

4/6



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**INFLUENCIA DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DEL
CLORHIDRATO DE METFORMINA SOBRE LAS
CARACTERÍSTICAS DEL GRANULADO Y TABLETAS
POR VÍA HÚMEDA.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

ROBERTO PEDRAZA LÓPEZ

DIRECTOR DE TESIS: Q.F.B. FRANCISCO TOMÁS DELGADO CRUZ



MÉXICO, D.F.

MAYO 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

SINODALES DE EXÁMEN PROFESIONAL.

PRESIDENTE Q.F.B. Idalia Leticia Flores Gómez

VOCAL Q.F.B. Francisco Tomás Delgado Cruz

SECRETARIO Q.F.B. Ma. Galia Martínez Flores

SUPLENTE Q.F.B. Leticia Cecilia Juárez

SUPLENTE Q.F.B. Graciela Rojas Vázquez

Director de Tesis Q.F.B. Francisco Tomás Delgado Cruz

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Señor, gracias por todas las cosas maravillosas que nos entregas en cada día y darme la oportunidad de seguir disfrutándolas.

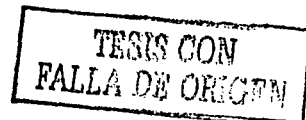
A mi esposa Mercedes y mi hija Paulina gracias por su apoyo y amor que me entregan día a día y que son un motivo para seguir adelante.

A mis padres:

Con respeto y cariño, por haberme dado la vida, por inculcarme valores y formarme como una persona de bien y por el apoyo incondicional que he recibido.

A mis hermanos

Gracias por su ayuda y apoyo brindado





A Laboratorios Silanes S.A. de C.V.

*A la Presidencia, Dirección de Operaciones y Dirección de Planta
gracias por el apoyo brindado, para poder concluir con una meta mas,
dentro de mi desarrollo profesional.*

A todos los profesores gracias.

*Ya que durante mi formación académica, me han
transmitido sus conocimientos, especialmente a los
profesores que participaron en la revisión de este
trabajo.*

A todos mis familiares y amigos

Gracias por su apoyo brindado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



ÍNDICE DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. MARCO TEÓRICO.....	3
2.1. Tabletas.....	3
2.1.2. Métodos de fabricación de tabletas.....	3
2.1.3. Características físicas de las tabletas.....	5
2.1.3.1. Dureza.....	5
2.1.3.2. Friabilidad.....	6
2.1.3.3. Espesor.....	6
2.1.3.4. Peso.....	6
2.1.3.5. Desintegración.....	7
2.1.3.6. Disolución.....	7
2.2. Caracterización de polvos.....	7
2.2.1. Forma de la partícula.....	8
2.2.2. Tamaño de la partícula.....	9
2.2.3. Reología de polvos.....	9
2.2.3.1. Densidad aparente.....	10
2.2.3.2. Densidad compactada.....	11
2.2.3.3. Índice de Carr.....	11
2.2.3.4. Ángulo de reposo.....	12
2.2.3.5. Velocidad de flujo.....	13
2.2.4. Análisis térmicos.....	14
2.2.4.1. Calorimetría diferencial de barrido.....	14
2.2.4.2. Métodos.....	15
2.3. Características de los polvos y su influencia en los procesos farmacéuticos.....	16
2.3.1. Tamaño de partícula-dureza-friabilidad.....	17
2.3.2. Tamaño de partícula-desintegración-disolución.....	18
2.4. Propiedades farmacológicas de la metformina.....	19
2.5. Monografía del clorhidrato de metformina.....	19
3. PROBLEMA RESUELTO.....	21
4.OBJETIVOS.....	23

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



5. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	24
5.1. Metodología.....	25
5.2. Reactivos, material, equipo e instrumentos.....	25
5.2.1. Reactivos.....	25
5.2.2. Material de laboratorio.....	26
5.2.3. Equipo.....	26
5.2.4. Instrumentos.....	27
5.3. Métodos.....	27
5.3.1. Caracterización macroscópica del clorhidrato de metformina.....	27
5.3.2. Caracterización microscópica del clorhidrato de metformina.....	27
5.3.3. Análisis de distribución de tamaño de partícula.....	28
5.3.4. Determinación de densidad aparente.....	28
5.3.5. Determinación de densidad compactada.....	29
5.3.6. Determinación del índice de Carr.....	29
5.3.7. Determinación del ángulo de reposo.....	29
5.3.8. Determinación de velocidad de flujo.....	29
5.3.9. Análisis térmico a través de calorimetría diferencial de barrido.....	30
5.3.10. Determinación de características de las tabletas.....	30
5.3.10.1. Dureza.....	30
5.3.10.2. Friabilidad.....	30
5.3.10.3. Peso.....	31
5.3.10.4. Espesor.....	31
5.3.10.5. Desintegración.....	31
5.3.10.6. Disolución.....	31
5.3.11. Fabricación y evaluación de las características de granulados y de las tabletas (parte I).....	32
5.3.12. Fabricación y evaluación de las características de granulados y de las tabletas (parte II).....	33
5.4. Características del estudio.....	34
6. RESULTADOS Y ANÁLISIS.....	35
6.1. Caracterización de diferentes lotes de clorhidrato de metformina.....	35
6.1.1. Resultados de la descripción macroscópica y microscópica.....	35

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



6.1.2. Resultados de la distribución del tamaño de partícula de los diferentes lotes de clorhidrato de metformina.....	36
6.2. Evaluación de los granulados y de las tabletas utilizando diferentes lotes de clorhidrato de metformina.....	40
6.2.1. Resultados de la evaluación de granulados utilizando diferentes lotes de clorhidrato de metformina.....	40
6.3. Resultados de la evaluación de las características de resistencia mecánica de las tabletas (dureza y friabilidad) de los granulados fabricados con diferentes lotes de clorhidrato de metformina.....	41
6.4. Establecimiento de especificaciones para el clorhidrato de metformina.....	43
6.5. Evaluación del proceso de molienda del clorhidrato de metformina, para lotes que no cumplieron con la especificación "estándar".....	45
6.6. Evaluación de diferentes fracciones de tamaño de partículas, sobre las propiedades físicas de los granulados y de las tabletas (Parte II).....	46
6.6.1. Resultados de la evaluación de granulados, utilizando diferentes fracciones de tamaño de partícula de clorhidrato de metformina.....	47
6.6.2. Resultados de la evaluación de las características de las tabletas.....	49
7. CONCLUSIONES.....	56
8. SUGERENCIAS.....	57
9. BIBLIOGRAFÍA.....	58

