidrofílicas se reducen de tamaño por procesos de erosión, disolución y están sujetas a fuerzas de corte como peristalsis y también encuentran una variedad de pH y ambientes químicos.⁷

Las matrices hidrofílicas liberan su contenido lentamente, y su efecto terapéutico es prolongado. Sin embargo, para que su acción en el cuerpo sea reproducible, es necesario que (i) la matriz se mantenga intacta y (ii) que el fármaco sea liberado de manera prolongada. En sistemas mal formulados, los cambios mecánicos y químicos en el tracto GI pueden causar que la matriz pierda su integridad prematuramente y se deshaga.⁷

2.2.2 FORMULACIÓN DE LA MATRIZ HIDROFÍLICA

Cuando se diseña un sistema de liberación controlada oral de un fármaco, algunos de los parámetros más importantes que se pueden variar para ajustar los perfiles de liberación incluyen: el tipo de polímero formador de la matriz, la carga inicial del fármaco y la geometría de la tableta (altura, radio y tamaño).⁸

La mayoría de las matrices hidrofílicas se obtienen por compresión y con forma de tableta. De esta manera las operaciones básicas que involucran la manufactura de las matrices son las mismas que se usan en la fabricación de las tabletas convencionales. Se obtienen con el mezclado seguido de la compresión del activo, un polímero hidrofílico (material retardante) y aditivos para formular una tableta en la cual el fármaco se encuentra embebido en una matriz del retardante y compresión de los componentes. La granulación antes del mezclado y el recubrimiento de las tabletas son las operaciones complementarias más usadas en las matrices.^{2, 12}

Es por esto que las matrices hidrofílicas en forma de tableta probablemente representan una de las vías de manufactura menos complicada y más elegante de formas de dosificación de liberación prolongada.²

El desarrollo de estos sistemas depende de la selección de un acarreador apropiado que es capaz de controlar la liberación. Se han usado una gran variedad de polímeros naturales, semisintéticos y sintéticos hinchables en agua, que han sido considerados como candidatos en matrices hidrofílicas. Sin embargo, los polímeros más usados son éteres de celulosa, en particular HPMC que también se conoce como hipromelosa. Los polímeros, en particular los hinchables, son acarreadores versátiles y prometedores. Estos polímeros no se consideran “materiales inteligentes” los cuales responden rápidamente a la presencia de un estímulo como el pH, fuerza iónica y temperatura, pero responden a la presencia de agua o fluidos biológicos, los cuales cambian la estructura del polímero, permitiendo que el fármaco sea liberado desde la forma de dosificación.^{7, 9}

Debido a que la estructura y características fisicoquímicas de los polímeros son decisivas en el mecanismo de liberación del fármaco, unos serán más adecuados que otros dependiendo del objetivo y tipo de fármaco usado.¹²

Los polímeros que se hinchan en medio acuoso pueden ser divididos en dos grupos: aquellos que se hinchan pero son insolubles en agua, llamados hidrogeles, y aquellos que se hinchan y son solubles en agua, llamados polímeros hidrofílicos. En la Tabla 2 se muestran los polímeros más usados en matrices de liberación retardada.¹²

Tabla 2. Polímeros más usados en matrices de liberación prolongada. Tomada de Maderuelo, C., et al., 2011

Polímeros Hidrofílicos	Polímeros hidrofóbicos o insolubles en agua
Celulosa	Etilcelulosa (EC)
Metilcelulosa	Acetato-succinato de hipromelosa
Hidroxipropilmetil celulosa (HPMC)	Acetato de celulosa
Hidroxipropil celulosa (HPC)	Propionato de acetato de celulosa
Hidroxietil celulosa (HEC)	Copolímero de ácido metacrílico
Etil hidroxietil celulosa (E-HEC)	Acetato de polivinil
Carboximetil celulosa de sodio (Na-CMC)	
No-celulosa	
Alginato de sodio	
Goma xantana	
Carragenina	
Quitosan	
Goma guar	
Pectina	
Óxido de polietileno	
Homopolímeros y copolímeros de ácido acrílico	

Se pueden usar diferentes tipos de polímeros hinchables, en particular los grados de alta viscosidad de HPMC 2208, 2906 y 2910. Otros polímeros que muestran un desempeño comparable son los óxidos de polietileno (PEO) Polyox. Todos estos polímeros son relativamente insensibles al pH.⁹

Durante la manufactura a escala de las matrices se han encontrado complicaciones como el flujo, compresibilidad de los polímeros y riesgo durante la granulación húmeda (principalmente en cargas altas de fármaco), mismos que se han mitigado con la introducción de tecnología de fabricación alternativa y nuevos grados de polímeros. Por ejemplo, nuevos grados de HPMC para compresión directa ya están disponibles para evitar el proceso de granulación y ofrecer mezclas comprensibles y de libre flujo para tableteado. ^(2, 16)

2.2.3 HPMC

Hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) es una de las celulosas hidrofílicas más usadas en la industria farmacéutica y en el desarrollo de matrices solubles e hinchables, es el acarreador hidrofílico más importante usado para la preparación de sistemas de liberación controlada orales. Es soluble en agua, sin carga y derivada de la celulosa. Una solución de HPMC es estable en intervalos de pH de 3 – 11 y no es sensible a enzimas, por lo que no es afectada por el pH ni fluidos GI, haciéndola ideal para la manufactura de matrices hidrofílicas.¹³

HPMC es un éter de propilenglicol de metilcelulosa; su estructura química, como se muestra en la Figura 1, se basa en una cadena lineal de polisacáridos de celulosa y con sustituyentes de grupo **-CH₃** (metoxi) o **-CH₂CH(CH₃)OH** (hidroxipropoxi).^{10, 13}

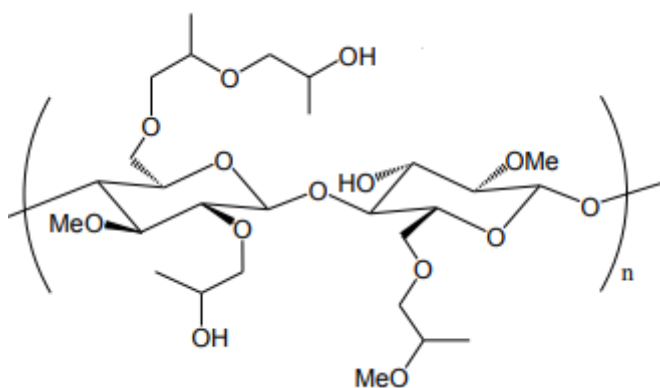


Figura 1. Estructura química del HPMC. Tomada de Brochure Methocel, DuPont

Las propiedades fisicoquímicas, como el grado de hidratación, solubilidad orgánica, hinchamiento, compresibilidad, compactación, flujo del polvo, temperatura de gelificación térmica en solución acuosa, difusión y liberación del fármaco, están fuertemente afectadas por: (i) el contenido del grupo metoxi, (ii) el contenido del grupo hidroxipropoxi y (iii) el peso molecular.^{10, 13}

Existen diferentes grados de viscosidad de HPMC disponibles. La letra inicial se relaciona con el grado de sustitución (E, F o K). El número que sigue de la primera letra identifica el grado de viscosidad en miliPascales-segundo (m.Pa.s), determinado en una solución acuosa al 2% a 20°C, esta viscosidad aparente sirve como una medida de la longitud del polímero; la siguiente letra después del número identifica a la viscosidad: la letra “M” indica un valor multiplicado por 1000 y “C” indica un valor multiplicado por 100. Al final se tienen los sufijos que indican el grado del material: “LV” representa a productos de baja viscosidad (*low viscosity*), “P” premium, “G” granular, “S” superficie tratada, “FG” grado alimenticio y la abreviación “CR” indica grados de liberación controlada (*controlled release*). En la Figura 2 se muestra un resumen de la nomenclatura tomando de ejemplo el Methocel K.^{10, 11}

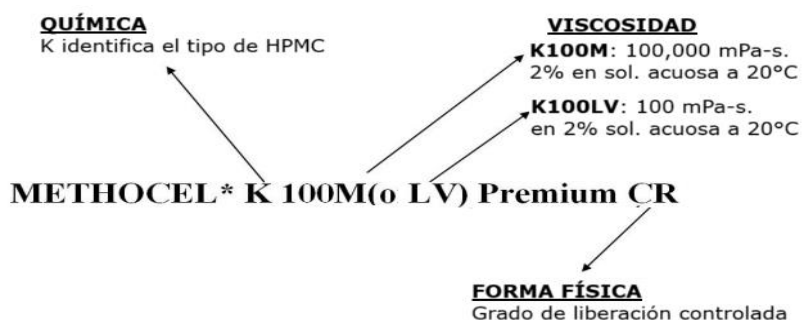


Figura 2. Resumen de nomenclatura para Methocel K. Tomada de Nokhodchi, A., et al., 2012.

La USP distingue cuatro diferentes tipos de HPMC, clasificadas de acuerdo con el contenido relativo de metoxi e hidroxipropoxi: HPMC 1828, HPMC 2208, HPMC 2906 y HPMC 2910. Los primeros dos números indican el porcentaje de grupos metoxi, y los últimos dos números el porcentaje de grupo hidroxipropoxi. En la Tabla 3 se muestran los porcentajes de sustitución de grupos metoxi e hidroxipropoxi para cada tipo de HPMC, así como su correspondiente nombre USP.¹⁰

Tabla 3. Grados de sustitución de diferentes tipos de HPMC y su nombre USP. Adaptado de Siepmann, J., Peppas, N. A., 2012, Nokhodchi, A., et al., 2012.

Tipo de HPMC	Metoxi (%)	Hidroxipropoxi (%)	Nombre USP
J	16.5 - 20.0	23.0 - 32.0	1828
K	19.0 - 24.0	4.0 - 12.0	2208
F	27.0 - 30.0	4.0 - 7.5	2906
E	28.0 - 30.0	7.0 - 12.0	2910

Los grados de HPMC más recomendados para usar en formulaciones de liberación controlada son K4M y K100M debido a su viscosidad.¹¹

Otra característica importante que considerar de la HPMC es la temperatura de transición vítrea (Tg). La Tg de un polímero es la temperatura en la que se tiene un cambio de estado duro (vítreo) a un estado elástico o de fluido viscoso. La transición vítrea se observa macroscópicamente por el cambio de propiedades físicas y mecánicas del material. Desde el punto de vista farmacéutico, la Tg es un factor crítico que se debe tener en consideración para procesos como compactación, secado, almacenamiento, recubrimiento y por supuesto en el campo de liberación controlada. El agua actúa como un plastificante que disminuye la Tg del polímero.^{10, 14}

Por debajo de la Tg la movilidad de las macromoléculas es baja. El material se encuentra en su estado vítreo resultando en velocidades de difusión extremadamente pequeñas. En contraste, por arriba de la Tg, la movilidad de las cadenas del polímero se incrementa significativamente (estado elástico), resultando en velocidades de transferencia de masa mucho mayores, tanto de agua como de fármaco. La Tg de HPMC se encuentra entre 170°C a 180°C.¹⁰

2.3 MECANISMO DE LIBERACIÓN DE LA MATRIZ HIDROFÍLICA

El mecanismo depende fuertemente del diseño (composición y geometría) del sistema de liberación particular. Los siguientes fenómenos están involucrados:^{10, 11, 17}

- (i) Al inicio del proceso, se forma un gradiente de concentración de agua en la interfaz polímero/agua resultando en la imbibición de agua al interior de la matriz. Para describir este proceso adecuadamente, es importante considerar (a) la geometría exacta de la tableta, (b) en el caso de cilindros considerar la dirección axial y radial y (c) la dependencia significativa del coeficiente de difusión del agua con respecto al hinchamiento de la matriz. En sistemas secos, el coeficiente de difusión es muy bajo, mientras que en geles altamente

hinchados, es del mismo orden de magnitud que en agua pura. El agua actúa como un plastificante y reduce la Tg del sistema, una vez que la Tg es igual a la temperatura del sistema, las cadenas de polímero experimentan la transición desde el estado vítreo hacia el estado elástico.

- (ii) Debido a la imbibición del agua, las cadenas de la HPMC se relajan e hinchan, resultando en cambios drásticos del polímero y de la concentración del fármaco, e incrementando las dimensiones del sistema.
- (iii) Al contacto con el agua, el fármaco se disuelve y debido a gradientes de concentración, difunde hacia afuera de la matriz.
- (iv) Con el incremento en el contenido del agua, el coeficiente de difusión del fármaco se incrementa substancialmente.
- (v) En el caso de que el fármaco tenga baja solubilidad acuosa, el fármaco disuelto y no disuelto coexisten dentro de la matriz polimérica. El fármaco soluble será liberado por difusión mientras que el fármaco insoluble es liberado por erosión de la tableta.
- (vi) En caso de tener una elevada carga del fármaco, la estructura interna de la matriz cambia significativamente durante la liberación del fármaco, haciéndose más porosa y menos restrictiva para la difusión.
- (vii) Dependiendo de la longitud de cadena y el grado de sustitución del HPMC usado, el polímero por sí mismo se hincha y disuelve más o menos rápido, resultando en un cambio en el tamaño de la matriz.

Durante el proceso de liberación, en la matriz se forman una serie de frentes, mismos que desaparecen durante la disolución de la matriz. En la Figura 3 se presenta de forma gráfica cada frente:

a. Frente de hinchamiento: Es la frontera entre el polímero en estado vítreo y el estado elástico. Con la entrada del agua a la matriz, el polímero pasa del estado vítreo al elástico. En la zona del estado elástico se caracteriza por ser donde el medio acuoso ha ingresado en mayor cantidad, por lo que la Tg del polímero es menor que la temperatura experimental, caso contrario de la zona del estado vítreo es donde se

tiene menor cantidad del medio acuoso y la T_g es mayor que la temperatura experimental.^{12, 18}

b. Frente de erosión: También conocido como frente de disolución, es la frontera entre la zona gelificada de la matriz y el medio de disolución. La movilidad de las cadenas del polímero se incrementa, tendiendo una mayor velocidad de difusión.^{18, 12}

c. Frente de difusión: Es la frontera en la capa de gel, entre el fármaco seco y el disuelto; la disolución del fármaco ocurre en este frente. Cuando el frente de difusión se forma, la zona entre el fármaco disuelto y capa de gel es la principal zona donde ocurre la liberación del fármaco y no es en toda la capa de gel.¹⁸

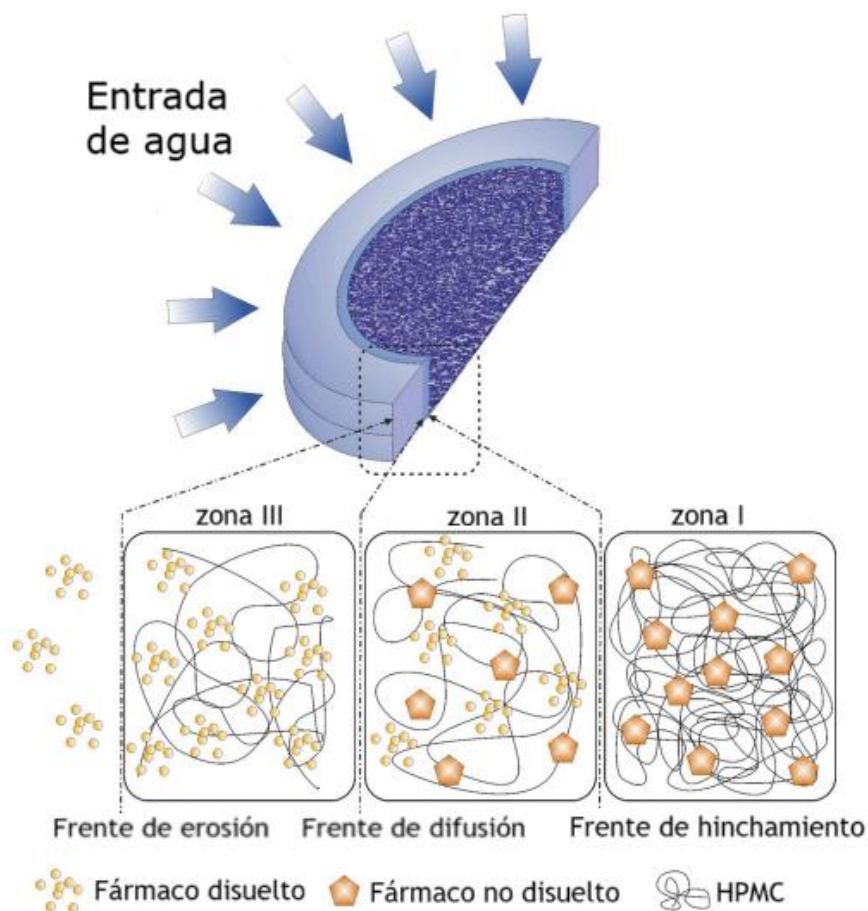


Figura 3. Representación de frentes que se forman durante la liberación del fármaco en una matriz hidrofílica. Adaptada de Eliška, M., et al., 2020.

Tomando en cuenta los fenómenos posibles, es obvio que no existe un mecanismo de liberación universal que sea válido para todos los tipos de sistemas con HPMC. En contraste, existen diversas matrices que exhiben varios mecanismos que controlan la liberación del fármaco, tales como el hinchamiento del polímero, la disolución del fármaco, la difusión del fármaco o combinación de estos. Las características fisicoquímicas y la geometría de cada matriz determinan el mecanismo principal.¹⁰

2.3.1 Factores que afectan la liberación del fármaco

La liberación del fármaco en matrices con HPMC es influenciada por numerosos factores internos, incluyendo aquellos relacionados a las propiedades del polímero (peso molecular, masa molar, tipo de sustitución, tamaño de partícula), tecnología usada para la manufactura (compresión directa o granulación, geometría de tableta, velocidad de tableteado, fuerza de compresión), propiedades del fármaco (solubilidad, efecto del pH, tamaño de partícula, forma amorfa o cristalina) y factores externos como pH, composición del medio de disolución, fuerza iónica y estado de ayunas o después de comer.¹³ A continuación, se describen algunos de estos factores:

a. Concentración de HPMC en matriz: Cuando se tiene un alto contenido de HPMC, se obtiene una formación de un gel fuerte, la capa de difusión también es fuerte y resiste a la difusión y erosión. Caso contrario con concentraciones bajas donde la formación del gel no es rápida por lo que la matriz se erosiona rápido.¹⁸

b. Tamaño de partícula de HPMC: el tamaño de partícula y la distribución del tamaño tienen efectos significativos en la velocidad de hidratación del polímero, y juega un rol importante en moderar la liberación del fármaco. Con tamaño de partícula pequeña se tienen matrices con mayor fuerza tensil, ya que las partículas pequeñas logran una mejor densidad compactada. Tamaño de partícula grande requiere de mayor tiempo para hidratarse.¹⁸

c. Peso molecular (PM) de polímero: el peso molecular está directamente relacionado a la resistencia del gel. PM alto brinda un grado de hinchamiento mayor, una baja capacidad de erosión y baja velocidad de liberación. Sin embargo, no es posible predecir la velocidad de liberación con el PM.¹²

d. Viscosidad: la viscosidad depende del peso molecular del polímero. Para viscosidades mayores se tiene una velocidad de liberación menor en comparación con viscosidades menores.¹¹

e. Solubilidad de fármaco: la solubilidad del fármaco afecta las características del gel y la liberación del fármaco. Los fármacos con alta solubilidad se disuelven por difusión a través del gel de la matriz y en parte por erosión. Se dice que estos fármacos también actúan como formadores de poros por la formación de micro-cavidades en el gel, haciéndolo más poroso e inestable, por lo que se tiene un incremento en la velocidad de liberación. Además que presentan el efecto “burst”, donde se tiene una liberación inicial muy rápida de una cantidad de fármaco en un periodo corto de tiempo al momento de entrar en contacto con el medio de disolución. Para fármacos poco solubles se tiene una liberación predominante por erosión del gel, se han observado partículas del fármaco moverse entre la capa de gel.^{12, 18}

f. Tamaño de partícula del fármaco: se ha considerado mínimo el efecto del tamaño de partícula en la liberación. En fármacos solubles el tamaño tiene impacto en el tamaño de los canales y porosidad formada en la matriz, el cual es dependiente del tamaño. Para fármacos poco solubles el tamaño afecta por la erosión de la matriz.¹⁸

g. Geometría de matriz: la forma de la matriz es de importancia debido al rol del área superficial que entra en contacto con el medio de disolución. Las matrices grandes presentan velocidades de liberación más bajas por la formación de la capa de gel gruesa por la que el fármaco debe difundir.¹²

h. pH: debido a la naturaleza no iónica del HPMC, su viscosidad generalmente es estable en un rango de pH de 3 - 11, esto significa que si la solubilidad del fármaco es pH dependiente, entonces la liberación del fármaco desde la matriz también lo será.¹¹

2.4 CINÉTICA DE LIBERACIÓN

Los investigadores han usado aproximaciones matemáticas para caracterizar a las matrices hidrofílicas y entender mejor su comportamiento. Lapidus y Lordi, en los 70's fueron quizá los primero en explorar la utilidad de la ecuación de Higuchi para describir la liberación in-vitro de un compuesto soluble en agua (maleato de clorferaniramina) desde una matriz de HPMC. Ellos notaron que la aplicación de esta ecuación a un sistema que evoluciona dinámicamente, tal como una matriz que se está hidratando, requiere considerar los cambios que pueden ocurrir en la matriz conforme procede la disolución.²

2.4.1 ORDEN CERO

Los sistemas terapéuticos deben liberar el fármaco de forma constante durante un periodo de tiempo, esto es deseable para obtener variaciones mínimas. La tecnología de liberación de fármacos ha hecho posible el equilibrar la administración y eliminación del fármaco, dando como resultado en una uniformidad de concentración de fármaco en sangre o tejido durante un predeterminado periodo de tiempo.²⁰

Considerando que la disolución es un proceso cinético, la velocidad de disolución refleja la cantidad de fármaco disuelto durante un tiempo.²⁰

Para cinéticas de orden cero, la liberación del agente activo es únicamente una función del tiempo y el proceso ocurre de forma constante e independiente de la concentración del fármaco. Se puede representar en la Ecuación 1:²⁰

$$C_t = C_0 + K_0 t \quad \dots \text{Ecuación 1}$$

Donde C_t representa la cantidad de fármaco liberado durante el tiempo t , C_0 es la concentración inicial del fármaco (por lo general, $C_0=0$) y K_0 es la constante de orden cero. ²¹

Esta cinética puede ser usada para describir la disolución de fármacos de diferentes formas de liberación modificada, así como algunos sistemas transdérmicos, matrices con fármacos pocos solubles con recubrimiento, sistemas osmóticos, entre otros. ²¹

2.4.2 PRIMER ORDEN

La cinética de primer orden indica que el cambio de concentración con respecto al cambio en el tiempo es dependiente únicamente a la concentración, este modelo también describe la absorción y/o eliminación de algunos fármacos. La cinética se puede representar con la siguiente ecuación: ^{20, 21}

$$\ln C_t = \ln C_0 - K_1 t \quad \dots \text{Ecuación 2}$$

Donde C_t es la cantidad de fármaco liberado en tiempo t , C_0 es la cantidad inicial de fármaco disuelto y K_1 es la constante de primer orden. ²¹

Existen una variedad de sistemas terapéuticos que presentan este tipo de liberación de primer orden. Para fármacos solubles incorporados en una matriz soluble, la cantidad de fármaco liberado es proporcional a la cantidad remanente en la matriz. Por lo tanto, la cantidad del fármaco liberado tiende a disminuir en función del tiempo. ²⁰

2.4.3 MODELO DE HIGUCHI

En 1961 Higuchi publicó probablemente la más famosa y más usada ecuación matemática para describir la liberación de fármaco a partir de sistemas matriciales. Inicialmente válida solamente para sistemas planares, después fue modificada y extendida para considerar diferentes geometrías y características de la matriz, incluyendo la estructura porosa. ¹⁰

La ecuación básica del modelo de Higuchi para $C_0 > C_s$ es:

$$\frac{M_t}{A} = \sqrt{D(2c_0 - c_s)c_s t} \dots \text{Ecuación 3}$$

Donde M_t es la cantidad absoluta acumulada de fármaco liberado al tiempo t , A es el área superficial del dispositivo expuesta al medio, D es la difusividad del fármaco en el acarreador polimérico, y C_0 y C_s son la concentración inicial del fármaco y la solubilidad del fármaco en el polímero, respectivamente. La Ecuación 3 puede expresarse como:¹⁰

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K\sqrt{t} \dots \text{Ecuación 4}$$

Donde M_∞ es la cantidad acumulada absoluta del fármaco liberada a tiempo infinito (la cual debe ser igual a la cantidad absoluta del fármaco incorporado dentro del sistema a tiempo $t=0$), y K es una constante que refleja las variables de diseño del sistema. Así la fracción de fármaco liberado es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo. Alternativamente, la velocidad de liberación del fármaco es proporcional al recíproco de la raíz cuadrada del tiempo.²¹

Consideraciones en la ecuación de Higuchi:²¹

1. La concentración inicial del fármaco en el sistema es mucho mayor que la solubilidad del fármaco.
2. El análisis matemático está basado en la difusión unidimensional.
3. El fármaco se encuentra suspendido en un estado muy fino, de tal manera que las partículas son mucho más pequeñas que el grosor del sistema.
4. El hinchamiento o disolución del polímero es despreciable.
5. La difusividad del activo es constante.
6. Se mantienen condiciones de perfect-sink (lejos de saturación).

Es evidente que las consideraciones no son válidas para la mayoría de los sistemas de liberación basados en HPMC. Sin embargo, debido a la extrema simplicidad de la ecuación de Higuchi, esta es usada para analizar datos experimentales de liberación y darse una idea del mecanismo de liberación básico. La superposición de varios

efectos diferentes, como el hinchamiento de HPMC, la transición de macromoléculas desde el estado vítreo hacia el estado elástico, la disolución del polímero, difusión del agua y fármaco dependiente de concentración, etc., también puede resultar en una cinética aparente de raíz cuadrada del tiempo.¹⁰

2.4.4 MODELO DE KORSMEYER-PEPPAS

Una ecuación más comprensiva, pero también muy simple, semi empírica para describir la liberación del fármaco desde sistemas poliméricos es la llamada Ley de potencia:¹⁰

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \dots \text{Ecuación 5}$$

En donde **M_t** y **M_∞** son la cantidad acumulada absoluta de fármaco liberado a tiempo **t** y a tiempo infinito, respectivamente; **k** es una constante que incorpora características estructurales y geométricas del dispositivo, por lo que también es conocida como “constante de transporte” y **n** es el exponente de liberación, indicativo del posible mecanismo de liberación del fármaco.¹⁰

Este modelo es útil para el estudio de la liberación de un fármaco en un sistema polimérico, cuando el mecanismo de liberación no es conocido o cuando más de un tipo de liberación se involucra. La ecuación puede verse como una generalización de dos mecanismos de transporte aparentemente independientes pero que se superponen: la difusión de Fick (Caso-I) y la no-difusión de Fick (Caso-II, caso anómalo y super Caso-II):^{20, 22}

- Caso-I o difusión de Fick: es donde la velocidad de difusión es mucho mayor a la velocidad de relajación de las cadenas del polímero.²²
- Caso-II: la difusión del soluto es más rápido que el proceso de relajación del polímero.²²

- No-difusión de Fick o difusión anómala: cuando las velocidades de difusión o relajación son similares. ²²
- Super Caso-II: la velocidad de difusión del solvente es muy alta, causando una aceleración de la penetración del solvente, una alta tensión y una ruptura del núcleo.²⁰

Cuando se tiene una geometría de bloque (o capa fina) y el exponente $n=1$, la velocidad de liberación del fármaco es independiente del tiempo, este caso corresponde a la cinética de liberación de orden cero, cuando $n=0.5$ indica que la liberación del fármaco está controlada por la difusión y cuando $n=1$ indica que la liberación del fármaco está controlada por el hinchamiento. Valores de n entre 0.5 y 1.0 pueden ser reconocidos como un indicador de la superposición de ambos fenómenos (transporte anómalo). En la Tabla 4 se muestra un resumen de valores n aplicados a diferentes geometrías. ¹⁰

En el caso de sistemas con HPMC, la aplicación de este modelo cinético solo puede brindarnos un conocimiento limitado del mecanismo de liberación exacto. Aun cuando los valores del exponente n indica una liberación por difusión, no es automáticamente válida para HPMC. Tener en cuenta que las dos ecuaciones anteriores son consideradas para un sistema que asume difusividad y dimensión constante. Sin embargo, el HPMC se hincha de manera significativa y los coeficientes de difusión del agua y de los fármacos incorporados son fuertemente dependientes de la concentración, además que la HPMC se disuelve más o menos rápido. ¹⁰

Tabla 4. Interpretación del modelo de liberación de un fármaco desde una matriz polimérica con diferentes geometrías. Tomada de Bruschi, M. L., 2015

Mecanismo de liberación	Exponente n		
	Capa delgada	Cilindro	Esfera
Difusión de Fick	0.5	0.45	0.43
Transporte anómalo	$0.5 < n < 1.0$	$0.45 < n < 0.89$	$0.43 < n < 0.85$
Transporte Caso-I	1.0	0.89	0.85
Super transporte Caso-II	$n > 1$	$n > 0.89$	$n > 0.85$

2.5 EXCIPIENTES

2.5.1 CO-PROCESADO

El término de co-procesado se refiere al mezclado físico de dos o más excipientes farmacéuticos farmacopeicos o no farmacopeicos, sin hacer un cambio químico significativo para modificar sus propiedades, lo que deriva al desarrollo de excipientes con propiedades superiores sobre los convencionales disponibles. Los excipientes co-procesados se han desarrollado principalmente para satisfacer varios parámetros de formulación relacionados a compresibilidad, flujo y potencia de desintegración con combinaciones de aglutinantes y diluentes.²³

Son fabricados para dos estrategias de desarrollo: uso de métodos de compresión directa para tabletear y producción de tabletas a alta velocidad. Estas dos estrategias dan como resultado tener excipientes con flujo y compresibilidad superior, sensibilidad

a la humedad y lubricación baja, excelentes procesos en máquinas aun con máquinas de tableteo de alta velocidad.²³

En la industria farmacéutica la lactosa es uno de los excipientes más usados, aproximadamente 60-70% de las formulaciones farmacéuticas contienen lactosa o co-procesados con lactosa. Esto debido a su solubilidad en agua y flujo aceptable, brinda una importante contribución en la manufactura de tabletas, es usada en compresión directa, granulación húmeda y granulación seca. Además, es usada como diluyente para agregar peso y volumen, como aglutinante para brindar adhesión y mejora el flujo de las formulaciones.²⁴

2.5.2 RETALAC®

RetaLac es un co-procesado de HPMC (K4M) con α -lactosa monohidratada en mismas cantidades, diseñado para compresión directa y granulación en seco en formulaciones de liberación modificada. Tiene características de polvo blanco o casi blanco, sin olor y parcialmente soluble en agua fría. Posee una estructura de monopartícula obtenida por un proceso especializado de aglomeración por aspersion, con una proporción de 50% lactosa y 50% HPMC. Presenta características de deformación plástica, fractura y un mejor flujo en comparación con una mezcla física de ambos excipientes.^{25,26}

En la Figura 4 se muestra una imagen SEM del RetaLac donde se puede observar aglomerados de HPMC con α -lactosa monohidratada cristalina, resultando en una partícula porosa ideal para compactación.

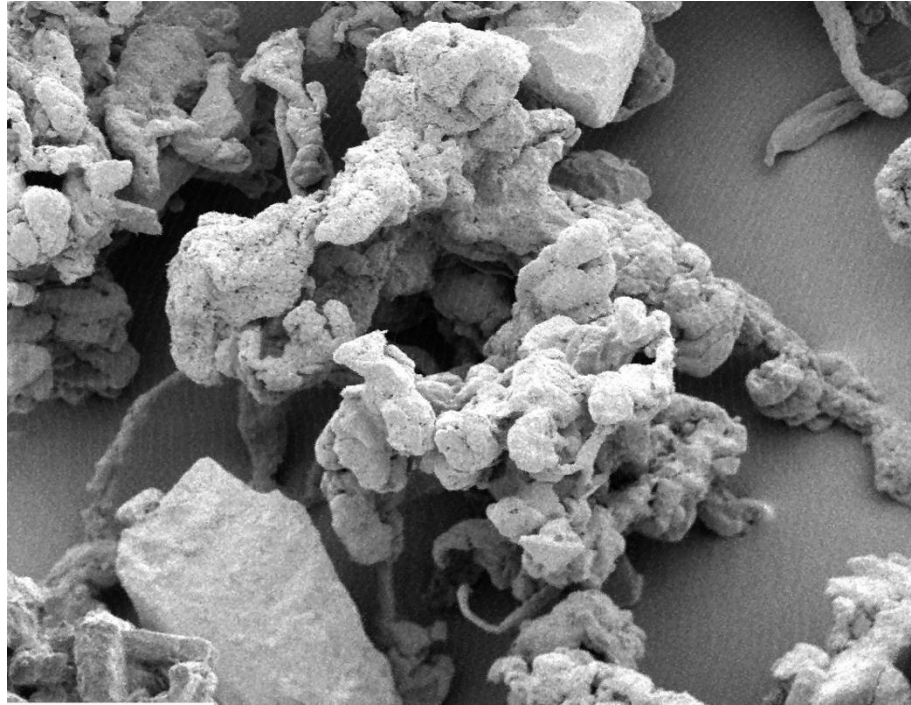


Figura 4. Imagen SEM de RetaLac a 800 μ m. Tomada de *Technical brochure RetaLac, 2023*.

2.5.3 MICROCELAC 100®

Es un co-procesado obtenido con la técnica de secado por aspersión de α -lactosa monohidratada y celulosa microcristalina en una proporción de 75:25 respectivamente y manteniendo sus propiedades químicas individuales. Los dos se derivan de fuentes naturales y con frecuencia son utilizados en desarrollo farmacéutico como diluyente/aglutinante para formulaciones de desintegración oral o como diluyente en cápsulas.²⁷ En la Figura 5 se muestra una imagen SEM del MicroceLac.

Los beneficios que brinda MicroceLac para las formulaciones son:

- ✓ Puede ser utilizado en la compresión directa debido a su fluidez y sus dos mecanismos de compactación: fractura y deformación plástica.

- ✓ Brinda buena uniformidad de contenido debido a su baja tendencia a la segregación del API
- ✓ Sus características de combinación lo vuelven ideal para formulaciones de baja dosis.
- ✓ Recubrimiento fácil y económico por la superficie lisa en los núcleos obtenidos
- ✓ Excelente compresibilidad por lo que se puede usar en APIs delicados o poco compactables.
- ✓ Consistente dureza del comprimido debido a la relación constante de lactosa/celulosa
- ✓ Alta consistencia de peso en todas las velocidades de compresión.

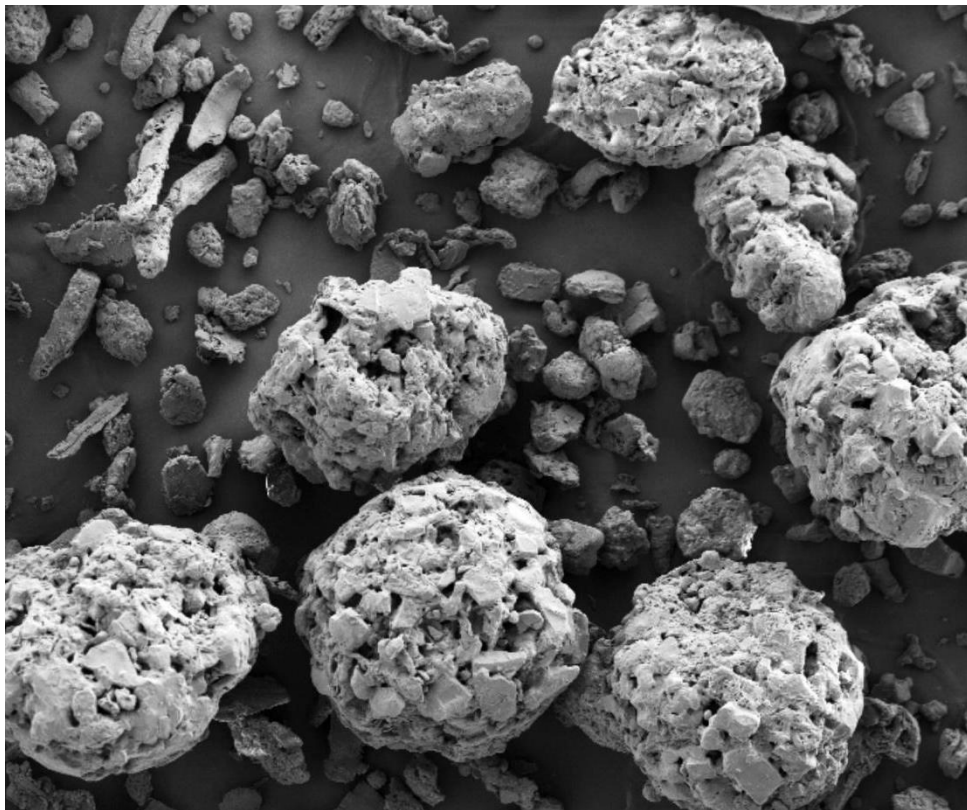


Figura 5. Imagen SEM de MicroceLac 100 a 800 μ m. Tomada de *Technival brochure MicroceLac, 2023*.