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS	
Tabla 1. Interpretación del índice de Carr, para el flujo de polvos.....	12
Tabla 2. Interpretación del ángulo de reposo, para el flujo del polvo.....	13
Tabla 3. Factores que afectan el flujo de los polvos y su compactación.....	17
Tabla 4. Formulación I ocupada para la evaluación de las diferentes distribuciones de tamaño de partícula de clorhidrato de metformina.....	32
Tabla 5. Formulación II ocupada para la evaluación de fracciones de tamaño de partícula De clorhidrato de metformina.....	33
Tabla 6. Características macroscópicas observadas para los diferentes lotes de clorhidrato de metformina.....	35
Tabla 7. Características microscópicas observadas para los diferentes lotes de clorhidrato de metformina.....	35
Tabla 8. Resultados de las determinaciones de densidad aparente, densidad compactada e índice de Carr para los lotes de clorhidrato de metformina A1, B1, y C1.....	37
Tabla 9. Resultados de las determinaciones de densidad aparente, densidad compactada e índice de Carr, para los diferentes granulados fabricados con diferentes lotes de clorhidrato de metformina.....	40
Tabla 10. Resultados de la evaluación de dureza y friabilidad para las tabletas fabricadas con diferentes lotes de clorhidrato de metformina.....	41
Tabla 11. Resultados del análisis de distribución de tamaño de partícula de lotes de clorhidrato de metformina, clasificados como polvo (lotes A), con referencia a las mallas 80 y 100.....	44
Tabla 12. Especificación establecida para el clorhidrato de metformina referenciado a las mallas 80 y 100.....	44
Tabla 13. Resultados del análisis de tamaño de partícula para los lotes B y C de clorhidrato de metformina, después del proceso de molienda.....	46
Tabla 14. Resultados de las características reológicas de los granulados fabricados con diferentes fracciones de tamaño de partícula de clorhidrato de metformina.....	48
Tabla 15. Características de diseño de las tabletas establecidas para el producto.....	49
Tabla 16. Resultados de las características de las tabletas, para cada una de las fracciones de tamaño de partícula comprimidas a diferentes fuerzas de compresión.....	50

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Tabla 17. Observaciones encontradas después de la realización de la prueba de friabilidad para las diferentes fracciones de tamaño de partícula.....	52
--	----

FIGURAS

Figura 1. Métodos de fabricación de tabletas.....	4
Figura 2. Representación esquemática de los métodos utilizados en los equipos DSC.....	15
Figura 3. Molécula de clorhidrato de metformina.....	20
Figura 4. Diagrama de flujo general utilizado para caracterizar el clorhidrato de metformina y su relación con las características del granulado y las tabletas.....	24
Figura 5. Representación esquemática de las observaciones encontradas para los diferentes lotes de clorhidrato de metformina.....	36
Figura 6. Gráfica del análisis de distribución de tamaño de partícula (% retenido vs número de malla), para los diferentes lotes de clorhidrato de metformina A1, B1 y C1.....	37
Figura 7. Gráfica del termograma por calorimetría diferencial de barrido para el clorhidrato de metformina A1.....	38
Figura 8. Gráfica del termograma por calorimetría diferencial de barrido para el clorhidrato de metformina B1.....	38
Figura 9. Gráfica del termograma por calorimetría diferencial de barrido para el clorhidrato de metformina C1.....	39
Figura 10. Gráfica del análisis de distribución de tamaño de partícula (% retenido vs número de malla), para los granulados fabricados con clorhidrato de metformina A1G, B1G y C1G...	41
Figura 11. Gráfica del análisis de distribución de tamaño de partícula de una prueba de molienda para un lote B de clorhidrato de metformina.....	45
Figura 12. Gráfica del análisis de distribución de tamaño de partícula (% retenido vs número de malla), para los granulados fabricados con fracciones de tamaño de partícula de clorhidrato de metformina.....	48
Figura 13. Gráfica de dureza vs tamaño de partícula de la tableta, para diferentes fuerzas de compresión ejercidas.....	51
Figura 14. Gráfica de % de pérdida de peso vs tamaño de partícula de la tableta, para diferentes fuerzas de compresión ejercidas.....	51
Figura 15. Gráfica de tiempo de desintegración vs tamaño de partícula de la tableta para diferentes fuerzas de compresión ejercidas.....	52

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Figura 16. Gráfica de l perfil de disolución (% disuelto vs tamaño de partícula), para las diferentes fracciones de tamaño de partícula, utilizando una fuerza de compresión de 65KN..... 53

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



1. INTRODUCCIÓN.

La ruta más común de administración para la mayoría de los principios activos, es a través de la dosificación en formas farmacéuticas sólidas (cápsulas, tabletas, grageas, polvos, etc.).¹ La manufactura de un producto comienza con la utilización de diversos materiales y la calidad de estos determinará la calidad del producto terminado. La calidad de principio activo y materiales están controlados estrictamente por especificaciones indicadas en las farmacopeas; sin embargo, las propiedades físicas del activo y excipiente a granel, no son controladas con gran detalle, y las variaciones en sus propiedades de lote a lote son consideradas normales.²

Las propiedades físicas del principio activo que no son completamente investigadas y analizadas, son el tamaño de partícula, o bien su distribución, forma de la partícula, propiedades de superficie y propiedades relacionadas con el material a granel como la densidad del polvo. Durante la manufactura de un producto, estas propiedades pueden influenciar las operaciones unitarias como el mezclado, la granulación húmeda, compresión, etc., y tener impacto sobre la calidad final del producto. La necesidad de la caracterización física de los excipientes y principio activo en una formulación sólida es de vital importancia, debería llegar a ser parte de un proceso normal de control de calidad³.

La utilización de la metformina sola o en combinación con otros activos es una alternativa para el control y como medida de prevención, de la diabetes mellitus no insulino-dependientes, donde las posologías van desde los 400 mg hasta los 1000 mg de metformina.^{4,5}

Dado que la metformina es formulada en tabletas y que ésta se encuentra participando dentro de la formulación en un porcentaje alto (mayor al 80%); es de gran importancia determinar sus características físicas principalmente el tamaño de partícula y su control, ya que está podría impactar en las características del producto.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



En el presente trabajo se demostró, que la reducción del tamaño de partícula del clorhidrato de metformina, mejora las características de resistencia de las tabletas y por lo tanto la calidad del producto.



2. MARCO TEÓRICO.

2.1. Tabletas

Las tabletas, se pueden definir, como formas farmacéuticas sólidas, que contienen una dosis por unidad, de uno o más fármacos, que se obtienen por la compresión de partículas .

Las tabletas continúan siendo una forma farmacéutica popular por las ventajas que ofrece al fabricante como son: sencillez, economía de la preparación, estabilidad, facilidad de enmascarar olores y sabores, conveniencia en su envasado y transporte; y al paciente como: posología exacta, de fácil administración, etc.