2.6 APIs

2.6.1 CLORHIDRATO DE METFORMINA

La metformina es una biguanida con una fórmula química de $C_4H_{12}ClN_5$ (Figura 6), tiene un peso molecular de 165,63. Es un catión hidrofílico a pH fisiológico, tiene alta solubilidad, pero baja permeabilidad por lo que entra en la Clase III del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS por sus siglas en inglés). Es el tratamiento de primera línea para la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2), aunque también es utilizado en cáncer, problemas cardiovasculares y síndrome de ovario poliquístico.²⁸

Su mecanismo de acción incluye la disminución de absorción de glucosa a nivel intestinal, aumento de absorción de glucosa desde sangre a tejidos, disminución de producción de glucosa en hígado y disminución de requerimientos de insulina para consumo de glucosa.²⁹

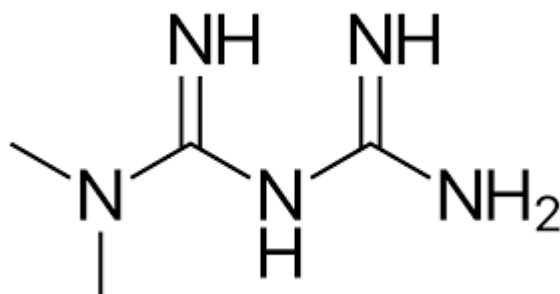


Figura 6. Estructura química de metformina. Tomada de M. Metry et al., 2021

Es altamente soluble en agua (>300 mg/mL) a temperatura ambiente. Específicamente se ha calculado una solubilidad de 425.56 ± 13.44 mg/mL a pH 4.6 y 348.27 ± 15.46 mg/mL a pH 6.8. Tiene dos valores de pKa de 2.8 y 11.5, teniendo las formas bi-protonado/mono-protonado y mono-protonado/neutral.²⁸

La máxima concentración plasmática (C_{max}) es de 1000-1600 $\mu\text{g/L}$ después de una dosis de 500 mg y ocurre alrededor de 3 horas después de la administración. Se absorbe muy poco en el estómago y bastante en el intestino delgado por medio de transportadores y absorción paracelular, sin sufrir metabolismo hepático. La concentración disminuye rápidamente, sin embargo, presenta una eliminación por orina prolongada, teniendo un tiempo de vida media ($t_{1/2}$) de 20 horas. La comida reduce su absorción con un C_{max} 40% menor.²⁸

2.6.2 DICLOFENACO SÓDICO

Diclofenaco es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, comparables o superiores a otros AINEs. Su fórmula molecular es $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NNaO}_2$, peso molecular de 318,14 y en la Figura 7 se muestra su estructura química. Presenta inhibición preferencial a la enzima de ciclooxigenasa-2 (COX-2) y es indicado para el tratamiento de osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Como otros AINEs, el diclofenaco es conocido por aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal y efectos adversos en el corazón, sin embargo, tiene mejor índice terapéutico que otros AINEs.³⁰

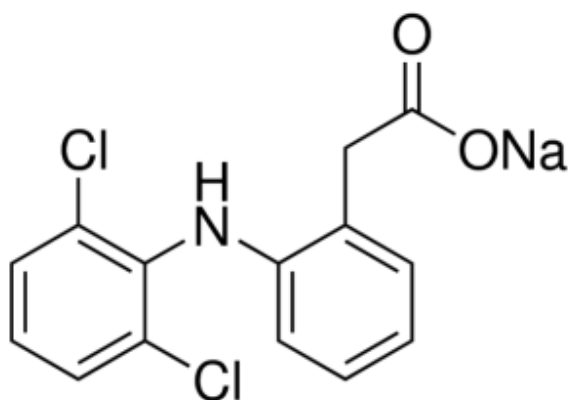


Figura 7. Estructura química del diclofenaco sódico. Tomado de Chuasuwan, B., et al., 2009

Tiene una solubilidad dependiente del pH, en la Tabla 5 se muestran los valores y su valor de **pKa** es de 3.80 a 25 °C. Basado en el BCS se clasifica como un fármaco Clase II por su alta permeabilidad, pero baja solubilidad en medios acuosos, por lo que no se logra disolver completamente en el tracto gastro-intestinal, en este tipo de fármacos la disolución es el paso limitante para la absorción.^{30, 31}

Su metabolismo incluye la biotransformación hepática y una eliminación por orina. Presenta absorción del 100% aunque solamente el 60% del fármaco alcanza a la circulación después de 0.33-2 h de la administración debido al metabolismo de primer paso. Su absorción ocurre en los intestinos.³⁰

Tabla 5. Valores de solubilidad de Diclofenaco sódico a 23 ± 2 °C. Tomado de Chuasuwan, B., et al., 2009

pH	Medio	Solubilidad (mg/mL)
1.2	0.1 N HCl	0.0012
2.0	0.01 N HCl	0.0017
3.0	0.001 N HCl	0.28
4.1	Buffer de Acetatos	0.0033
4.5	Buffer de Acetatos	0.0036
5.5	Buffer de Acetatos	0.036
5.8	Buffer de Fosfatos	0.14
6.0	Buffer de Fosfatos	0.15
6.8	Buffer de Fosfatos	0.67
7.0	Buffer de Fosfatos	1.36
7.4	Buffer de Fosfatos	5.15
7.8	Buffer de Fosfatos	12.00
8.0	Buffer de Fosfatos	12.14

CAPÍTULO 3

DISEÑO EXPERIMENTAL

3.1 Objetivos

- Formular matrices con tres diferentes porcentajes de RetaLac®, conteniendo fármacos de diferente solubilidad (Diclofenaco Sódico o Clorhidrato de Metformina).

- Realizar perfiles de disolución para medir la liberación y determinar el modelo cinético que mejor se ajusta a ella.

- Observar el proceso de erosión, hinchamiento y difusión de las matrices y comprobar la influencia de la solubilidad con su proceso de liberación (o desintegración)

3.2 Materiales

3.2.1 Materia prima

Principio activo

- Clorhidrato de Metformina
Nutrer
Lote: B0921105

- Diclofenaco Sódico Cristales BP
Aarti Drugs Ltd (Helm de México)
Lote: DFS/15100279

Excipientes

- RetaLac® (Co-procesado de 50% monohidrato de α -lactosa y 50% HPMC K4M)
Meggles (Mexalco)

Lote L104394500169372A990

- MicroceLac® (Co-procesado de 75% de monohidrato de α -lactosa y 25% de celulosa microcristalina)

Meggle (Mexalc)

Lote: L103150922

- Talco

Possen

Lote: 325-5-A

- Estearato de magnesio

ADYFARM

Lote: C908704-B

3.2.2 Reactivos

- Hidróxido de sodio

Meyer

Lote N/A

- Fosfato monobásico de potasio

J.T. Baker

Lote: T23C16

- Agua destilada

3.2.3 Equipos

- Mezclador de cubo

- Motor Erweka

Modelo: AR 400

- Flujómetro Erweka

Modelo: GDT

- Determinador de densidad compactada Erweka

Modelo: SVM22

- Tableteadora Piccola
Modelo: B serie: 356 10 estaciones
- Prensa hidráulica Carver
Modelo: 4350L
- Fragilizador Erweka
Modelo TA3R
- Disolutor Hanson Research SR6
Modelo: SR11 6-Flask Dissolution Tests Station

3.2.4 Instrumentos

- Balanza analítica Precisa 321
Modelo: LS 220A SCS
- Medidor de dureza Dr Schleuniger Pharmatron
Modelo: 6D tablet tester
- Cámara Dino
- Potenciómetro OAKTON
Modelo: Ion 510 series
- Espectrofotómetro Thermo Fisher Scientific
Modelo: Genesys 10S UV-VIS

3.3 Planteamiento del diseño

El trabajo experimental se dividió en las etapas listadas a continuación:

ETAPA 1. Elaboración y evaluación de mezclas físicas.

ETAPA 2. Elaboración y evaluación de matrices para pruebas de disolución.

ETAPA 2.a Perfiles de disolución.

ETAPA 3 Elaboración y evaluación de matrices para prueba de hinchamiento.

ETAPA 3.a Prueba de hinchamiento.

Las tabletas de tipo matriz hidrofílica se fabricaron usando dos APIs con diferente solubilidad (Clorhidrato de Metformina o Diclofenaco Sódico) para evaluar su tiempo de liberación a tres diferentes concentraciones de RetaLac® (30%, 50% y 70%) y una formulación control (0% RetaLac), obteniendo un total de 8 formulaciones diferentes. El porcentaje de Talco y Estearato de Magnesio se mantuvo constante, mientras que la cantidad de Microcelac® se ajustó para obtener tabletas con una masa total de 400 mg. En la Figura 8 se muestra un resumen de los 3 niveles de porcentaje de excipientes a usar y en las Tabla 6 y Tabla 7 se muestra desglosado por mg/tableta y porcentaje, la cantidad de excipientes para Metformina y Diclofenaco, respectivamente. Se realizaron pruebas de reología, evaluación a las tabletas, perfiles de disolución y prueba de hinchamiento.

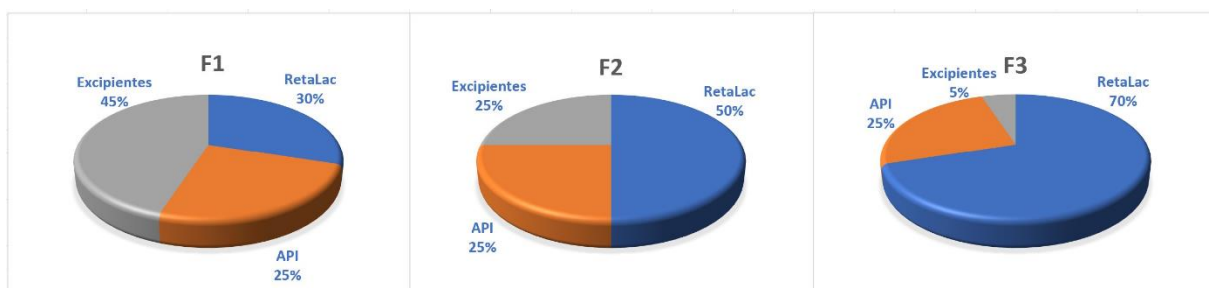


Figura 8. Diagrama global de porcentajes de RetaLac, API y Excipientes para la formulación de matrices con Clorhidrato de Metformina o Diclofenaco Sódico.

Tabla 6. Composición de cada formulación en % y mg/tableta para tabletas de Clorhidrato de Metformina

	FCM		F1M		F2M		F3M	
	%	mg/tableta	%	mg/tableta	%	mg/tableta	%	mg/tableta
Metformina	25	100	25	100	25	100	25	100
RetaLac®	0	0	30	120	50	200	70	280
MicroceLac®	74	296	44	176	24	96	4	16
Talco	0,5	2	0,5	2	0,5	2	0,5	2
Estearato de Mg	0,5	2	0,5	2	0,5	2	0,5	2

Tabla 7. Composición de cada formulación en % y mg/tableta para tabletas de Diclofenaco Sódico

	FCD		F1D		F2D		F3D	
	%	mg/tableta	%	mg/tableta	%	mg/tableta	%	mg/tableta
Diclofenaco	25	100	25	100	25	100	25	100
RetaLac®	0	0	30	120	50	200	70	280
MicroceLac®	74	296	44	176	24	96	4	16
Talco	0,5	2	0,5	2	0,5	2	0,5	2
Estearato de Mg	0,5	2	0,5	2	0,5	2	0,5	2

3.4 Metodología experimental

3.4.1 Etapa 1. Elaboración y evaluación de mezclas físicas

1. Se pesaron los excipientes y APIs para cada formulación con los porcentajes mostrados en la Tabla 1 y Tabla 2, ajustando a un lote de 200 g.
Para el caso de Clorhidrato de Metformina, previamente se pasó a través de un molino IKA MF10 para obtener un polvo sin apelmazar.
2. Se tamizaron usando una malla #20.
3. Se mezcló el API, RetaLac® y MicroceLac® usando un mezclador de cubo durante 10 min. a 20 rpm.
4. Se adicionó talco y Estearato de Mg con mezclado durante 5 min a 20 rpm.

Se realizaron las siguientes evaluaciones a las mezclas físicas obtenidas:

- **Velocidad de flujo**

1. Se pesaron 3 vasos de precipitado de 250 mL.
2. Se llenó la tolva del flujómetro con mezcla física y se tomó el tiempo que toma a la mezcla fluir a través de él.
3. Se pesó el vaso con polvo y por diferencia de pesos se determinó la masa de polvo que fluyó.

4. Usando la fórmula $V_{flujo} = \frac{m}{t}$ se determinó la velocidad de flujo del polvo. La prueba se realizó por triplicado para cada mezcla de polvos.

● **Densidad aparente y compactada**

- ✓ Se identificaron y se pesaron 2 probetas de 100 mL.
- ✓ Se llenó cada una con polvo hasta obtener un volumen entre 90-100 mL y se registró la graduación más próxima donde se encuentre el polvo.
- ✓ Las probetas se colocaron en el asentador de polvos Erweka y se ajustó a 500 asentamientos.
- ✓ Se registró el volumen final tomando la graduación más próxima.
- ✓ Se pesaron las probetas y por diferencia de peso se determinó la masa de los polvos. La densidad se calculó usando la fórmula $\rho = \frac{m}{v}$, para la densidad aparente (ρ_a) se usó el volumen inicial mientras que para la densidad compactada (ρ_c) se usó el volumen después de los 500 asentamientos.
- ✓ Con los datos de densidades se obtuvieron los índices de compresibilidad (IC) y Hausner (IH) utilizando las siguientes fórmulas:

$$\rho_a = \frac{\text{peso polvo}}{V_0 \text{ probeta}} \qquad \rho_c = \frac{\text{peso polvo}}{V_{500} \text{ probeta}}$$

$$IC = \frac{(\rho_c - \rho_a)}{\rho_c} \times 100 \qquad IH = \frac{\rho_c}{\rho_a}$$

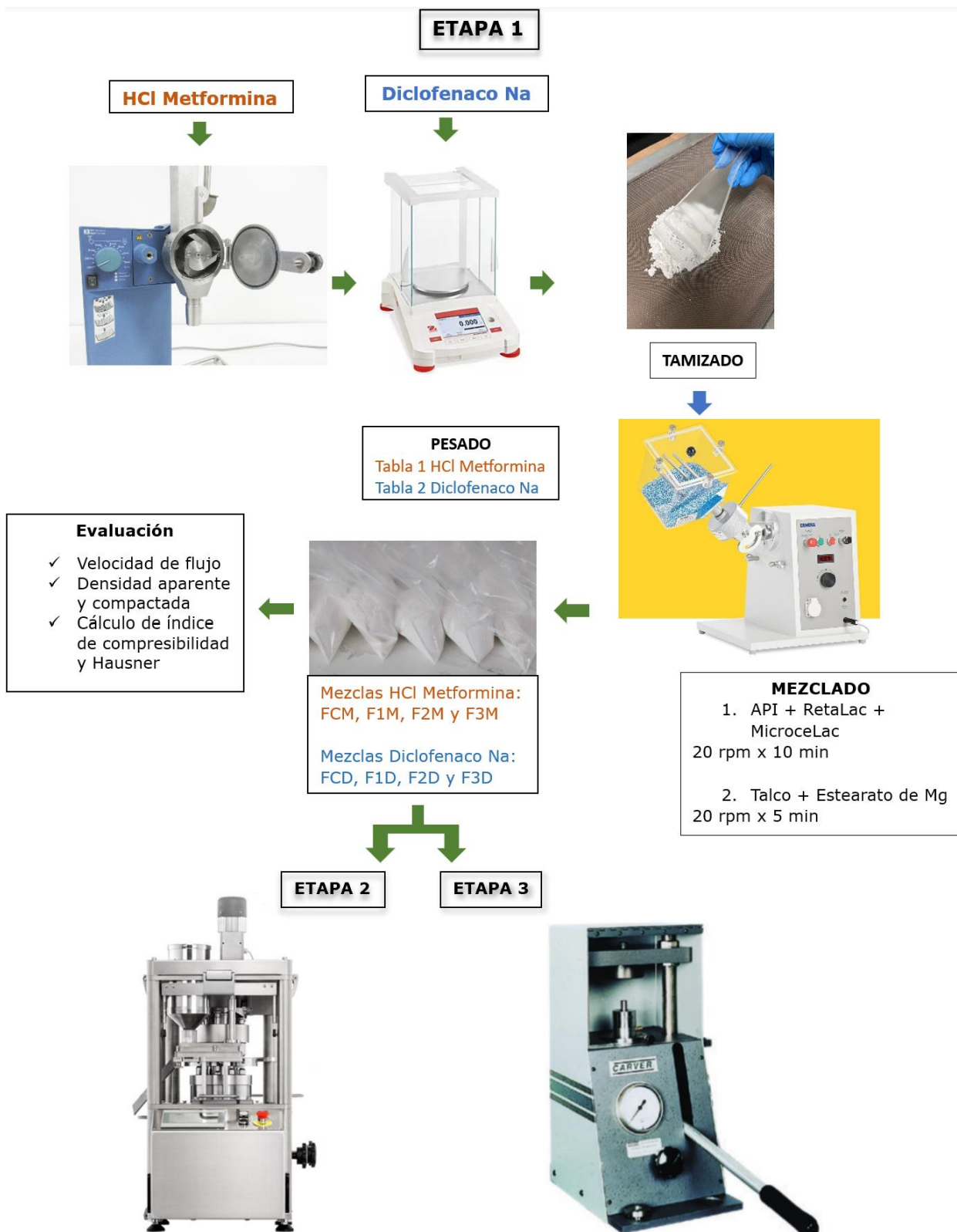


Figura 9. Diagrama de proceso de elaboración y evaluación de mezclas físicas.

3.4.2 Etapa 2. Elaboración y evaluación de matrices para pruebas de disolución.

Para las pruebas de disolución se fabricaron matrices usando la tableteadora Piccola con punzones de 11 mm., ajustando la masa a 400 ± 20 mg y dureza entre 8-11 kP.

A las tabletas obtenidas se les realizaron las siguientes evaluaciones:

- **Masa.** Se escogieron 20 tabletas al azar de cada formulación y se les midió su masa usando una balanza analítica.
- **Dureza.** Se escogieron 20 tabletas al azar de cada formulación y se les midió la dureza usando el durómetro.
- **Friabilidad**
 - ✓ Se pesó un vaso de precipitado de 50 mL.
 - ✓ En el mismo vaso de precipitados se pesaron las tabletas correspondientes lo más cercano a una masa inicial (m_i) de 6.5 g.
 - ✓ Se ajustó el fragilizador Temsa a 20 rpm.
 - ✓ Se colocaron las tabletas dentro del fragilizador y se corrió la prueba durante 4 min.
 - ✓ A las tabletas se les quitó el exceso de polvo y se pesaron nuevamente. Por medio de diferencia de peso se determinó la masa final (m_f) de las tabletas.
 - ✓ Se calculó el % de friabilidad usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Friabilidad} = \frac{m_i - m_f}{m_i} \times 100$$

La prueba se realizó por triplicado para cada formulación.