La tecnología, para la producción de tabletas ha avanzado mucho para mejorar las características físicas de la compresión y de los factores que inciden sobre la disponibilidad del fármaco a partir de la forma farmacéutica tras su administración. La forma común de las tabletas es redonda, y son formadas por la compresión de uno o más principios activos, combinados con materiales inertes denominados excipientes como: diluentes, antiadherentes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, colorantes, saborizantes, entre otros.^{1,6,7}

2.1.2. Métodos de fabricación de tabletas .

Las tabletas, se preparan por tres métodos generales: la compresión directa, la granulación vía seca o doble compresión y la granulación vía húmeda (figura 1). El método de preparación y los excipientes utilizados se eligen con base a las características del principio activo, para obtener una tableta con las características físicas deseables.

La vía húmeda es el método más utilizado, para la fabricación de comprimidos, dado que en este proceso se mejoran las características de fluidez y compactación, de los polvos durante el proceso de compresión.

A grandes rasgos el proceso consiste, en formar una masa con una mezcla de polvos entre los cuales se encuentra el principio activo, con una solución de un agente aglutinante.

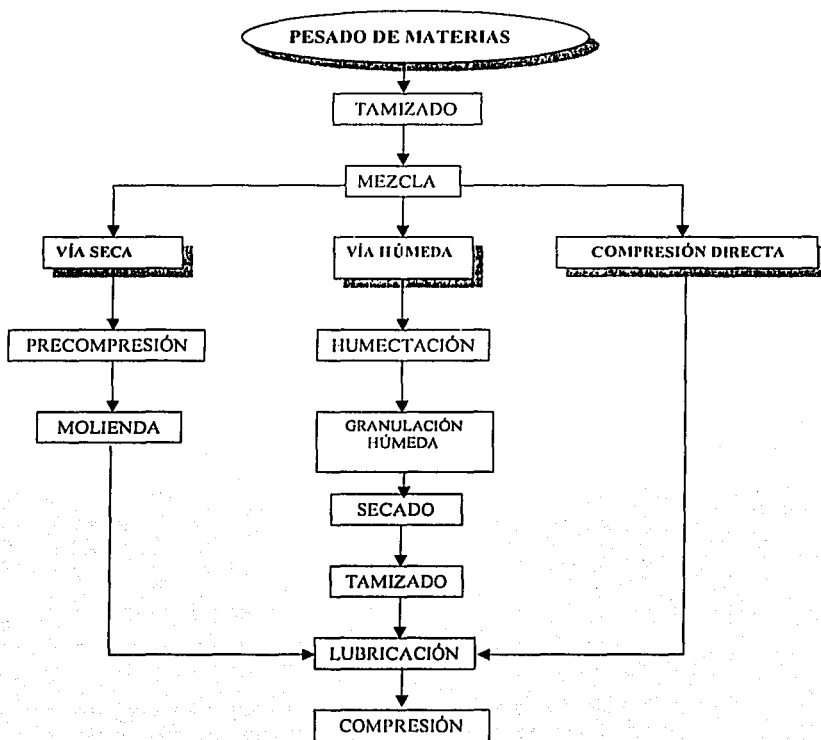


Figura 1. Métodos de fabricación de tabletas.

Esta masa se seca, y se pasa a través de una serie de mallas de acuerdo al tamaño de la tableta, para formar un granulado, el cual posteriormente se mezcla con agentes lubricantes, para continuar con la etapa de compresión.

La vía seca o directa consiste en la compresión, de una mezcla previa de polvos. En este tipo de método, la estructura cristalina y la fluidez de los componentes son factores determinantes para que la mezcla de polvos pueda comprimirse.



La doble compresión, se utiliza como método en los casos en que la granulación húmeda no es conveniente para el principio activo, ya sea por la humedad o por la temperatura utilizada en el secado o no sea posible su compresión directamente. La preparación del granulado se efectúa bajo las mismas condiciones que la vía seca o compresión directa, solo que la mezcla de polvos se comprime para obtener tabletas de gran tamaño. Posteriormente éstas, son molidas y pasadas a través de mallas para formar un granulado, al cual se le adiciona el resto de excipientes y lubricantes para mezclarse y comprimirse posteriormente.⁶

2.1.3. Características físicas de las tabletas.

Las tabletas pueden describirse y/o controlarse a través de una serie de especificaciones: forma, espesor, peso, dureza, tiempo de desintegración, disolución, uniformidad de contenido, contenido, etc. Estas propiedades describen la calidad total de la tableta para una formulación de acuerdo al método de manufactura, material de empaque y condiciones de almacenamiento.

2.1.3.1. Dureza.

La dureza de las tabletas, ha sido determinada en términos de la fuerza requerida para fracturarla a través de su diámetro. La presión o fuerza para llevar a cabo su fractura usualmente es reportada como valor de dureza. Es una manera indirecta de conocer la resistencia de la tableta a la abrasión, picadura o rotura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su uso. La dureza de la tableta es una función de la aplicación de la fuerza de compresión, durante la elaboración de las tabletas. La dureza es una característica importante que se debe considerar en una formulación ya que influye en forma específica sobre el tiempo de desintegración y la disolución. Así como es importante su control en aquellas tabletas que por su forma o procesos posteriores, como el recubrimiento son necesarios.^{1,8}



2.1.3.2. Friabilidad.

Una prueba relacionada con la dureza es la friabilidad; es una medida de la propiedad que presenta la tableta para resistir a la abrasión durante el proceso de acondicionado, manufactura y transporte. El instrumento que se ocupa, está diseñado para evaluar la capacidad de la tableta a la abrasión. Generalmente la prueba consiste en pesar varias tabletas que se colocan en un friabilizador, donde estas se exponen al rodamiento y a choques reiterados por caídas libres dentro del aparato. Luego de una determinada cantidad de rotaciones se pesan las tabletas y la pérdida de peso indica la capacidad para soportar este tipo de desgastes. Se considera la prueba satisfactoria si la pérdida de peso no es mayor al 1%.^{1,8}

2.1.3.3. Espesor.

El espesor, es una medida del grosor de la tableta, el cual debe controlarse en cada lote de producción. El espesor puede modificarse, por alteraciones en el peso, diferencia en las densidades de los granulados, la fuerza de compresión, así como la velocidad de compresión. La importancia primordial del control del espesor, radica en asegurar que cada lote de producción, se pueda acondicionar adecuadamente. Su medición es sencilla y se realiza con un Vernier calibrado.^{1,8}

2.1.3.4. Peso.

El peso de la tableta, es la cantidad de granulado o mezcla de polvos que contiene la cantidad rotulada del principio activo. La variación en peso de las tabletas, es considerada como un indicativo de la uniformidad de dosis por unidad, cuando el principio activo se encuentra en mayor parte y se supone se encuentra uniformemente distribuido. La prueba es realizada pesando en forma individual 10 tabletas. Algunos factores que pueden influir sobre la determinación son: las propiedades físicas de las materias primas, propiedades del granulado, distribución del tamaño de partícula y las propiedades físicas y mecánicas del granulado a comprimir.