Las tabletas se llevaron a Etapa 2.a

3.4.3 Etapa 2.a Perfiles de disolución

Preparación de curva de calibración para Clorhidrato de Metformina y Diclofenaco Sódico:

- ✓ Se pesaron 12.5 mg del API y se colocaron en un matraz volumétrico de 50 mL, llevando al aforo con solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M a pH= 7.5 para Diclofenaco Sódico y solución amortiguadora de fosfatos al 0,68% (m/v) a pH= 6.8 para Clorhidrato de Metformina. Durante todo el proceso el Diclofenaco Sódico se mantuvo protegido de la luz.
- ✓ En matraces de 50 mL se colocaron alícuotas de 1.0, 2.0, 4.0, 4.0 y 5.0 mL, llenando hasta la marca del aforo con la solución buffer correspondiente. Las concentraciones obtenidas fueron 5, 10, 15, 20 y 25 µg/mL, respectivamente.
- ✓ Se determinó la absorbancia usando espectrofotómetro a $\lambda = 276\text{nm}$ para Diclofenaco Sódico y $\lambda = 233\text{nm}$ para Clorhidrato de Metformina. La prueba se realizó por triplicado para cada API

Realización de perfil de disolución:

- ✓ Siguiendo la metodología descrita en la FEUM 2013, se usó el disolutor con el Aparato 2 (paletas) ajustadas la velocidad a 100 rpm, los vasos se llenaron con 900 mL de solución Buffer de Fosfatos con pH= 7.5 para matrices con diclofenaco y pH= 6.8 para matrices con metformina, ambas a temperatura de 37°C.
- ✓ Se tomaron 5 mL de muestra (con reposición) usando un filtro de 35µm a tiempo de 5, 15, 30, 60, 90 y 120 min para las tabletas sin RetaLac y para las tabletas con RetaLac los tiempos de muestreo fueron 30, 60, 120, 240, 360 y 480 min.
- ✓ Las muestras se diluyeron y se leyeron usando el espectrofotómetro a la longitud de onda correspondiente: Metformina 232nm y Diclofenaco: 276nm.
- ✓ A los datos obtenidos se les realizó un análisis estadístico usando el programa Statgraphics Centurion XVI.

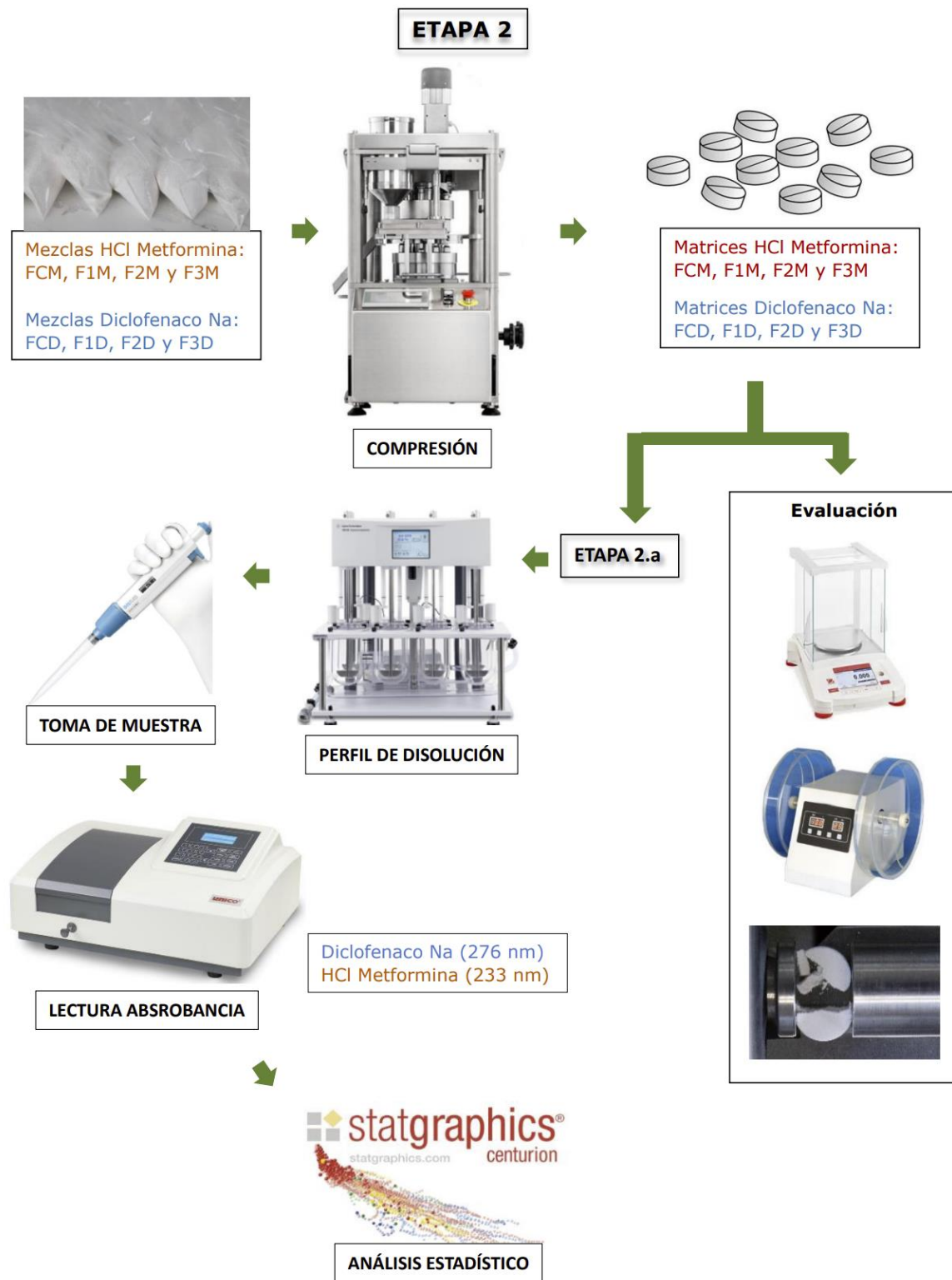


Figura 10. Diagrama de elaboración, evaluación y perfiles de disolución de matrices en Etapa 2 y Etapa 2a.

3.4.4 Etapa 3. Elaboración de matrices para prueba de hinchamiento.

- ✓ Se fabricaron de manera manual tabletas con caras planas. Para tal fin se hizo uso de la prensa Carver, utilizando herramental de 13 mm, con presión de 1 T durante 3 segundos.
- ✓ Se pesaron 600mg de cada formulación (n = 5), para poder obtener 5 tabletas de cada una y se comprimieron de forma manual.
- ✓ Las matrices obtenidas se usaron para la Etapa 3.a

3.4.5 Etapa 3.a Prueba de hinchamiento

- ✓ Se preparó 1L de agua teñida color azul ó rojo.
- ✓ Se colocó una tableta entre dos acrílicos ajustados con tornillos para mantener expuestas solo las caras laterales.
- ✓ El acrílico se sumergió en agua con temperatura a 37°C y con agitación. El color azul corresponde a matrices de Diclofenaco y el color rojo a matrices de Metformina.
- ✓ Se adaptó la cámara al microscopio y se tomaron fotos a los tiempos 1, 30, 60, 120 y 240 min, para observar el proceso de difusión, hinchamiento y erosión de la matriz.



Figura 11. Diagrama de elaboración, evaluación y prueba de hinchamiento de matrices en Etapa 3 y Etapa 3a.

CAPÍTULO 4 RESULTADOS

4.1 Evaluación de Mezclas Físicas

4.1.1 Velocidad de Flujo, Densidad Aparente y Compactada, Compresibilidad, Índice de Hausner y Tipo de Flujo

Tabla 8. Resultados de la velocidad de flujo, densidad aparente y compactada, índice de compresibilidad, índice de Hausner y tipo de flujo para cada formulación con Diclofenaco.

F	Velocidad de flujo (g/seg)	ρ aparente	ρ compactada	% Compresibilidad	Índice de Hausner	Tipo de flujo
FCD	3.412	0.550	0.659	16.486	1.197	Regular
F1D	7.368	0.501	0.608	17.475	1.213	Regular
F2D	8.647	0.461	0.558	17.459	1.212	Regular
F3D	5.127	0.415	0.503	17.572	1.213	Regular

F = Formulación, ρ = densidad

Tabla 9. Resultados de la velocidad de flujo, densidad aparente y compactada, índice de compresibilidad, índice de Hausner y tipo de flujo para cada formulación con Metformina.

F	Velocidad de flujo (g/seg)	ρ aparente	ρ compactada	% Compresibilidad	Índice de Hausner	Tipo de flujo
FCM	11.881	0.558	0.648	18.836	1.161	Bueno
F1M	8.555	0.490	0.597	17.851	1.217	Regular
F2M	8.088	0.456	0.565	19.231	1.238	Regular
F3M	4.216	0.439	0.523	16.047	1.191	Regular

F = Formulación, ρ = densidad

4.2 Evaluación de tabletas

4.2.1 Masa y Resistencia a la Ruptura

Tabla 10. Resultados de masa y dureza de tabletas con Diclofenaco.

F	n	Masa		Resistencia a la Ruptura	
		Promedio (mg)	D.E. (mg)	Promedio (kP)	D.E. (kP)
FCD	15	401.6	1.723	9.55	0.37
F1D	15	402.46	2.695	9.72	0.33
F2D	15	400.06	2.914	8.62	0.16
F3D	15	403.06	4.283	9.79	0.26

F=Formulación, n= número de tabletas, D.E.= Desviación Estándar

Tabla 11. Resultados de masa y dureza de tabletas con Metformina.

F	n	Masa		Resistencia a la Ruptura	
		Promedio (mg)	D.E. (mg)	Promedio (kP)	D.E. (kP)
FCM	15	402.0	4.855	9.34	0.45
F1M	15	402.0	3.207	9.82	0.38
F2M	15	399.66	3.921	8.98	0.33
F3M	15	401.6	4.822	9.72	0.34

F=Formulación, n= número de tabletas, D.E.= Desviación Estándar

4.2.2 Fragilidad

Tabla 12. Resultados de fragilidad de tabletas con Diclofenaco y Metformina.

Formulación diclofenaco	% Fragilidad	Formulación metformina	% Fragilidad
FCD	0.296	FCM	0.388
F1D	0.216	F1M	0.421
F2D	0.406	F2M	0.436
F3D	0.369	F3M	0.484

4.3 Curva de calibración

Figura 12. Gráfico de curva de calibración de Diclofenaco sódico con buffer de fosfatos a pH= 7.5

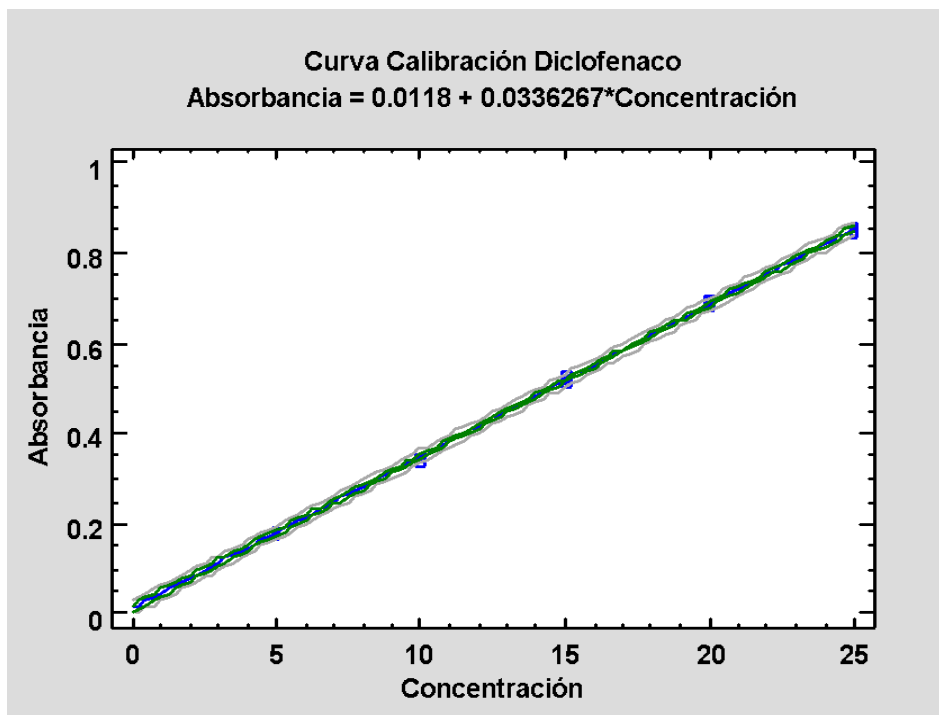
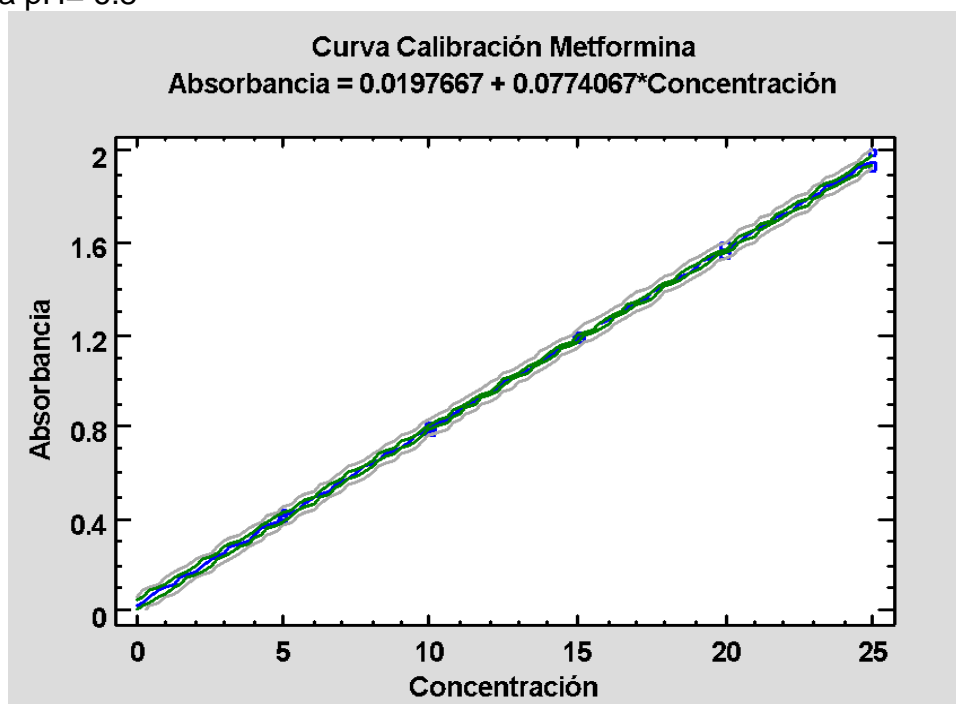


Figura 13. Gráfico de curva de calibración de Clorhidrato de Metformina con buffer de fosfatos a pH= 6.8



4.4 Perfil de Disolución

4.4.1 Matrices con Diclofenaco Sódico

Tabla 13. Porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo para FCD.

FCD	% API DISUELTO						PROMEDIO
t (min)	A	B	C	D	E	F	
5	39.63	18.27	28.85	26.99	30.67	35.59	30.00
15	88.40	74.10	85.68	83.20	78.06	90.69	83.35
30	89.61	88.40	86.37	90.42	87.54	91.04	88.89
60	90.30	88.74	89.48	90.93	87.37	91.21	89.67
90	90.81	88.92	89.66	91.62	88.23	91.56	90.13
120	91.33	89.09	90.17	92.13	89.43	91.90	90.68

Tabla 14. Porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo para F1D.

F1D	% API DISUELTO						PROMEDIO
t (min)	A	B	C	D	E	F	
30	64.66	64.31	42.83	38.6	61.43	69.62	56.91
60	74.40	71.50	62.96	49.11	67.91	77.91	67.30
120	87.06	81.76	81.90	63.41	76.44	88.27	79.81
240	109.81	96.13	99.65	83.23	91.63	95.53	95.99

Tabla 15. Porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo para F2D.

F2D	% API DISUELTO						PROMEDIO
t (min)	A	B	C	D	E	F	
30	14.57	14.06	14.82	14.14	15.34	16.37	14.88
60	22.63	23.26	22.75	21.38	22.57	22.40	22.50
120	33.78	34.90	35.33	32.51	34.98	34.98	34.41
240	51.10	48.78	53.94	47.71	53.59	52.56	51.28
360	63.10	66.15	68.24	62.91	64.62	65.31	65.05
480	75.79	76.91	80.13	74.39	76.51	76.85	76.76

Tabla 16. Porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo para F3D.

F3D	% API DISUELTO						PROMEDIO
	A	B	C	D	E	F	
30	9.60	7.99	11.04	9.72	11.04	9.28	9.78
60	15.01	11.90	15.96	15.45	16.64	14.27	14.87
120	24.25	19.89	24.79	23.96	25.98	22.69	23.59
240	39.26	32.50	39.56	38.37	41.60	35.75	37.84
360	50.77	45.47	54.33	53.13	56.20	47.27	51.20
480	60.72	51.51	64.01	61.46	66.05	55.35	59.85