2.1.3.5. Desintegración.

La desintegración se define, como el tiempo, para que las tabletas se desintegren en un medio acuoso, el cual es un factor importante para la disolución del principio activo, cuando este es poco soluble. La desintegración no implica la solubilización de las tabletas o de sus principios activos. Generalmente la prueba se realiza utilizando un mínimo de 6 tabletas y se mide el tiempo en que la tableta se desintegre en partículas y estas pasen a través de la malla del aparato de prueba. Algunos factores que afectan la prueba son: la naturaleza del principio activo, tipo de aglutinante, cantidad de aglutinante, dureza de la tableta, etc.¹

2.1.3.6. Disolución

La disolución, es una prueba que se basa en la determinación cuantitativa del principio activo que se encuentra en solución, después de un determinado tiempo de agitación de la forma farmacéutica en un medio de disolución. La prueba de disolución, es una prueba *in vitro*, que consiste en medir el tiempo en que un porcentaje dado de principio activo de una tableta tarda en entrar en solución.

La disolución es una prueba útil para los estudios de bioequivalencia de diferentes lotes de formas farmacéuticas sólidas, cuando existe una correlación de disolución-biodisponibilidad. Entre algunos de los factores que afectan la prueba se encuentran, las características físicas del principio activo, el diseño de la fórmula y las variables inherentes al medio de disolución.⁹

2.2. Caracterización de polvos.

La caracterización de principios activos y excipientes es de suma importancia, desde las etapas de desarrollo del producto y su control durante la producción normal. Aunque algunas de las pruebas que pueden realizarse involucran un costo y tiempo adicional, si no se determinan y controlan, pueden generar fallas, en la producción de un producto, donde los costos suelen ser mayores.^{2,3} El conocimiento derivado de la caracterización de los materiales, puede proporcionar una excelente



fuerza de información, además de utilizarse como una(s) especificación(es) adicional(es), para el control de los materiales, y asegurar la calidad uniforme de los proveedores.

Los métodos para la caracterización de los materiales pueden variar considerablemente, dependiendo de la naturaleza y forma del material usado, así como la influencia de este sobre las etapas del proceso y la calidad en el producto terminado. Por ejemplo, información detallada sobre la distribución del tamaño de partícula de un activo, puede ser menos importante, cuando el producto terminado es en solución, más importante cuando éste es formulado para obtener una tableta y crítico cuando es utilizado en un inhalante. En la mayoría de los casos, el control de los activos y excipientes solo comprende pruebas referentes a aspectos fisicoquímicos y microbiológicos como podrían ser la solubilidad, pureza, identidad, evaluación de impurezas, etc., y raramente se tiene la caracterización física. En este sentido las propiedades físicas de estos materiales tienden a ejercer mayor influencia sobre los procesos de mezclado, granulación, compresión, etc., que las pruebas químicas, así como en la calidad y funcionalidad del producto terminado.

La caracterización física de los polvos utilizados puede darse a diferentes niveles, a nivel particular (propiedades asociadas a partículas individuales), como: el tamaño de la partícula, distribución del tamaño de partícula, polimorfismo, etc., y a nivel de conjunto (propiedades asociadas, como conjunto de partículas), como: densidad aparente y compactada, velocidad de flujo, ángulo de reposo, índice de compactación, etc.

2.2.1. Forma de la partícula.

La forma de la partícula, es un parámetro importante, que puede tener efecto sobre las características del polvo, en general las partículas esféricas tienen un flujo mejor, se empaquetan mejor. La forma de las partículas puede fijarse descriptivamente por términos como: esférica, elongada, acicular, cúbica, agregados, fibras, entre otras. En forma cuantitativa es difícil evaluar los efectos de la forma sobre el proceso o producto.



La microscopía óptica es una herramienta, que puede proporcionar detalles acerca de la forma de la partícula, dentro de la muestra, así como la medición de su tamaño.^{8,10,11}

2.2.2. Tamaño de la partícula.

La determinación y control del tamaño de partícula, son necesarias en la formulación de un producto. El rango de tamaño y la distribución de partículas para obtener un producto, puede influenciar la seguridad, eficacia, estabilidad y los procesos de manufactura.

Entre los métodos de medición de partículas, se encuentran los métodos de medición directa, que miden las partículas a través de una escala de calibración como los tamices y la microscopía, así como los métodos indirectos que miden las propiedades ópticas con los instrumentos basados en la dispersión de la luz (Hiac), de la obstrucción del paso de conductividad eléctrica (Coulter-counter), etc.^{10,11}

El tamizado es uno de los métodos con mayor antigüedad para la clasificación de polvos por distribución del tamaño de partícula. El tamizado es el más adecuado, cuando la mayoría de las partículas son mayores que $75\mu\text{m}$, aunque también puede ser usado para algunos polvos que tienen menores tamaños de partículas. El método consiste en la separación física de partículas de diferente tamaño por efecto mecánico. La muestra se hace pasar a través de una serie de tamices, apilados unos sobre otros y ordenados según una escala sucesiva de amplitud de malla. Las partículas cuyo tamaño sea menor al de la luz del correspondiente tamiz, van cayendo al tamiz siguiente. Al cabo de un determinado tiempo de tamizado, se determina por pesada el porcentaje de material que fue retenido por el tamiz. Las cantidades obtenidas sirven para trazar una gráfica de la distribución del tamaño de partícula.¹²

2.2.3. Reología de polvos.

La Reología es la rama de la física que estudia la deformación y flujo de la materia bajo la influencia de fuerzas mecánicas.



La evaluación de las características mecánicas de los polvos es de suma importancia, para el procesamiento de los materiales de la formulación. La evaluación reológica de las materias primas y granulados, nos permite conocer las propiedades que determinen posteriormente el comportamiento durante la compresión en tabletas. Por ejemplo, en máquinas tableteadoras de alta velocidad el buen desempeño y funcionamiento de esta, dependerá de la facilidad con que el polvo o granulado es alimentado a la matriz.¹³

Estas propiedades pueden ser evaluadas de una manera simple, midiendo la densidad del material y el ángulo de reposo. En ausencia de un equipo para determinar el tamaño de partícula, la determinación de estas dos mediciones pueden ser usadas para asegurar el impacto de los cambios en los materiales.

2.2.3.1. Densidad aparente.

La densidad se define, como una relación que existe entre la masa de un material y su volumen. La densidad aparente, considera el volumen ocupado por las partículas del polvo y considera también los espacios entre partículas y los espacios vacíos interparticulares (porosidad de la partícula). Esta densidad está afectada por una serie de factores como el tamaño, forma y cohesión entre partículas. Partículas grandes, las cuales pueden dejar espacios vacíos entre ellas, pueden resultar con una densidad baja, con respecto a pequeñas partículas en donde su acomodo deja menor espacio interparticular. El método más común se basa en contener una masa conocida dentro de una probeta graduada y su relación con el volumen que ocupa.^{10,11,14,15}

La densidad de un polvo o granulado, puede afectar un número de procesos farmacéuticos como el mezclado, la compresión, el llenado, etc. La densidad aparente es expresada a través de la siguiente relación:



$$D_a = m / v \dots\dots\dots \text{fórmula 1}$$

donde:

D_a = densidad aparente (g/mL)

m = masa (g)

v = volumen ocupado por el polvo (mL)

2.2.3.2. Densidad compactada.

Esta prueba se basa en el volumen ocupado por una masa conocida la cual ha sido compactada. La densidad compactada es una extensión de la densidad aparente. Ésta variante involucra medir el volumen que ocupa un polvo en la probeta, después de dejar caer la probeta desde una altura determinada, generalmente 1 pulgada, en repetidas ocasiones. En algunos casos el número de golpes van desde los 200, 5000 hasta 1000, otros involucran un cierto número de golpes por tiempo, hasta que el volumen sea constante. La densidad compactada es expresada mediante la siguiente relación:

10, 11, 14

$$D_c = m / v_c \dots\dots\dots \text{fórmula 2}$$

donde:

D_c = densidad compactada (g/mL)

m = masa (g)

v_c = volumen ocupado por el polvo compactado (mL)

2.2.3.3. Índice de Carr.

La compresibilidad de un material puede ser estimada por medida de las densidades aparente (D_a) y compactada (D_c). Carr en 1967, desarrollo esta simple prueba de compresibilidad que relaciona en forma relativa el flujo de los polvos, su cohesividad y tamaño de partícula (tabla 1). Entre más compresible sea un material, fluirá menos y a la inversa, mientras menos compresible sea un



material, este fluirá más. Los límites entre el flujo libre y no libre es entre el 20 y 21% de compresibilidad. El índice de Carr es expresado mediante la siguiente relación:^{10,11,14,15}

$$IC \% = (Dc - Da)100 / Dc \dots\dots\dots \text{fórmula 3}$$

donde:

IC = índice de Carr o compresibilidad

Dc = densidad compactada (g/mL)

Da = densidad aparente (g/mL)

Índice de Carr %	Flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Regular
23-35	Pobre
33-38	Muy Pobre
>40	Extremadamente Pobre

Tabla 1. Interpretación del índice de Carr, para el flujo de polvos¹⁵.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.2.3.4. Ángulo de reposo.

El ángulo de reposo, ha sido usado en diversas ramas de la ciencia para caracterizar las propiedades de flujo de los polvos. El ángulo de reposo de un polvo, se considera como una medida de la fricción entre las partículas que conforman la masa del polvo. Algunos de los parámetros que afectan el ángulo de reposo son: los distintos tipos de fuerzas que actúan entre las partículas de un polvo como, las fuerzas de van der Waals y electrostáticas, su forma y el tamaño de las mismas.

El ángulo de reposo es el ángulo formado entre la horizontal y la pendiente de una pila de polvo del material por determinar. Para formar la pila de polvo existe la posibilidad de dejar caer desde una altura el material contenido en un embudo, otra alternativa sería llenar un cilindro con polvo y levantarlo, dejando que se forme la pila de polvo. En la tabla 2 se muestran los criterios de interpretación del ángulo de reposo relacionados con el flujo del material. Para cualquiera de los métodos utilizados el ángulo de reposo es expresado a través de la siguiente relación:^{10,11,13}



$$\theta = \tan^{-1} (h / r) \dots \dots \dots \text{fórmula 4}$$

donde:

θ = ángulo de reposo (grados)

h = altura de la pila de polvo (cm)

r = radio de la pila de polvo (cm)

Ángulo de reposo (θ)	Flujo
<25	Excelente
25-30	Bueno
30-40	Regular
>40	Muy Pobre

Tabla 2. Interpretación del ángulo de reposo, para el flujo de polvos.¹⁵

2.2.3.5. Velocidad de flujo.

La velocidad de flujo, se determina como la cantidad de polvo o material que fluye a través de un orificio, por ejemplo: un embudo o tolva en un tiempo determinado, o como el tiempo necesario para que fluya una cantidad de polvo determinada, generalmente expresada en g/seg. Gold y colaboradores, propusieron el monitoreo de la velocidad de flujo de un material a través de un orificio, como uno de los mejores métodos para medir la fluidez del polvo. Utilizando este método, diversos autores han demostrado los efectos de los materiales deslizantes, tamaño de partícula o granulado y tipos de agentes aglutinantes sobre la velocidad de flujo.

La facilidad en su metodología hace que esta prueba sea una de las más utilizadas para medir las características de flujo de los materiales. Uno de los factores importantes que determinan el flujo, es el diámetro del orificio. La velocidad de flujo es expresada mediante la siguiente relación:^{10, 11,13}



$$V_f = m / t \dots \dots \dots \text{formula 5}$$

donde:

V_f = velocidad de flujo (g/seg)

m = masa (g)

t = tiempo (seg)

2.2.4. Análisis térmicos.

Los métodos de análisis térmicos, son definidos como técnicas en las cuales las propiedades térmicas de un compuesto sólido, son determinadas como una función de la aplicación de calor externo. El análisis térmico, es utilizado para evaluar los cambios físicos y químicos que puede tener la muestra que se calienta. Las reacciones normalmente monitoreadas, pueden ser endotérmicas (fusión, ebullición, sublimación, vaporización, desolvatación, transiciones de fase sólido-sólido, degradaciones químicas, etc.) o exotérmicas (cristalización, descomposición oxidativa, etc.).

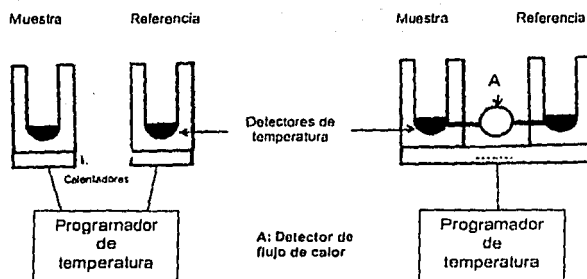
2.2.4.1. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).

El DSC consiste en el monitoreo de diferencias de temperatura existentes entre la muestra de un sólido y su referencia como una función de la temperatura. En el análisis por DSC, la muestra y la referencia son mantenidas a la misma temperatura y el flujo de calor requerido para mantener la igualdad en la temperatura es medido. Por lo tanto las gráficas son obtenidas como la diferencial de velocidad de calentamiento (en unidades de watts/segundos, calorías/segundo o joules/segundo), contra la temperatura. El área bajo la curva de un pico DSC, es directamente proporcional al calor absorbido o desarrollado por el evento térmico y con la integración de las áreas bajo la curva de estos picos se obtiene el calor de la reacción (en unidades de calorías/segundo-gramo o joules/segundo-gramo).