Figura 14. Gráfico de perfil de disolución de matrices con Diclofenaco Sódico

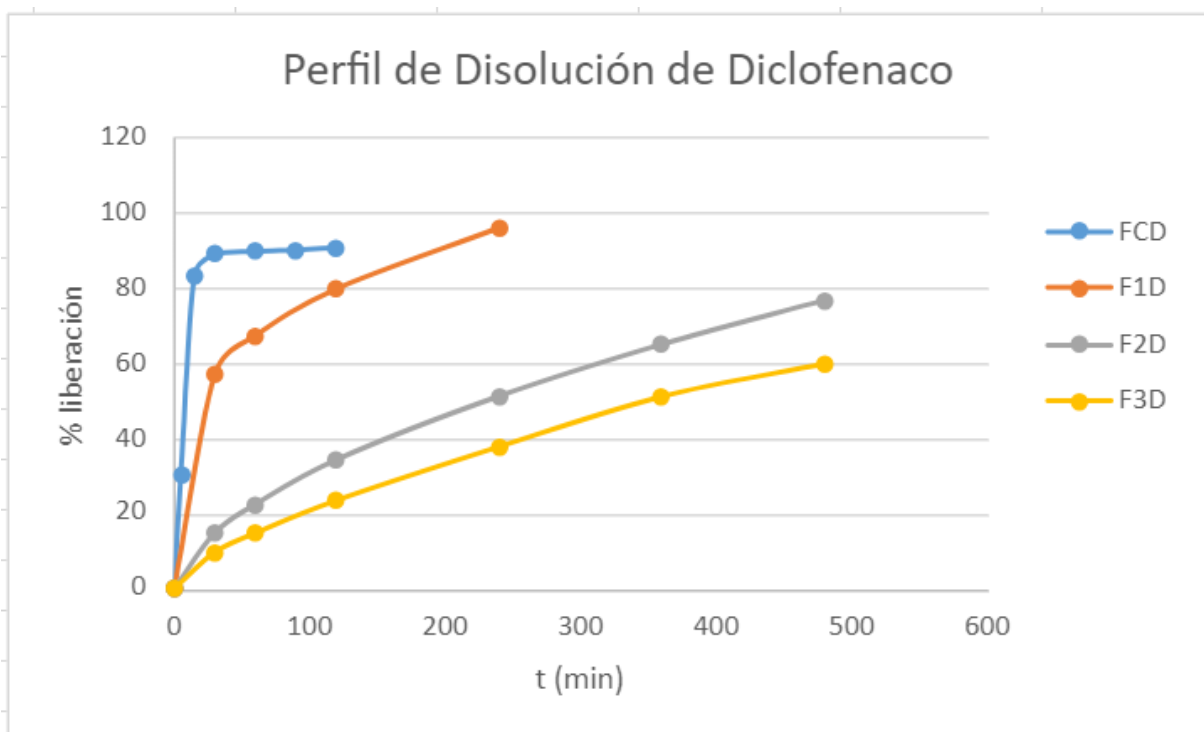
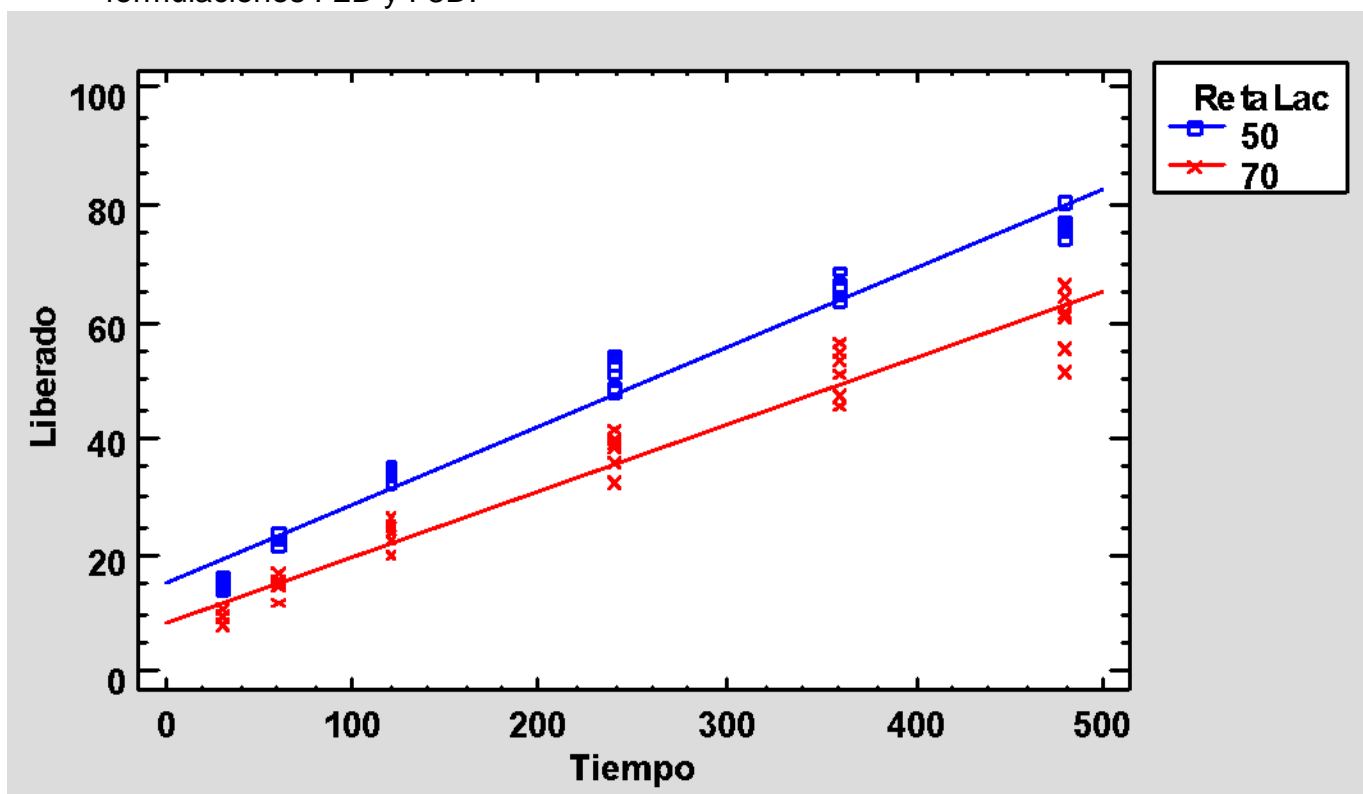


Tabla 17. Modelos cinéticos para las matrices con Diclofenaco

	ORDEN CERO		PRIMER ORDEN		HIGUCHI		KORSMEYER-PEPPAS	
	r^2	K_0 (%/min)	r^2	K_1 (log %/min)	r^2	K_H (%/min ^{1/2})	r^2	n
F1D	67.846	0.178	69.556	18.722	70.073	3.872	70.223	0.26
F2D	97.719	0.135	88.26	22.15	99.487	3.773	99.529	0.592
F3D	96.196	0.112	88.07	18.154	96.93	3.114	97.244	0.664

Figura 15. Gráfico de modelo matemático ajustado a Orden Cero para las formulaciones F2D y F3D.



4.4.2 Matrices con Clorhidrato de Metformina

Tabla 18. Porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo para FCM.

FCM	% API DISUELTO						PROMEDIO
t (min)	A	B	C	D	E	F	
5	87.13	84.34	83.78	83.10	85.03	91.54	85.82
15	90.33	84.48	91.93	90.38	87.65	94.19	89.83
30	91.45	97.09	94.69	90.65	91.24	99.08	94.03

Tabla 19. Porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo para F1M.

F1M	% API DISUELTO						PROMEDIO
t (min)	A	B	C	D	E	F	
30	37.18	44.41	42.08	33.42	47.44	37.83	40.39
60	50.03	62.85	62.51	52.75	66.77	53.75	58.11
120	69.12	83.16	75.46	72.23	84.06	72.75	76.13
240	87.71	97.34	92.24	92.93	94.74	91.43	92.73
360	93.35	99.84	95.71	99.55	95.43	95.23	96.52

Tabla 20. Porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo para F2M.

F2M	% API DISUELTO						PROMEDIO
t (min)	A	B	C	D	E	F	
30	34.62	33.97	37.55	32.02	31.20	31.54	33.48
60	51.17	50.16	53.33	47.38	46.61	46.00	49.11
120	70.94	67.05	69.07	65.59	65.29	63.50	66.91
240	89.52	84.13	87.56	84.97	88.54	81.81	86.09
360	93.64	92.60	93.17	92.56	99.33	91.38	93.78

Tabla 21. Porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo para F3M.

F3M	% API DISUELTO						PROMEDIO
	A	B	C	D	E	F	
30	21.03	18.26	24.34	23.72	25.47	23.55	22.73
60	29.33	27.31	33.43	32.97	33.90	30.41	31.22
120	60.19	56.45	67.00	66.83	68.40	62.44	63.55
240	77.76	73.89	84.55	82.94	84.41	79.96	80.59
360	92.02	86.48	92.14	91.91	92.42	88.72	90.61

Figura 16. Gráfico de perfil de disolución de matrices con Clorhidrato de Metformina.

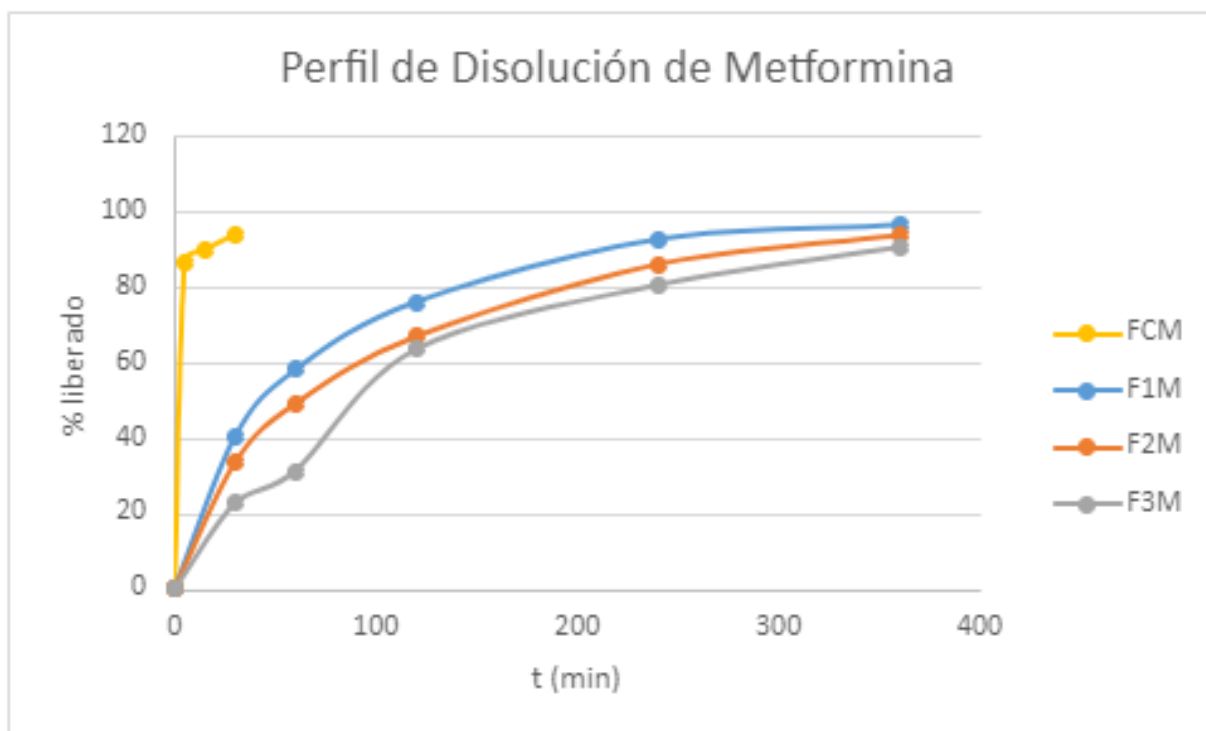


Tabla 22. Modelos cinéticos para matrices con Metformina

	ORDEN CERO		PRIMER ORDEN		HIGUCHI		KORSMEYER-PEPPAS	
	r^2	K_0 (%/min)	r^2	K_1 (log %/min)	r^2	K_H (%/min ^{1/2})	r^2	n
F1M	80.527	0.158	72.26	23.317	89.19	4.135	91.21	0.355
F2M	89.09	0.174	80.39	24.844	95.9	4.474	96.71	0.417
F3M	87.31	0.205	78.15	29.183	93.93	5.271	92.95	0.592

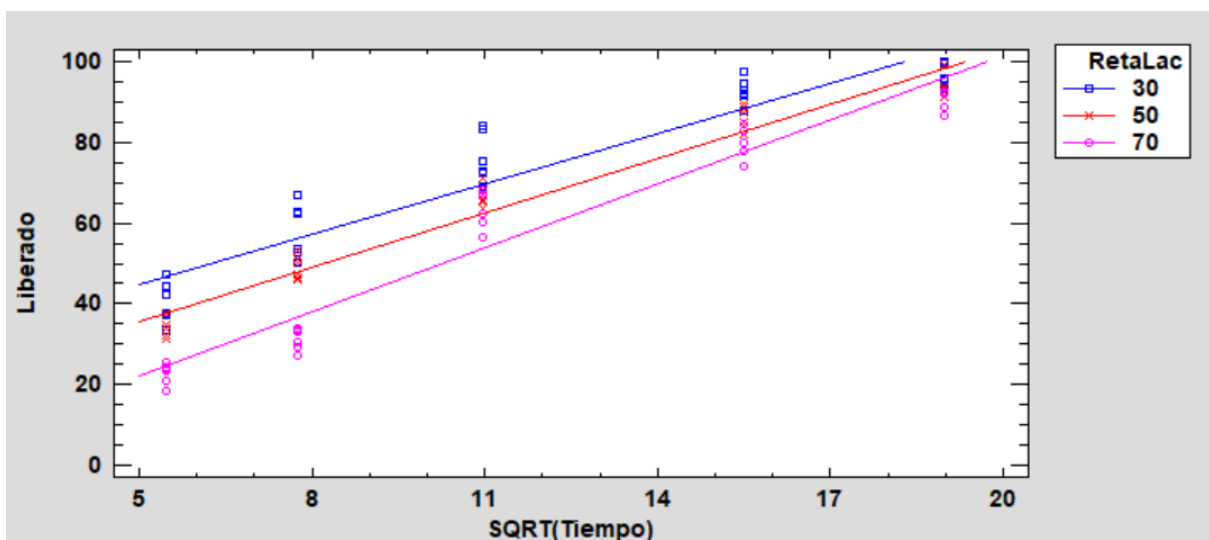


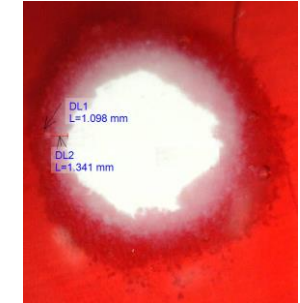
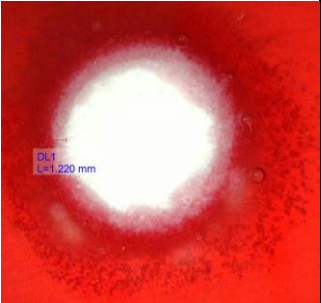
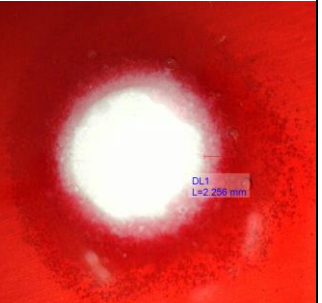
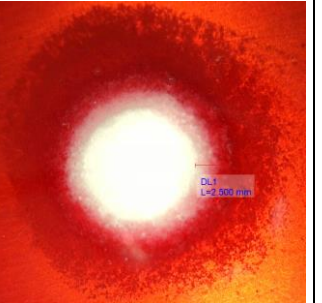
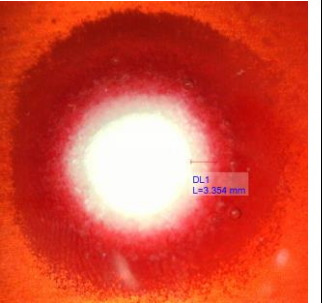
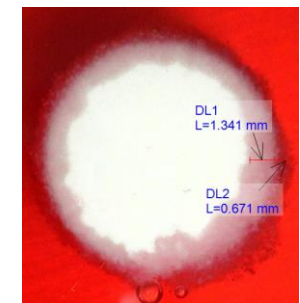
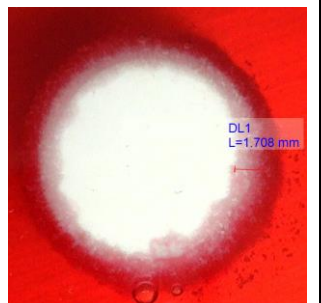
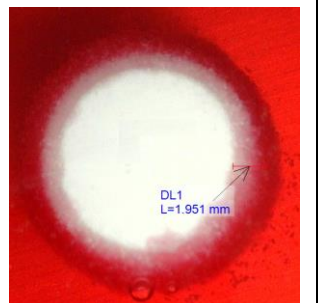
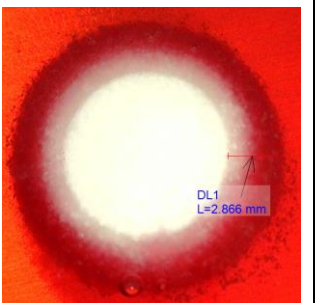


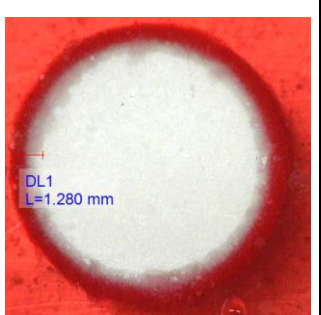
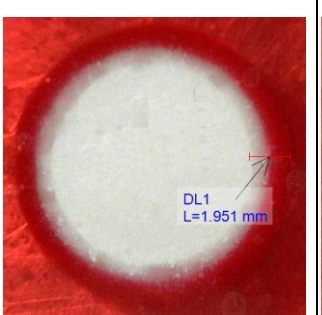

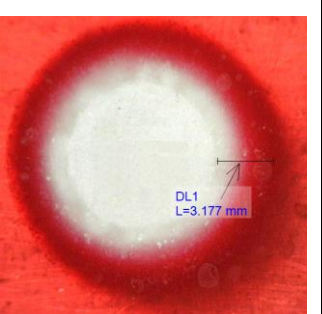
Figura 17. Gráfico del modelo ajustado de Higuchi para formulaciones F1M, F2M y F3M.

4.5 Prueba de hinchamiento y erosión

Tabla 23. Hinchamiento y erosión durante el tiempo en matrices de Diclofenaco

DICLOFENACO	1 min	30 min	60 min	120 min	240 min
F1D 30% RetaLac®		 DL1 L=1.280 mm	 DL0 L=2.073 mm	 DL0 L=2.074 mm	 DL0 L=2.200 mm
F2D 50% RetaLac®	 DL0 L=0.498 mm	 DL1 L=1.159 mm	 DL1 L=1.220 mm	 DL1 L=2.683 mm	 DL0 L=3.252 mm
F3D 70% RetaLac®		 DL1 L=1.159 mm	 DL1 L=1.159 mm	 DL1 L=2.012 mm	 DL1 L=2.378 mm

Tabla 24. Hinchamiento y erosión durante el tiempo en matrices de Metformina

Metformina	1 min	30 min	60 min	120 min	240 min
F1M 30% RetaLac®					
F2M 50% RetaLac®					
F3M 70% RetaLac®					

CAPÍTULO 5

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1 Evaluación de Mezclas Físicas

Los resultados obtenidos de la evaluación de las mezclas físicas se muestran en la Tabla 8 para las tabletas con diclofenaco y en la Tabla 9 para las que contienen metformina. Se puede observar que los datos de índice de Hausner y porcentaje de compresibilidad para todas las formulaciones se encuentran dentro del intervalo de un flujo “regular” según los parámetros establecidos en la USP 2022. El efecto de la composición sobre el flujo es marginal, ya que la mayoría de las formulaciones se califican como flujo regular.

El MicroceLac 100 pudo ayudar en el flujo de todas las formulaciones, tiene la característica de forma casi esférica por lo que brinda propiedades de buen flujo, a diferencia del RetaLac que presenta una forma irregular.

En el caso particular de la mezcla con metformina, se nota el efecto del MicroceLac 100 sobre la velocidad de flujo, ya que la formulación con mayor porcentaje de ésta (FCM) tiene una mayor velocidad que las demás mezclas.

5.2 Evaluación de Tabletetas

En la Tabla 10 se muestran los resultados de la evaluación de tabletetas con Diclofenaco y en la Tabla 11 los resultados de tabletetas con Metformina. En ambos casos se estableció un límite de aceptación de masa de tableta dentro del intervalo de 400 mg \pm 20 mg, mismos que se han cumplido para ambos fármacos y además corresponden a una variación del \pm 5% del peso establecido.

En la Tabla 10 y Tabla 11 también se muestran los valores de la resistencia a la ruptura para diclofenaco y metformina, respectivamente. En este parámetro se estableció un intervalo de 7.0 kP a 11.0 kP, y se observa que las tabletas de todas las formulaciones cumplieron el parámetro.

En la Tabla 12 se muestran los resultados obtenidos en la prueba de fragilidad para todas las tabletas de las formulaciones, tanto de diclofenaco como metformina. La FEUM 2013 establece que al terminar la prueba la pérdida de peso por astillamiento o abrasión no sea mayor a 1.0 por ciento¹⁹, así que todas las formulaciones pasaron la prueba.

Teniendo estos resultados podemos determinar que las matrices son adecuadas para continuar nuestro experimento y que estos factores no influyen en la liberación del fármaco.