2.2.4.2. Métodos.

En forma general existen dos métodos, que utilizan los equipos para realizar el estudio por DSC en el mercado, los cuales se encuentran definidos como: DSC de compensación de poder y el DSC por flujo de calor. En el DSC de compensación de poder, la muestra y la referencia son analizadas a la misma temperatura por el uso de elementos de calentamiento individuales y el registro de los parámetros observados es la diferencia de energía introducida en los dos calentadores. En el DSC por flujo de calor, se monitorea simplemente la diferencial de calor entre la muestra y la referencia por el uso de un mismo elemento de calentamiento. Los diagramas esquemáticos de los dos métodos usados en un equipo DSC, se muestran en la figura 2.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 2. Representación esquemática de los métodos utilizados en los equipos DSC. El esquema de la derecha, representa un equipo DSC de compensación de poder y el esquema de la izquierda representa un equipo DCS de flujo de calor.¹⁰

Entre las diversas aplicaciones del análisis por DSC se encuentran: la determinación de las características termales y punto de fusión particulares de polimorfos o especies de solvatos. Esta información es de vital importancia ya que algunos principios activos pueden cristalizar en más de una forma. Cuando un compuesto observa fusión sin descomposición, es posible utilizar esta técnica para determinar su pureza.



Otra de las aplicaciones del análisis por DSC, consiste en la determinación de posibles incompatibilidades entre un principio activo y los excipientes de una formulación. Esto es de vital importancia para establecer alguna incompatibilidad durante la etapa de preformulación.¹⁰

2.3. Características de los polvos y su influencia en los procesos farmacéuticos.

Las propiedades del principio activo, que no están totalmente definidas e investigadas como el tamaño, forma, propiedades de superficie, densidad, etc., durante la manufactura del producto pueden afectar las operaciones unitarias como el mezclado, granulación, la compactación de formas sólidas. Es importante evaluar la influencia de estas propiedades y determinar su impacto sobre el desempeño del producto, por lo que es necesario introducir controles sobre las propiedades físicas. El control de estas propiedades, son necesarias para que el principio activo se desempeñe consistentemente durante el proceso de manufactura y se obtenga un medicamento que reúna un elevado estándar de calidad.³

En la tabla 3, se muestra una lista de factores que pueden afectar las características de flujo y la compactación de polvos, entre los cuales se encuentran aspectos físicos, propiedades mecánicas y ambientales. Cambios en la energía de superficie y propiedades de deformación elástica por ejemplo, influyen en las áreas de contacto de las partículas, dando como resultado, diferentes grados de compactación en las tabletas. Las fuerzas electrostáticas juegan un papel importante en el flujo del polvo dependiendo de las características individuales del material y de las condiciones ambientales. El tamaño de la partícula, forma y su distribución, también han demostrado tener influencia sobre el flujo y el grado de compactación; así como, otra serie de factores como la humedad, impurezas absorbidas (aire, agua, etc.), tienen también un efecto sobre el procesamiento de los polvos.¹⁰



1. Pureza	9. Densidad de partícula
2. Cristalinidad	10. Contenido de humedad
3. Energía de superficie	11. Interacciones particulares
4. Carga electrostática	12. Densidad compactada
5. Propiedades de deformación elásticas	13. Distribución de tamaño de partícula
6. Propiedades de deformación plásticas	14. Tamaño de partícula
7. Propiedades de viscoelasticidad	15. Forma de la partícula
8. Fragilidad	

Tabla 3. Factores que afectan el flujo de los polvos y su compactación.¹⁰

2.3.1. Tamaño de partícula-dureza-friabilidad.

El tamaño de la partícula, es una propiedad importante que influye sobre las características de flujo y compactación de polvos. Generalmente se asume que un cambio en el tamaño de la partícula, no solo afecta el área superficial, sino también las propiedades mecánicas de las partículas. Generalmente una reducción en el tamaño de partícula, incrementa su fuerza mecánica, que es atribuida a disminución de defectos en la estructura del cristal, además de incrementar la resistencia de la tableta. Este tipo de relaciones han sido estudiadas de manera exhaustiva en los excipientes que normalmente se usan para la fabricación de un medicamento. Se ha observado por ejemplo como en la lactosa y el citrato de sodio, se incrementa la dureza de la tableta cuando se disminuye el tamaño de partícula. Otros estudios realizados para la lactosa monohidrato y la lactosa anhidra, indican el mismo comportamiento. Comportamientos inversos, también se han observado como el cloruro de sodio, donde un aumento en el tamaño de la partícula incrementa la resistencia de la tableta.¹⁶

Zack Chowan en diversos estudios realizados en tabletas formuladas con diferentes tamaños de partícula, observaron que cuando al preparar granulados con tres diferentes grados de molienda del activo, se tiene un incremento en la dureza de la tableta cuando se utiliza un tamaño de partícula más



fino sin que esta tenga efecto sobre el perfil de disolución.³ Otro ejemplo donde la influencia se observa en el principio activo, se tiene en la tolbutamida donde se determinó que es preferible utilizar un tamaño de partícula de 15-13 μ m que un tamaño de 300 μ m. Aparentemente, las partículas de menor tamaño proporcionan mayores puntos de contacto por unidad de área, facilitando su compresión.^{10,16}

2.3.2. Tamaño de partícula-desintegración-disolución.

Para que un principio activo dosificado en una formulación sólida, pueda solubilizarse, requiere de varios procesos entre los cuales se encuentran la desintegración, consistente en el fraccionamiento de la tableta en pequeñas partículas por contacto con un medio líquido y posteriormente se presentará el fenómeno de disolución del principio activo en el medio, es decir que se solubilice. Por lo que las propiedades del principio activo y excipientes se deben tener en consideración ya que pueden afectar la velocidad de liberación del principio activo dentro del medio de disolución. Un parámetro que tiene que considerarse como primordial y que afecta la disolución, es el tamaño de partícula, sobre todo para aquellos principios activos, en los cuales la solubilidad es pobre (< 1mg/mL). De manera general, cuando más pequeño es el tamaño de la partícula, mayor será la superficie de área y por lo tanto la velocidad de disolución podrá incrementarse. El efecto del tamaño de partícula sobre el perfil de disolución, no es universal para todos los activos y dependerá de la naturaleza propia de estos, de los componentes de la formulación, del proceso y de las condiciones para llevar a cabo la prueba.

Forlano y Chavkin encontraron que el tiempo de desintegración de las tabletas se incrementa hasta un máximo con la reducción del tamaño del granulado. Otros trabajos han encontrado que el diámetro de capilares en una tableta es alterado por la fuerza de compresión y su efecto sobre los tiempos de desintegración. La velocidad de penetración de un líquido dentro de una tableta es generalmente gobernada por la tensión superficial de la solución penetrante y el ángulo de contacto del sólido.^{9,17}



2.4. Propiedades farmacológicas de la metformina.

La diabetes mellitus es una enfermedad hereditaria y crónica en la que se advierte un ascenso importante en la incidencia y prevalencia, ocupó el tercer lugar como causante de defunciones en 1998¹⁸ y para los años de 1999 y 2000 paso a ocupar el segundo lugar, seguida de las enfermedades del corazón que ocuparon el primer lugar*. Para diabéticos del tipo II ó no insulino-dependientes, la diabetes es un desorden metabólico caracterizado por hiperglicemia, la cual ocurre debido a la deficiencia de insulina. Existen dos principales grupos de antidiabéticos orales: las sulfonilureas y las biguanidinas. Las Sulfoniureas actúan estimulando la liberación de insulina y son efectivas cuando se tiene actividad beta-celular pancreática, entre algunas sulfoniureas se encuentran: Glibenclamida, Glicazida, Tolbutamida, Glipzida, Tolazamida, Gliquidona y Clorpropamida. Las Biguanidinas, actúan reduciendo la glucogénesis e incrementan la utilización de la glucosa periférica, por lo que requieren de insulina endógena y cuando se tiene actividad celular pancreática. Entre algunas de la biguanidinas se encuentran: la fenformina, metformina.^{19,20}

La metformina es la que a últimas fechas se ha estado utilizando en forma generalizada en todo el mundo, por sus características químicas y farmacológicas, ya que es menos inductora a la acidosis láctica que la fenformina por tener grupos metilo unidos a un nitrógeno del núcleo biguanidina, en la prevención y control de la diabetes tipo II.

2.5. Monografía del clorhidrato de metformina.

Nombres químicos: Clorhidrato de 1,1-dimetilbiguanidina

Clorhidrato de N,N,-dimetildiguanidina

N'-dimetilguanilguanidina

* Fuente INEGI: Dirección General de Estadística. SSA Dirección General de Estadística e Informática.



Fórmula desarrollada:

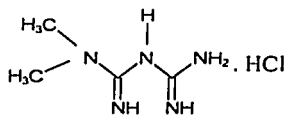


Figura 3. Molécula de clorhidrato de metformina

Peso molecular: 165.6 g/mol

Punto de fusión: de 232 °C para prismas obtenidos de agua y de 218-220 °C, para cristales obtenidos de propanol.

Características: Cristales blancos, libremente solubles en agua, poco soluble en alcohol, prácticamente insoluble en acetona, cloruro de metileno, éter y cloroformo^{21,22}



3. PROBLEMA RESUELTO.

El control fisicoquímico del activo y excipientes nos proporcionan una gran parte de la garantía de la calidad del producto terminado. Otras propiedades que tienen efecto y que no se toman con gran interés son las propiedades físicas, como el tamaño de partícula, forma de la partícula, propiedades de superficie, densidad, etc., y que tienen impacto en las operaciones unitarias como el mezclado, la granulación, compresión y por lo tanto en la calidad final del producto.

Durante la producción normal de productos con metformina, se observaron problemas de porosidad, laminación, durezas con tendencias hacia el límite inferior, friabilidad alta, rompimiento de tabletas durante las etapas de acondicionado, el uso de una excesiva fuerza de compresión para poder comprimir el granulado y obtener tabletas dentro de especificaciones, con un consiguiente daño al biselado de los punzones y deterioro del equipo de compresión. Analizando las posibles causas-efecto entre los lotes fabricados, se encontró que el clorhidrato de Metformina utilizado en la fabricación, presentaba diferencias en su aspecto visual. Se tenía materia prima en forma de polvo, polvo cristalino y cristales (clasificación previa de acuerdo a las características descriptivas del polvo). Análisis previos, indicaban que se tenían problemas de compresión con el uso del clorhidrato de metformina ya que se trataba de una materia prima poco cohesiva. Adicionalmente el Laboratorio contaba con varios lotes con características diferentes, provenientes del mismo proveedor, que habían sido aprobados de acuerdo a especificaciones y tenía arreglos para la compra de más clorhidrato de metformina.

Aunado a lo anterior, el porcentaje de participación en las formulaciones lanzadas y en proceso de desarrollo, representaban un porcentaje alto de participación del clorhidrato de metformina dentro de la fórmula, por lo que los demás componentes de la formulación, no podían enmascarar, las características indeseables del principio activo.

Por lo tanto se realizó un estudio para llevar a cabo la caracterización física del clorhidrato de metformina y su correlación con las características con las del producto a fabricar, de tal manera que



una evaluación eficiente podría definir y establecer una serie de especificaciones físicas adicionales para el control de calidad del principio activo y la eliminación de los problemas observados, sin necesidad de realizar cambios en las formulaciones registradas. Además de tener una referencia para procesar y poder utilizar la materia prima que no cumplía con las características de distribución de tamaño de partícula.

De los resultados obtenidos y del análisis correspondiente se determinó la especificación para la aprobación y utilización del clorhidrato de metformina en cuanto a su distribución del tamaño de partícula referido al por ciento de retención a dos mallas, la 80 y la 200. Dicha especificación se incluyó como una prueba adicional de control de calidad que debería cumplir el clorhidrato de metformina para su aprobación.

Con el control de la distribución de tamaño de partícula del clorhidrato de metformina, se eliminaron los problemas de compresibilidad, se incremento la productividad, se mejoraron las condiciones de compresión en las tabletadoras y se logró mejorar la consistencia en la calidad del producto, disminuyendo costos. Lo anterior no solo beneficia al laboratorio, sino también a la población, al ofertar un producto con la calidad requerida y con demanda, dado el alto índice de morbilidad por diabetes.



4. OBJETIVOS.

4.1. Realizar la caracterización física del clorhidrato de metformina, de diferentes lotes, a través de un estudio de distribución del tamaño de partícula, determinación de las densidades aparente y compactada, así como una evaluación térmica por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).

4.2. Evaluar el efecto que tienen diferentes distribuciones de tamaño de partícula, del clorhidrato de Metformina, sobre las características reológicas de los granulados y características físicas de las tabletas como dureza y friabilidad, utilizando diferentes lotes del principio activo.

4.3. Establecer las especificaciones físicas de distribución del tamaño de partícula del clorhidrato de metformina, con base en los estudios previamente realizados (tamaño de partícula, densidades, etc.) y del seguimiento de lotes que utilizaron clorhidrato de metformina con la distribución establecida.