5.3 Perfil de disolución

Los resultados obtenidos en las pruebas de disolución fueron analizados con el programa de Statgraphics 18 para encontrar el modelo con mejor ajuste a una cinética de liberación con los datos experimentales.

En las Tablas 14, 15 y 16 se resumen los resultados de liberación obtenidos para las formulaciones de diclofenaco con porcentaje de RetaLac del 30%, 50% y 70% respectivamente. En la Figura 14 se muestra el gráfico del porcentaje de liberación vs. Tiempo, donde se puede observar de forma general que la velocidad de liberación si se ve afectada con el porcentaje de RetaLac, alcanzando una liberación del 80% en 2 horas para F1D y 8 horas para F2D. En el caso de F3D alcanzó una liberación solo del 60% en 8 horas.

Hay que recordar que el diclofenaco sódico tiene una solubilidad dependiente del pH y que la prueba se realizó en un medio con pH= 7.5, por lo que la solubilidad corresponde a 5.15 mg/mL³⁰, se puede asegurar que cumple con condiciones “sink”,

ya que en un medio de 900mL, el 10% del fármaco a disolver corresponde a 463.5mg y en las tabletas se tiene 100 mg. De esta forma se garantiza que la prueba no llegará a una saturación que afecte los resultados obtenidos.

Al estudiar los modelos cinéticos, que se muestran en la Tabla 17, se encontró que la formulación F1D que corresponde a 30% de RetaLac no presentó un ajuste con ningún modelo a los datos obtenidos. La relación del fármaco:HPMC es una variable importante a considerar, donde un aumento en la concentración del polímero provoca un incremento en la viscosidad del gel además de que brinda una formación con mejor estructura³³; por lo que posiblemente la concentración del RetaLac no fue suficiente para brindar un gel con una estructura firme, teniendo una erosión de la matriz más rápido y la disolución y difusión del diclofenaco rápido. Otro factor por considerar es la presencia de la lactosa en el co-procesado, la cual es soluble en agua y pudo intervenir en aumentar la penetración del agua a la matriz.¹² Más adelante en la prueba de hinchamiento se puede observar a mayor detalle la erosión que se presentó a corto tiempo. Por esta razón no se consideró esta formulación en los modelos cinéticos con las otras formulaciones.

En la Tabla 17 se puede observar que en las formulaciones F2D y F3D no lograron un ajuste con primer orden, pero sí una correlación arriba del 95 por ciento para el resto de los modelos cinéticos. A pesar de que el modelo con mejor ajuste fue el de Korsmeyer-Peppas, se decidió tomar los datos del modelo de orden cero porque el ajuste es bueno y al representar una liberación constante, la interpretación y predicción de la liberación es más sencilla. Las formulaciones F2D y F3D tuvieron una r^2 de 97.71 y 96.19 respectivamente. En la Figura 15 se muestra el gráfico de liberación con orden cero.

Para F2D se tiene una ecuación de:

$$\%Liberado = 15.04\% + (0.135 \%/min)(t \text{ min}) \dots \text{Ecuación 6}$$

Para F3D se tiene la siguiente ecuación:

$$\% \text{Liberado} = 8.708\% + (0.112 \%/ \text{min})(t \text{ min}) \dots \text{Ecuación 7}$$

Por la Ecuación 1 se sabe que la pendiente corresponde a **K** la velocidad de liberación y se observa una disminución con respecto al aumento del porcentaje de RetaLac: 0.135 %/min para 50% RetaLac (F2D) y 0.112 %/min para 70% RetaLac (F3D) con lo que se confirma que la velocidad de liberación está determinada por la concentración de RetaLac. Por las ecuaciones 6 y 7 sabemos que la liberación del 80% se alcanza para F2D en 8 horas y F3D en 10.6 horas.

Se observa que en ambos casos la ordenada al origen no es cero, sino que existe una cantidad liberada al tiempo 0, esto es el fenómeno de “burst”. El efecto “burst”, como se ha mencionado anteriormente, es una liberación inmediatamente al contacto de la matriz con el medio y antes de que la velocidad de liberación alcance un perfil estable. Este fenómeno se puede ver desde dos perspectivas: puede ser considerado como una ventaja para las dosis de carga, por ejemplo, en el tratamiento del dolor, o bien, como una desventaja por el riesgo de toxicidad que pueda ocurrir. Las razones por las que ocurre este fenómeno en las matrices son: (i) el fármaco que se encuentra atrapado en la superficie de la matriz es liberado al contacto con el medio por su solubilidad y el gradiente de concentración que se forma, (ii) por la concentración del polímero que afecta en la rigidez de la capa de gel capaz de retener la difusión del fármaco.³² También se puede observar que con el aumento de la concentración de RetaLac, el porcentaje liberado por efecto “burst” disminuye.

Para deducir el mecanismo de liberación se consideró el valor de **n** del modelo de Korsmeyer-Peppas. En la Tabla 17 se tiene para F2D **n**= 0.59 y F3D **n**= 0.66, por lo que se puede considerar un “transporte anómalo”, donde la liberación del fármaco depende simultáneamente del hinchamiento en la matriz y el fenómeno de difusión.¹² Los datos también se ajustaron al modelo de Higuchi por lo que también se confirma un mecanismo de liberación por difusión.

En la Figura 16 se muestra el gráfico del perfil de disolución de las matrices con metformina y en la Figura 17 el gráfico del modelo cinético de Higuchi. Con las ecuaciones 8, 9 y 10 se calcula que los sistemas alcanzaron el 80% de liberación en 3 horas F1M, 3.7 horas F2M y 4.2 horas.

Las ecuaciones de la gráfica son:

$$\text{F1M} \quad \% \text{Liberado} = 24.27 \% + 4.13 \% / \text{min}^{1/2} * (t \text{ min})^{1/2} \dots \text{Ecuación 8}$$

$$\text{F2M} \quad \% \text{Liberado} = 13.4 \% + 4.47 \% / \text{min}^{1/2} * (t \text{ min})^{1/2} \dots \text{Ecuación 9}$$

$$\text{F3M} \quad \% \text{Liberado} = -4.08 \% + 5.27 \% / \text{min}^{1/2} * (t \text{ min})^{1/2} \dots \text{Ecuación 10}$$

Al igual que con las matrices del diclofenaco, se presenta el efecto “burst” aunque más marcado por un mayor porcentaje de liberación al instante, mucho tiene que ver con las razones anteriormente mencionadas y cabe destacar que la alta solubilidad de la metformina tiene un aporte importante en el efecto. Pero a diferencia del diclofenaco, con las matrices de metformina la velocidad de liberación no bajó con el aumento del RetaLac, donde F1M tiene 4.13 %/min^{1/2} vs F3M 5.27 %/min^{1/2}, sin embargo, se compensa con el tiempo del inicio de liberación ya que presentó un tiempo lag que significa un retraso en el inicio de la liberación.

Para el mecanismo de liberación se muestra la r^2 y K de los diferentes modelos cinéticos en la Tabla 22. En el modelo de Korsmeyer-Peppas se tuvo una r^2 arriba de 90 y los valores de n para F1M y F2M, 0.35 y 0.41 respectivamente, nos indican una liberación por difusión de Fick en donde la velocidad de difusión es mayor a la velocidad de relajación de las cadenas del polímero. La solubilidad del fármaco afecta la velocidad de liberación y en general, fármacos solubles en agua tienen un mecanismo de liberación basado en difusión a través de la capa de gel ¹², puede ocurrir por las microcavidades formadas por la disolución del fármaco y la lactosa presente en el RetaLac.

F3M que tiene una liberación por transporte anómalo donde la liberación ocurre a la par de la difusión y el hinchamiento del polímero. Es la formulación con mayor

porcentaje de RetaLac (70%) por lo que la cantidad de polímero pudo ayudar a brindar un gel más resistente a la fisura y desintegración.

En las Figuras 18 y Figura 19 se hace la comparación de las velocidades de liberación con diferentes APIs y mismo porcentaje de RetaLac, usando el modelo de Higuchi. Se observa que las diferencias de las velocidades se deben no a la fórmula sino a la solubilidad del API.

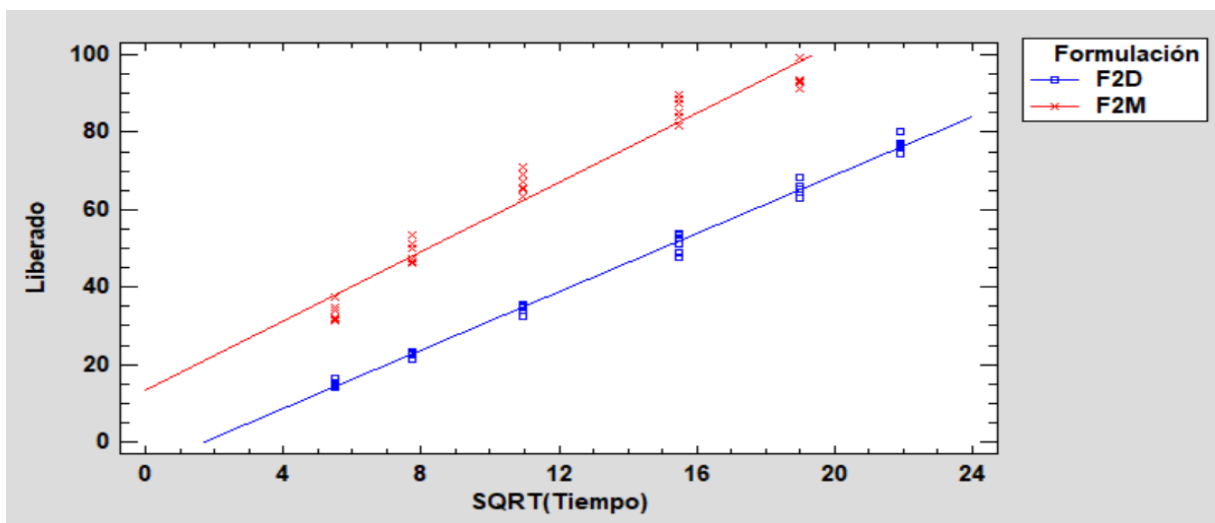


Figura 18. Comparación de velocidades de liberación con modelo Higuchi para formulaciones F2D y F2M.

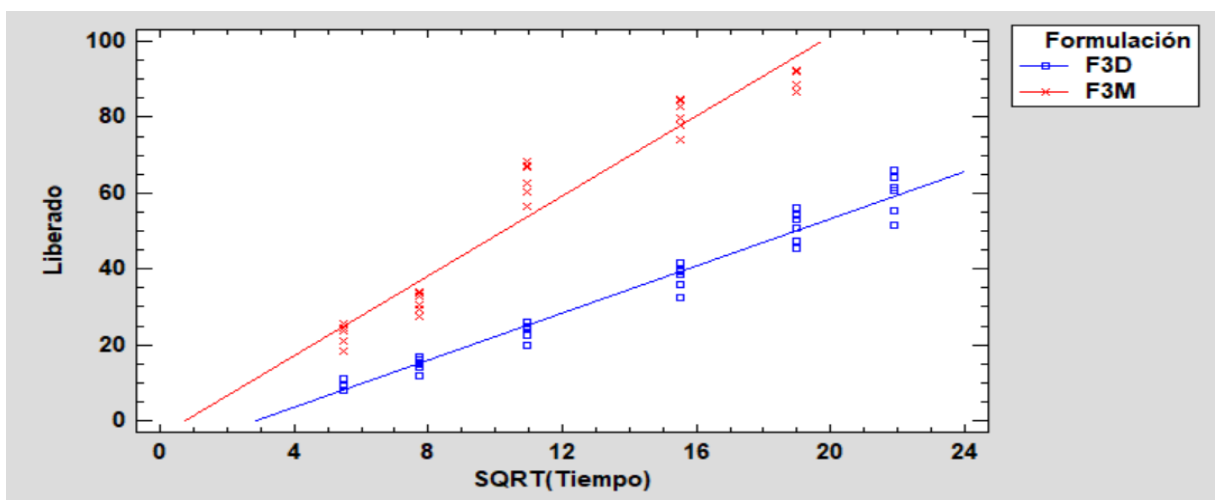


Figura 19. Comparación de velocidades de liberación con modelo Higuchi para formulaciones F3D y F3M.

Tabla 25. Comparación de velocidades de liberación y porcentaje liberado dependiendo de la concentración del polímero y la solubilidad del API.

% RetaLac		k_H (%/min ^{1/2})	% liberado efecto burst		k_H (%/min ^{1/2})	Ordenada al origen	lag time (min)
30	Metformina 348.27 mg/mL	4.135	24.27	Diclofenaco 5.15 mg/mL pH=7.5	-----	-----	-----
50		4.474	13.4		3.773	-6.514	2.98
70		5.271	-4.08*		3.114	-8.955	8.3

*lag time= 0.6 min

En la Tabla 25 se resumen las constantes de Higuchi y el efecto burst de las diferentes formulaciones. Se observa que en las matrices con diclofenaco tiene valores negativos, por lo que presentan un lag time, donde el inicio de liberación se extendió. Esto pudo ocurrir por la baja solubilidad del diclofenaco y el HPMC. En matrices con metformina solo se presentó con concentraciones de RetaLac del 70%, este efecto también ayudó a que la liberación se prolongara.

5.4 Prueba de hinchamiento y erosión

Para realizar la prueba se colocó una tableta con caras planas entre dos placas de acrílico ajustadas con tornillos para tener solo un frente expuesto y que sea el único espacio por el que el medio acuoso pueda entrar. En la Tabla 23 y Tabla 24 se muestran fotos de las matrices de diclofenaco y metformina respectivamente, con tomas de imagen a los tiempos de 1 min, 30 min, 60 min, 120 min y 240 min.

Al primer contacto de la tableta con el medio, inicia la hidratación del HPMC que se encuentra en la superficie, en este momento también ocurre el fenómeno de “burst” por la presencia del fármaco presente en la superficie de la tableta y el gradiente de concentración que se forma. Se puede observar una diferencia en cuanto al grosor y

rigidez del gel que se forma al inicio, siguiendo una tendencia de a mayor concentración de RetaLac se tiene un gel menos grueso y más firme, por lo que el centro de la matriz se nota con mayores zonas secas.

Mientras continúa la hidratación del HPMC a la par del ingreso del medio acuoso hacia el centro de la matriz, empieza a ser más visible la formación de los frentes de hinchamiento, difusión y erosión en las matrices de todas las formulaciones.

El frente de hinchamiento se puede identificar por ser la zona donde el polímero empieza a tener cambios macroscópicos por la hidratación que ocurre, hay que tomar en cuenta que el agua disminuye la Tg del HPMC teniendo como resultado el cambio del estado vítreo al elástico y se observa este cambio en la frontera donde se ve seco y sólido en comparación con la zona húmeda e hinchada. También se puede observar que con el aumento del porcentaje de RetaLac se tiene una disminución en el crecimiento de este frente.

El frente de difusión es identificable entre el frente de hinchamiento y de erosión, tomando en cuenta que el fármaco disuelto es el único que puede difundir, por lo que en esta zona se puede encontrar fármaco seco y disuelto. A través de la capa de gel es donde ocurrirá la liberación del fármaco.

Por último, el frente de erosión es el que se puede observar fácilmente, es la zona donde el gel está formado y está en contacto con el medio de disolución. Aquí también se observa la erosión de la tableta con pequeñas partículas sólidas o pedazos de la tableta, que se van desprendiendo de la matriz. En algunos casos se pueden observar partículas o fragmentos atrapados en el gel formado, por ejemplo, F3D a tiempos de 120 y 240 min se observan fragmentos de la matriz y en F1M desde el primer minuto se observa partículas mayoritariamente. La erosión ocurre por la formación de microcavidades después de la salida del fármaco cuando se disuelve, además de la

propia disolución del HPMC y la lactosa, resultando en una disminución en la rigidez de la tableta.

En ambos casos de matrices con diclofenaco y metformina se observa que con el paso de tiempo en la prueba de disolución, la estructura del gel se ve con mejor estructura con el aumento del porcentaje de RetaLac y una mayor presencia de erosión en la tableta con el menor porcentaje de RetaLac.

Se tomaron mediciones de las capas en los diferentes tiempos y lo que se observa es el crecimiento máximo que tiene en matrices de diclofenaco es de 3.23 mm para F2D pero a la par vemos mucha erosión, en comparación con F3D donde el máximo fue de 2.37 mm pero la estructura del gel se ve mejor y con muy poca erosión.

En las matrices de metformina se tuvieron resultados diferentes ya que las tres formulaciones tuvieron medidas máximas muy similares. En las formulaciones de F1M y F2M las medidas fueron iguales con 3.35 mm pero con presencia notable de erosión, y en F3M las medida fue de 3.17 pero con un gel con mejor estructura y muy poca erosión.

En el caso específico de la formulación F1D, que se encuentra en la primera fila de la Tabla 23, y presentó una liberación muy rápida desde el minuto 30, se puede observar erosión en la tableta mostrando que la capa de gel no se pudo formar de forma adecuada y teniendo como resultado un gel débil e inestable, con la resistencia suficiente para que la tableta no se desintegre completamente pero que permite la entrada del medio de disolución a la matriz y la disolución del fármaco y el HPMC.

CAPÍTULO 6 CONCLUSIONES

El uso de RetaLac para compresión directa de matrices de liberación prolongada brindó buenos resultados en las pruebas de mezclas físicas y en la compresión de matrices para ambos fármacos, teniendo un coprocesado útil para usar en compresión directa con APIs de diferentes solubilidades.

Los perfiles de disolución obtenidos han permitido no solo medir la liberación de los fármacos, sino también identificar el modelo cinético más adecuado para describir este proceso. Se demostró que el porcentaje de RetaLac en las tabletas modifica la velocidad de liberación del fármaco, siendo que el porcentaje de liberación disminuye con el aumento del porcentaje de RetaLac. La solubilidad afecta la velocidad de liberación, con diclofenaco (baja solubilidad) hay menores velocidades de liberación en comparación con metformina (alta solubilidad). Con ambos fármacos se observó el fenómeno de "burst", viendo una reducción del efecto en matrices con mayor porcentaje de RetaLac y con un API de menor solubilidad.

Las matrices con diclofenaco obtuvieron una velocidad de liberación del 0.135 %/min para F2D y 112 %/min para F3D, donde se alcanzó una liberación del 80% en 8 horas para F2D y 10.6 horas para F3D. Considerando el valor n de Korsmeyer-Peppas se determinó una liberación por transporte anómalo para las formulaciones de F2D y F3D. Con una concentración del 30% de RetaLac no fue suficiente para brindar una matriz de liberación prolongada.

Las matrices de metformina tuvieron un mejor ajuste al modelo de Korsmeyer-Peppas y Higuchi. El mecanismo de liberación fue por difusión para F1M y F2M, mientras que F3M fue por transporte anómalo. Las constantes de liberación para los sistemas son: F1M 4.13 %/min^{1/2}, F2M 4.47 %/min^{1/2} y F3M 5.27 %/min^{1/2}.

Al observar el proceso de erosión, hinchamiento y difusión de las matrices, hemos confirmado la influencia significativa de la solubilidad en el proceso de liberación. En matrices con diclofenaco se logra observar fragmentos de la matriz que es parte del proceso de erosión y liberación de fármacos con baja solubilidad. En matrices con metformina la formación del gel por donde ocurre la difusión del fármaco es más marcada. En ambos fármacos se observa que el aumento del porcentaje de HPMC brinda una capa de gel más consistente y disminuye la velocidad del crecimiento de los tres frentes.

CAPÍTULO 7

REFERENCIAS

1. Park, K., 2014, **Controlled drug delivery systems: Past forward and future back**, *Journal of Controlled Release*, 190 (3–8)
2. Timmins, P., Pygall, S., & Melia, C., 2014, **Chapter 1 Hydrophilic Matrix Dosage Forms: Definitions, General Attributes, and the Evolution of Clinical Utilization**. En P. Timmins et al. (eds.), *Hydrophilic Matrix Tablets for Oral Controlled Release*, AAPS Advance in the Pharmaceutical Science Series, (1-16) Springer
3. Colombo, P., et al., 1999, **Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug**, *Journal of Controlled Release*, 61 (83-91)
4. **European Pharmacopoeia** , 2023, 11a Edición, vol. 1 pp. 1005
5. **The International Pharmacopeia. Tests and general requirements for dosage forms, quality specifications for pharmaceutical substances and tablets**, 2003, World Health Organization, 3rd Edition, vol. 4, pp. 31
6. Bruschi, M., 2015, **Drug Delivery Systems**. En M. Bruschi (ed.) *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems*, (87-194) Elsevier
7. Ford, J.L., 2014, **Chapter 2 Design and Evaluation of Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix Tablets for Oral Controlled Release: A Historical Perspective**. En P. Timmins et al. (eds.), *Hydrophilic Matrix Tablets for Oral Controlled Release*, AAPS Advance in the Pharmaceutical Science Series, (17-51) Springer
8. Siepmann, J., et al., 2002, **Understanding and Predicting Drug Delivery from Hydrophilic Matrix Tablets Using the “Sequential Layer” Model**, *Pharmaceutical Research*, 19 (3) pp. 306-314)
9. Colombo, P., 2000, **Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behavior, mechanism and optimal performance**, *PSTT*, vol 3, no. 6, pp 198-204

10. Siepmann, J., Peppas, N. A., 2012, **Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)**, *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol 64, pp 163-174
11. Nokhodchi, A., et al., 2012, **The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems**, *BiolImpacts*, 2(4), pp 175-187
12. Maderuelo, C., et al., 2011, **Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices**, *Journal of Controlled Release*, 154, pp 2-19
13. Eliška, M., et al., 2020, **Hypromellose – A traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery**, *Journal of Controlled Release*, Vol 324, pp 695-727
14. Gómez-Carracedo, A., et al., 2003, **Chemical structure and glass transition temperature of non-ionic cellulose ethers DSC, TMDSC®**, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Vol 73, pp. 587-596
15. Brochure **Methocel™ Water-Soluble Cellulosic Polymers for Industrial Applications**, Du Pont
16. Vasvári, G., et al., 2018, **Matrix systems for oral drug delivery: Formulations and drug release**, *Drug Discovery Today: Technologies*, vol. 27, pp 71-80
17. Siepmann, J., et al., 2013, **Predicting drug release from HPMC/lactose tablets**, *International Journal of Pharmaceutics*, vol 441, pp. 826-834
18. Li, Chi L., et al. 2005, **The use of hypromellose in oral drug delivery**, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol 57, pp 533-546
19. **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos**, 10° Edición, Publicaciones e Impresiones de Calidad S.A. de C.V., México, pp. 250-251
20. Bruschi, M. L., 2015, **Chapter 5 Mathematical models of drug release**, en M. L. Bruschi, *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems*, (pp. 63 – 86), Elsevier
21. Dash, S., et. Al., 2010, **Kinetic Modeling on Drug Release From Controlled Drug Delivery Systems**, *Acta Poloniae Pharmaceutica*, vol. 67, pp. 217 – 223

22. Talevi, A., Ruiz, M. E., 2022, **Korsmeyer-Peppas, Peppas-Sahlin, and Brazel-Peppas: Models of Drug Release**, en A. Talevi, et al. (eds), *The ADME Encyclopedia A Comprehensive Guide on Biopharmacy and Pharmacokinetics*, (1a ed., pp. 613-621) Springer
23. Bhatia, V., et al., 2022, **Co-processed excipients: Recent advances and future perspective**, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol 71
24. Shi, C., et al., 2023, **Lactose in tablets: Functionality, critical material attributes, applications, modifications and co-processed excipients**, *Drug Discovery Today*, vol 28, pp. 1-13
25. **Technical Brochure RetaLac®**, Meggle, Diciembre 2023, (<https://www.meggle-pharma.com/es/lactose/13-microcelac100.html>)
26. Moussa, E., et al., 2019, **Controlled release tablets based on HPMC: lactose blends**, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol 52, pp 607-617
27. **Technical Brochure MicroceLac®**, Meggle, Diciembre 2023 (<https://www.meggle-pharma.com/es/lactose/15-retalac.html>)
28. Metry, M., et al., 2021, **Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Metformin Hydrochloride**, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol 110, pp. 1513-1526
29. Sun, M. L., et al., 2023, **Effects of food on pharmacokinetics and safety of metformin hydrochloride tablets: A meta-analysis of pharmacokinetic, bioavailability, or bioequivalence studies**, *Heliyon*, vol. 9, pp. 1-12
30. Chuasuwan, B., et al., 2009, **Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Diclofenac Sodium and Diclofenac Potassium**, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol 98, pp. 1206-1219
31. Bertocchi, P., et al., **Diclofenac sodium multisource prolonged release tablets—a comparative study on the dissolution profiles**, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 37, pp. 679-685
32. Huang, X., Brazel, C. S., 2001, **On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems**, *Journal of Controlled Release*, vol. 73, pp. 121-136

33. Velasco, M. V., et al, 1999, **Influence of drug:hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets**, Journal of Controlled Release, vol. 57, pp. 75-85

ANEXO I

CURVA DE CALIBRACIÓN DICLOFENACO SÓDICO

ANOVA y Regresión Simple - Absorbancia vs. Concentración

Variable dependiente: Absorbancia

Variable independiente: Concentración ($\mu\text{g/mL}$)

Lineal: $Y = a + b \cdot X$

Número de observaciones: 15

Coefficiente de Correlación = 0.999667

R-cuadrada = 99.9333%

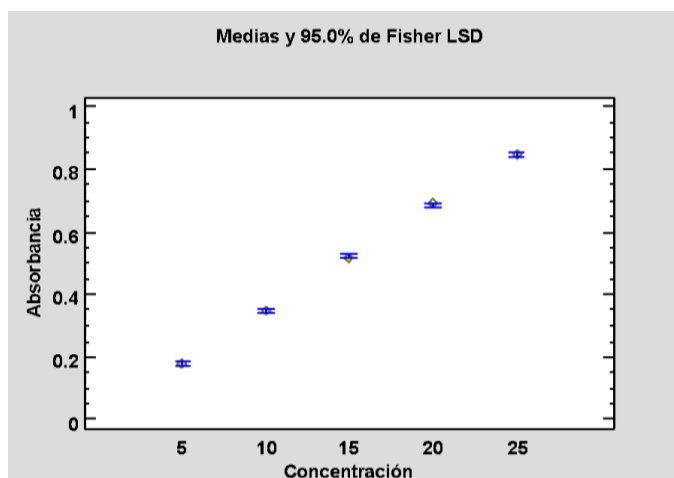
R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 99.9282 %

La ecuación del modelo ajustado es **Absorbancia = 0.0118 + 0.0336267*Concentración**

Puesto que el valor-P en la tabla ANOVA es menor que 0.05, existe una relación estadísticamente significativa entre Absorbancia y Concentración con un nivel de confianza del 95.0%.

Resumen Estadístico para Absorbancia

Concentración	Recuento	Promedio	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación (%)
5	3	0.179	0.007	3.956
10	3	0.345	0.004	1.368
15	3	0.519	0.006	1.281
20	3	0.688	0.007	1.097
25	3	0.848	0.006	0.719
Total	15	0.516	0.246	47.69



ANEXO II

CURVA DE CALIBRACIÓN CLORHIDRATO DE METFORMINA

ANOVA y Regresión Simple - Absorbancia vs. Concentración

Variable dependiente: Absorbancia

Variable independiente: Concentración ($\mu\text{g/mL}$)

Lineal: $Y = a + b \cdot X$

Número de observaciones: 15

Coefficiente de Correlación = 0.999574

R-cuadrada = 99.9148 %

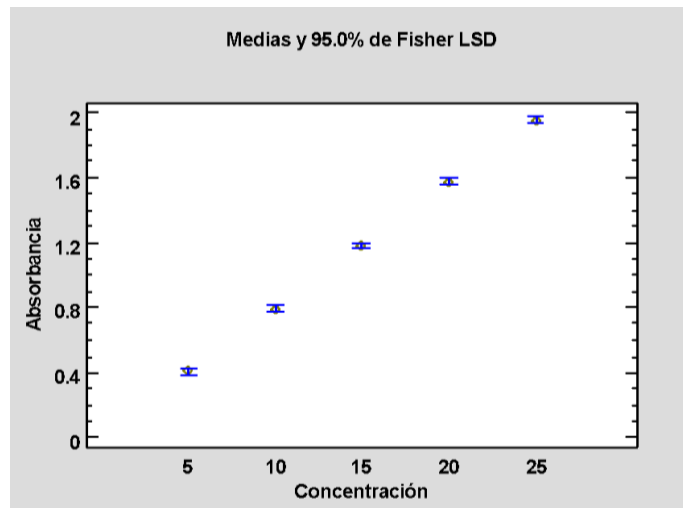
R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 99.9082 %

La ecuación del modelo ajustado es: **Absorbancia = 0.0197667 + 0.0774067*Concentración**

Puesto que el valor-P en la tabla ANOVA es menor que 0.05, existe una relación estadísticamente significativa entre Absorbancia y Concentración con un nivel de confianza del 95.0%.

Resumen Estadístico para Absorbancia

Concentración	Recuento	Promedio	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación (%)
5	3	0.404	0.011	2.887
10	3	0.795	0.008	1.068
15	3	1.181	0.005	0.471
20	3	1.572	0.017	1.130
25	3	1.951	0.036	1.849
Total	15	1.180	0.566	47.99



ANEXO III

MODELOS CINÉTICOS F1M

ORDEN CERO

Regresión Simple - % vs. Tiempo

Variable dependiente: %

Variable independiente: Tiempo

Lineal: $Y = a + b \cdot X$

Número de observaciones: 30

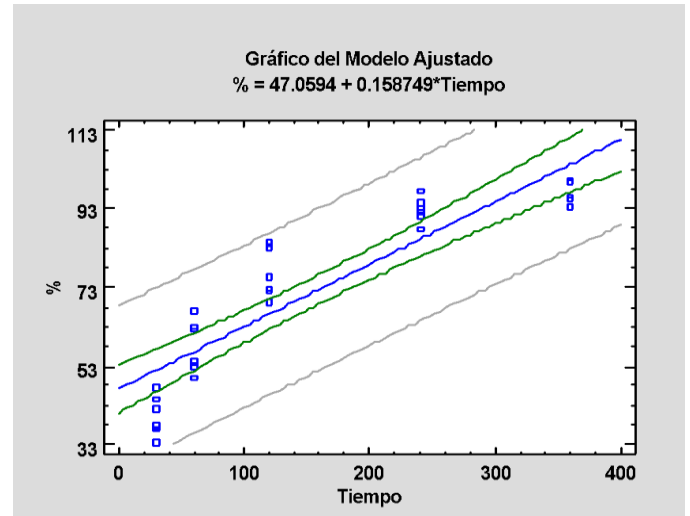
Coeficientes

	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	47.0594	2.99515	15.7118	0.0000
Pendiente	0.158749	0.0147525	10.7608	0.0000

Coefficiente de Correlación = 0.897373

R-cuadrada = 80.5278 %

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 79.8324 %



HIGUCHI

Regresión Simple - % vs. Tiempo

Variable dependiente: %

Variable independiente: Tiempo

Raíz Cuadrada de X: $Y = a + b \cdot \sqrt{X}$

Número de observaciones: 30

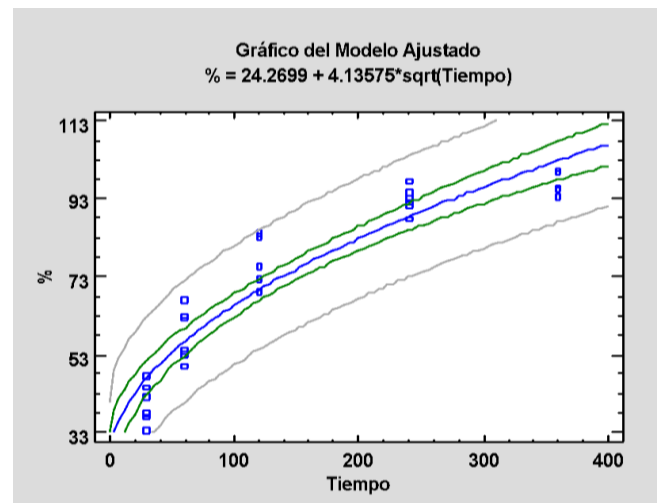
Coeficientes

	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	24.2699	3.46321	7.00794	0.0000
Pendiente	4.13575	0.272095	15.1996	0.0000

Coefficiente de Correlación = 0.944407

R-cuadrada = 89.1904 %

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 88.8043 %



KORSMEYER-PEPPAS Regresión Simple - % vs. Tiempo

Variable dependiente: %

Variable independiente: Tiempo

Multiplicativo: $Y = a \cdot X^b$

Número de observaciones: 30

Coeficientes

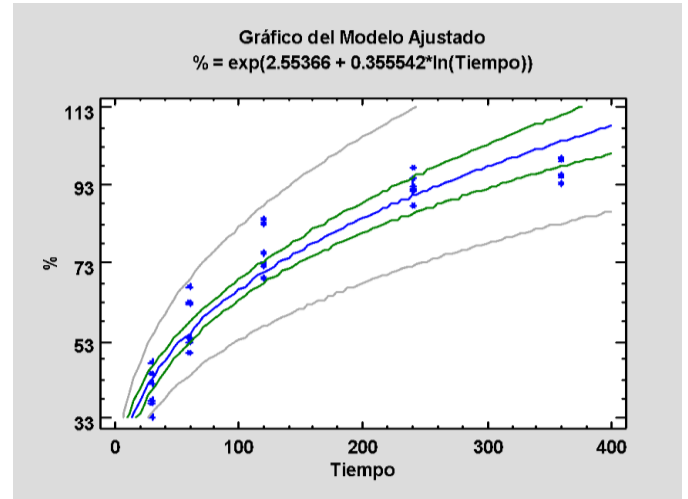
	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	2.55366	0.102465	24.9223	0.0000
Pendiente	0.355542	0.0212791	16.7085	0.0000

NOTA: intercepto = $\ln(a)$

Coefficiente de Correlación = 0.953335

R-cuadrada = 90.8847 %

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 90.5591%



ANEXO IV

MODELOS CINÉTICOS F2M

ORDEN CERO

Regresión Simple - Liberado vs. Tiempo

Variable dependiente: Liberado (%)

Variable independiente: Tiempo (min)

Lineal: $Y = a + b \cdot X$

Número de observaciones: 30

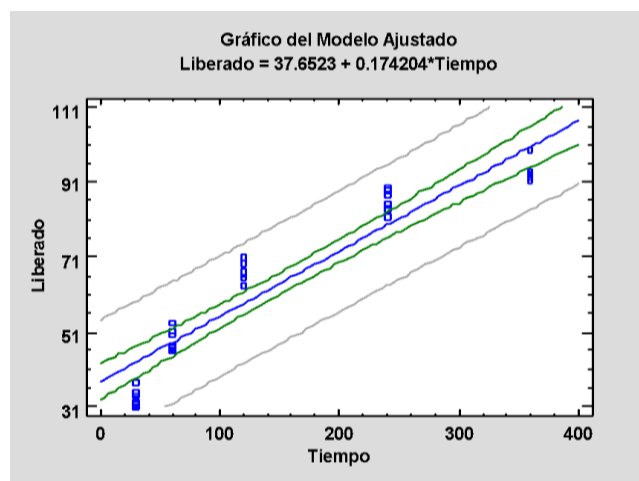
Coeficientes

	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	37.6523	2.3386	16.1004	0.0000
Pendiente	0.174204	0.011518 6	15.1237	0.0000

Coefficiente de Correlación = 0.943893

R-cuadrada = 89.0934 %

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 88.7039 %



HIGUCHI

Regresión Simple - Liberado vs. Tiempo

Variable dependiente: Liberado (%)

Variable independiente: Tiempo (min)

Raíz Cuadrada de X: $Y = a + b \cdot \sqrt{X}$

Número de observaciones: 30

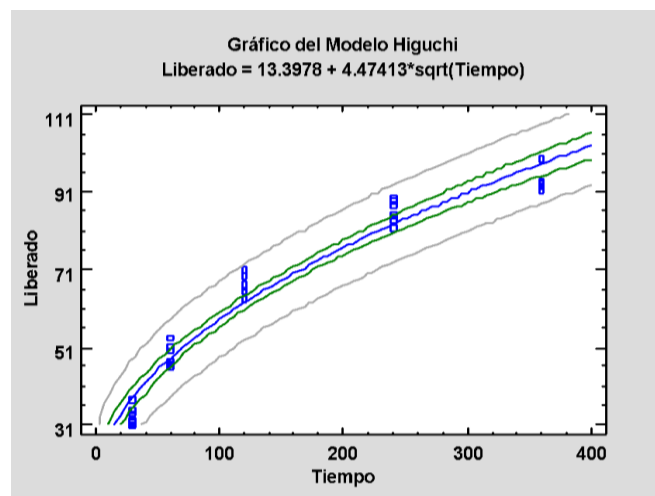
Coeficientes

	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	13.3978	2.22443	6.02301	0.0000
Pendiente	4.47413	0.174768	25.6004	0.0000

Coefficiente de Correlación = 0.979299

R-cuadrada = 95.9027 %

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 95.7564 %



KORSMEYER-PEPPAS

Regresión Simple - Liberado vs. Tiempo

Variable dependiente: Liberado (%)

Variable independiente: Tiempo (min)

Multiplicativo: $Y = a \cdot X^b$

Número de observaciones: 30

Coeficientes

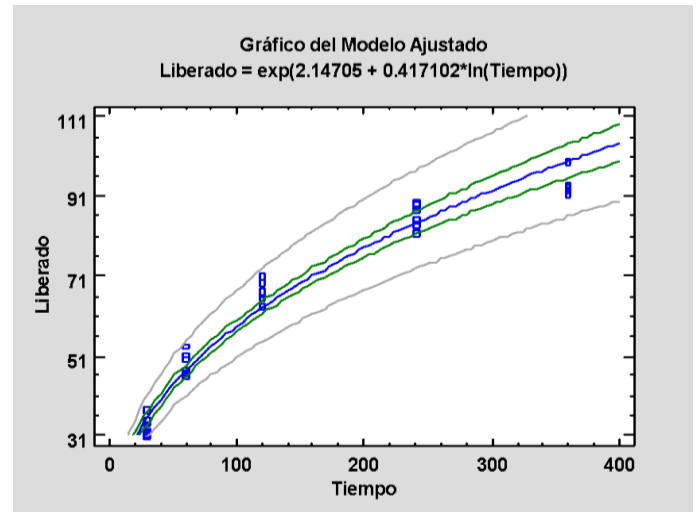
	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	2.14705	0.0675859	31.7677	0.0000
Pendiente	0.417102	0.0140357	29.7173	0.0000

NOTA: intercepto = $\ln(a)$

Coefficiente de Correlación = 0.984514

R-cuadrada = 96.9269 %

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 96.8171 %



ANEXO V

MODELOS CINÉTICOS F3M

ORDEN CERO

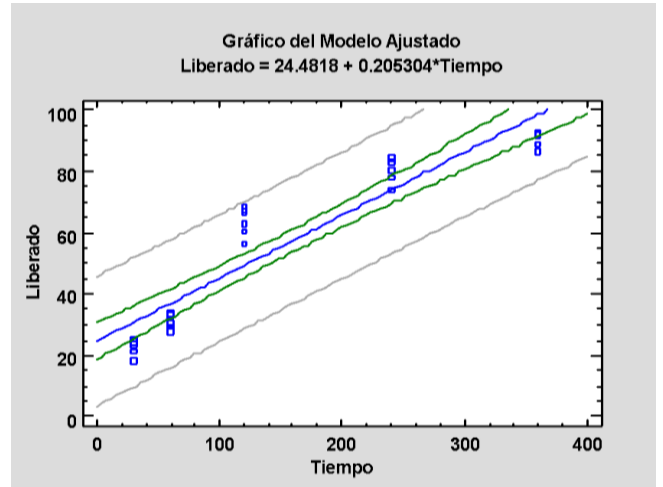
Regresión Simple - Liberado vs. Tiempo

Variable dependiente: Liberado (%)
 Variable independiente: Tiempo (min)
 Lineal: $Y = a + b \cdot X$
 Número de observaciones: 30

Coeficientes

	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	24.4818	3.00301	8.15242	0.0000
Pendiente	0.205304	0.0147912	13.8801	0.0000

Coefficiente de Correlación = 0.934402
 R-cuadrada = 87.3107 %
 R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 86.8575%



HIGUCHI

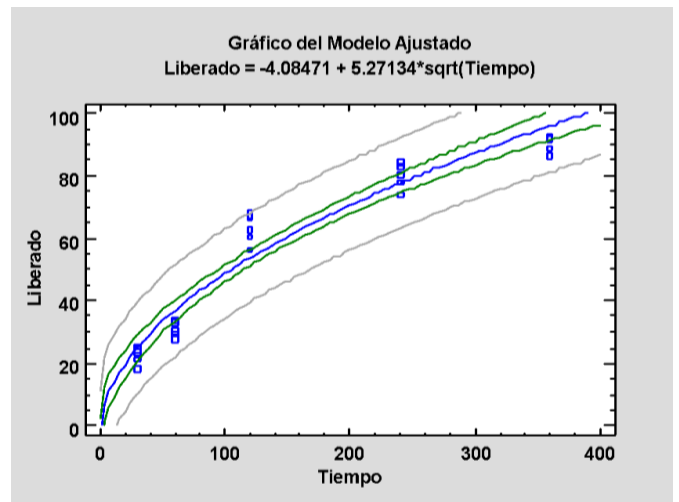
Regresión Simple - Liberado vs. Tiempo

Variable dependiente: Liberado (%)
 Variable independiente: Tiempo (min)
 Raíz Cuadrada de X: $Y = a + b \cdot \sqrt{X}$
 Número de observaciones: 30

Coeficientes

	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	-4.08471	3.22348	-1.26717	0.2155
Pendiente	5.27134	0.253261	20.8139	0.0000

Coefficiente de Correlación = 0.96917
 R-cuadrada = 93.9291 %
 R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 93.7123 %



KORSMEYER-PEPPAS

Regresión Simple - Liberado vs. Tiempo

Variable dependiente: Liberado (%)

Variable independiente: Tiempo (min)

Multiplicativo: $Y = a \cdot X^b$

Número de observaciones: 30

Coeficientes

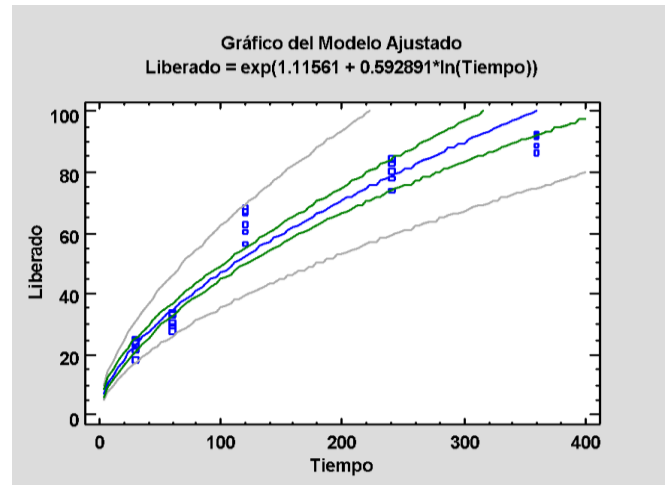
	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	1.11561	0.132227	8.43711	0.0000
Pendiente	0.592891	0.0274597	21.5913	0.0000

NOTA: intercepto = $\ln(a)$

Coefficiente de Correlación = 0.971257

R-cuadrada = 94.3341 %

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 94.1317 %



ANEXO VI

MODELOS CINÉTICOS F1D

ORDEN CERO

Regresión Simple - Liberado vs. Tiempo

Variable dependiente: Liberado (%)

Variable independiente: Tiempo (min)

Lineal: $Y = a + b \cdot X$

Número de observaciones: 24

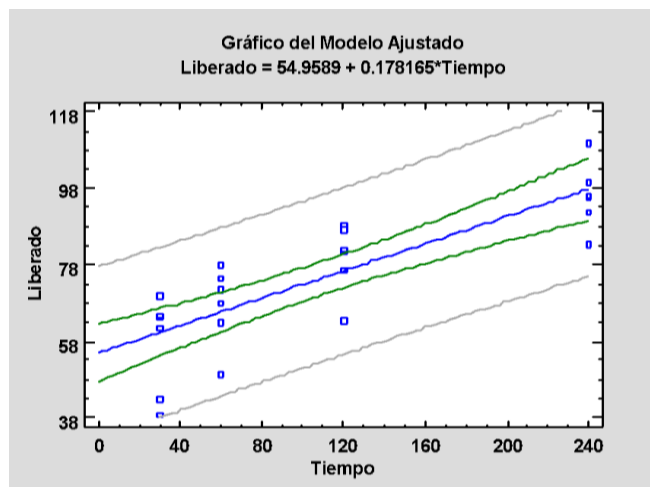
Coeficientes

	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	54.9589	3.61631	15.1975	0.0000
Pendiente	0.178165	0.02614	6.8133	0.0000

Coefficiente de Correlación = 0.823688

R-cuadrada = 67.8462%

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 66.3846 %



HIGUCHI

Regresión Simple - Liberado vs. Tiempo

Variable dependiente: Liberado (%)

Variable independiente: Tiempo (min)

Raíz Cuadrada de X: $Y = a + b \cdot \sqrt{X}$

Número de observaciones: 24

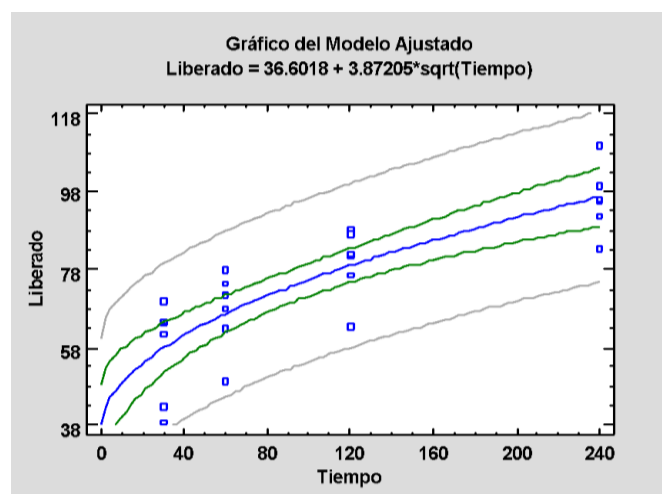
Coeficientes

	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	36.6018	5.72213	6.39654	0.0000
Pendiente	3.87205	0.539488	7.17727	0.0000

Coefficiente de Correlación = 0.837099

R-cuadrada = 70.0734 %

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 68.7131 %



KORSMEYER-PEPPAS

Regresión Simple - Liberado vs. Tiempo

Variable dependiente: Liberado (%)

Variable independiente: Tiempo (min)

Multiplicativo: $Y = a \cdot X^b$

Número de observaciones: 24

Coeficientes

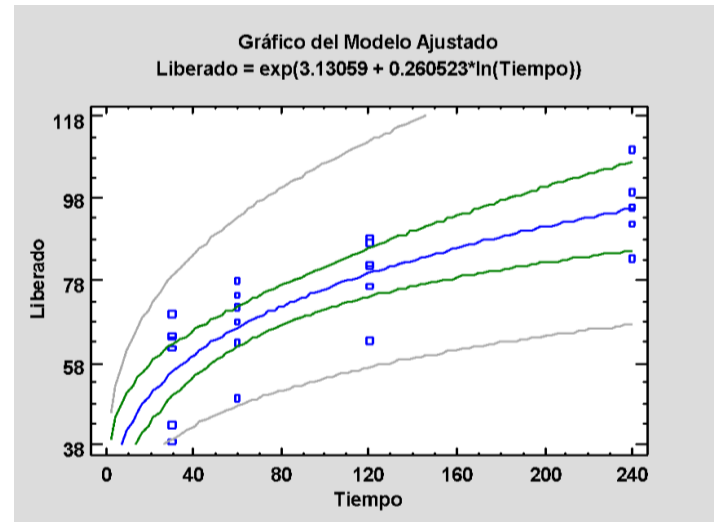
	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	3.13059	0.18938	16.5307	0.0000
Pendiente	0.260523	0.042009	6.20152	0.0000

NOTA: intercepto = $\ln(a)$

Coefficiente de Correlación = 0.797569

R-cuadrada = 63.6116%

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 61.9576 %



ANEXO VII

MODELOS CINÉTICOS F2D

ORDEN CERO

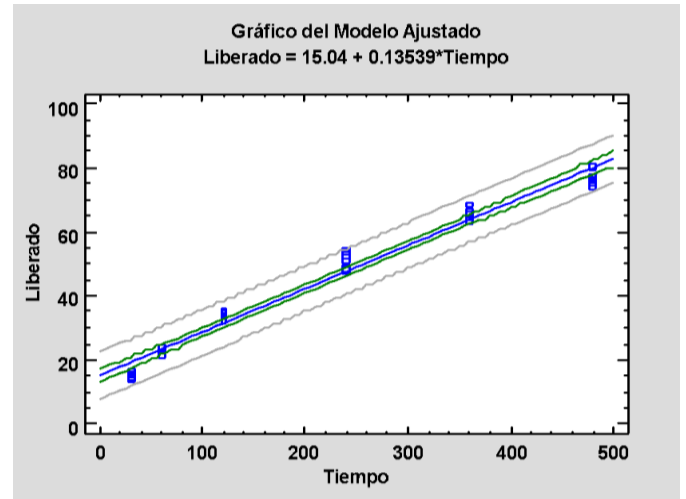
Regresión Simple - Liberado vs. Tiempo

Variable dependiente: Liberado (%)
 Variable independiente: Tiempo (min)
 Lineal: $Y = a + b \cdot X$
 Número de observaciones: 36

Coeficientes

	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	15.04	0.956713	15.7205	0.0000
Pendiente	0.13539	0.003547	38.1699	0.0000

Coefficiente de Correlación = 0.988532
 R-cuadrada = 97.7196 %
 R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 97.6525%



HIGUCHI

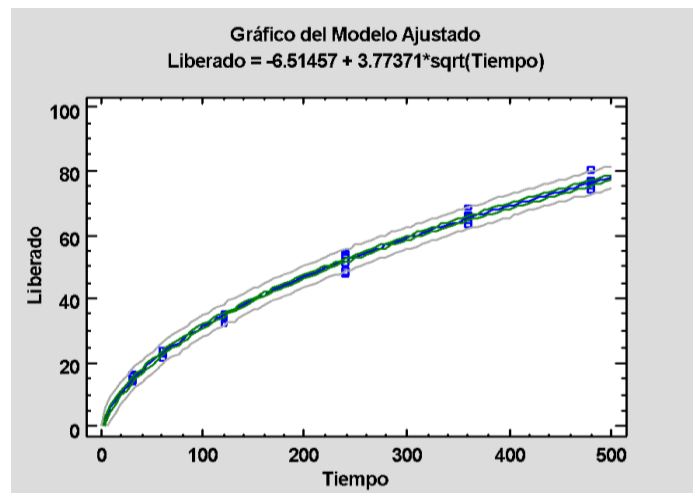
Regresión Simple - Liberado vs. Tiempo

Variable dependiente: Liberado (%)
 Variable independiente: Tiempo (min)
 Raíz Cuadrada de X: $Y = a + b \cdot \sqrt{X}$
 Número de observaciones: 36

Coeficientes

	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	-6.51457	0.68128	-9.56222	0.0000
Pendiente	3.77371	0.04646	81.2196	0.0000

Coefficiente de Correlación = 0.997433
 R-cuadrada = 99.4872 %
 R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 99.4721 %



KORSMEYER-PEPPAS

Regresión Simple - Liberado vs. Tiempo

Variable dependiente: Liberado (%)

Variable independiente: Tiempo (min)

Multiplicativo: $Y = a \cdot X^b$

Número de observaciones: 36

Coeficientes

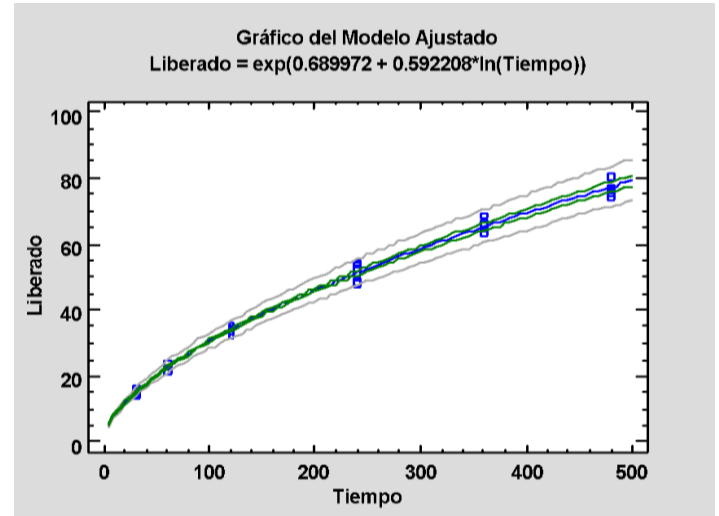
	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	0.689972	0.03193	21.6062	0.0000
Pendiente	0.592208	0.00630	93.9676	0.0000

NOTA: intercepto = $\ln(a)$

Coefficiente de Correlación = 0.99808

R-cuadrada = 99.6164%

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 99.6051%



ANEXO VIII

MODELOS CINÉTICOS F3D

ORDEN CERO

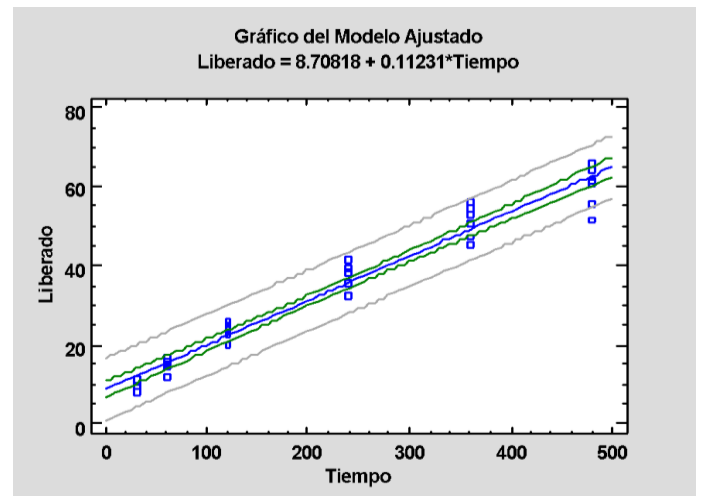
Regresión Simple - Liberado vs. Tiempo

Variable dependiente: Liberado (%)
 Variable independiente: Tiempo (min)
 Lineal: $Y = a + b \cdot X$
 Número de observaciones: 36

Coeficientes

	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	8.70818	1.03302	8.42985	0.0000
Pendiente	0.11231	0.00382	29.3242	0.0000

Coefficiente de Correlación = 0.980798
 R-cuadrada = 96.1965 %
 R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 96.0846%



HIGUCHI

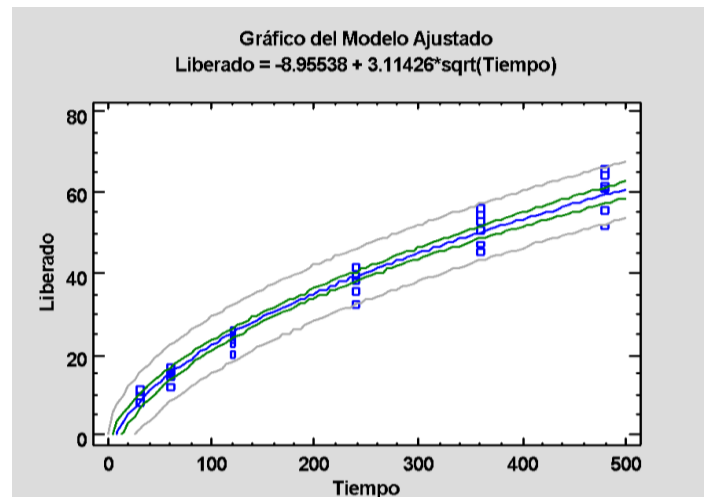
Regresión Simple - Liberado vs. Tiempo

Variable dependiente: Liberado (%)
 Variable independiente: Tiempo (min)
 Raíz Cuadrada de X: $Y = a + b \cdot \sqrt{X}$
 Número de observaciones: 36

Coeficientes

	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	-8.95538	1.39371	-6.42557	0.0000
Pendiente	3.11426	0.09505	32.7644	0.0000

Coefficiente de Correlación = 0.984531
 R-cuadrada = 96.93%
 R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 96.8398 %



KORSMEYER-PEPPAS

Regresión Simple - Liberado vs. Tiempo

Variable dependiente: Liberado (%)

Variable independiente: Tiempo (min)

Multiplicativo: $Y = a \cdot X^b$

Número de observaciones: 36

Coefficientes

	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	-0.008924	0.0826624	-0.107957	0.9147
Pendiente	0.66492	0.0163137	40.7585	0.0000

NOTA: intercepto = $\ln(a)$

Coefficiente de Correlación = 0.989921

R-cuadrada = 97.9944 %

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 97.9354 %