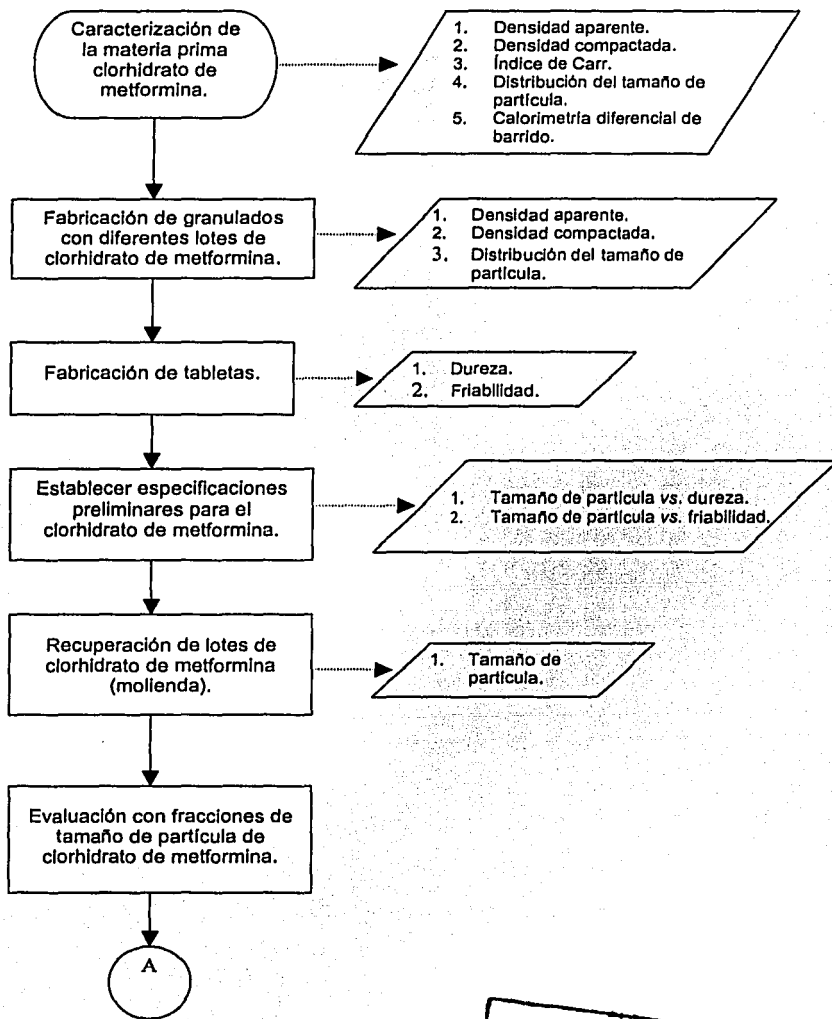
4.4. Evaluar el proceso de molienda, del clorhidrato de metformina de lotes que no cumplieron con la especificación, con la finalidad de utilizarlos en la producción definida en las ordenes de manufactura.

4.5. Evaluar el efecto de utilizar fracciones de tamaño de partícula de tamaño más pequeñas, sobre las características reológicas de los granulados y de las tabletas, a fin de establecer posibles mejoras sobre las características de las tabletas y su desempeño durante la compresión.



5. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.

5.1 Metodología



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

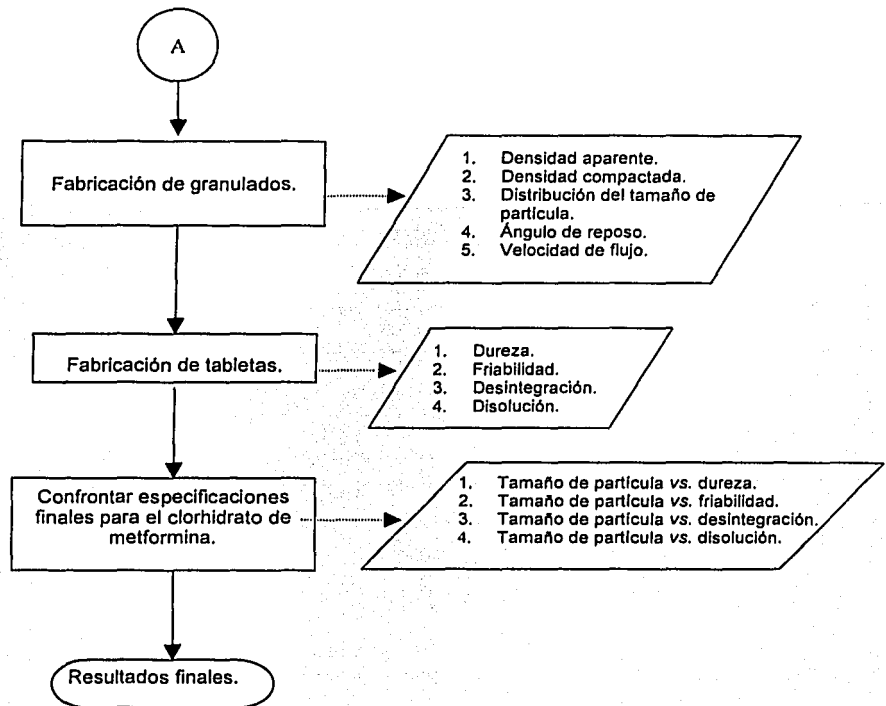


Figura 4. Diagrama de flujo general utilizado para la caracterización del clorhidrato de metformina y su relación con las características del granulado y las tabletas.

5.2. Reactivos, material, equipo e instrumentos.

5.2.1. Reactivos.

-Clorhidrato de metformina, de diferentes lotes del proveedor Kingsveiw.

-Clorhidrato de metformina, sustancia de referencia secundario de Kingsveiw (lote M-4752000).

-Fosfato de potasio monobásico JT Baker.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



-Hidróxido de sodio JT Baker.

-Excipientes para la fabricación de granulados (diluyente, aglutinante, desintegrante, lubricante, deslizante), de Helm de México.

-Dióxido de silicio coloidal (aerosil), de Helm de México.

5.2.2. Material de laboratorio.

-Probetas graduadas de 25 mL Kimax.

-Vasos precipitados de 500 mL Kimax.

-Embudo de polipropileno Nalgene..

-Matraz volumétrico de 50 y 1000 mL Kimax.

-Espátulas de acero inoxidable.

-Soporte universal

-Mallas USA standard testing sieve 20, 30, 40,50, 60, 80, 100, 200.

5.2.3. Equipo.

-Tabletadora Stokes modelo BB2.

-Tableteadora Stokes de alta velocidad modelo GEM Premier.

-Horno de secado de charolas Chuang Yung.

-Granulador Stokes.

-Mezclador Universal de 7 Kg de capacidad marca Cyrmesa.

-Tamizador mecánico marca Fricisa.

-Apizonador SUM, marca Eeweka.

-Desintegrador VK100, marca Vankel.

-Friabilizador 45-2100, marca Vankel.

-Tamizador, marca Fricisa

-Microscopio ECBCW3, marca Iscope



- DSC 25, marca Mettler
- Disolutor SR8 plus, marca Hanson Research.
- Detector DU 7500, marca Beckman.

5.2.4. Instrumentos.

- Balanza analizadora de humedad LJ16, marca Mettler.
- Balanza analítica digital PB153S, marca Mettler.
- Durómetro digital VK 200, marca Vankel.
- Vernier digital, marca Mitutoyo.
- Cronómetro digital, marca Cole-Parmer.

5.3. Métodos.

5.3.1. Caracterización macroscópica del clorhidrato de metformina.

La caracterización del clorhidrato de metformina, se llevó a cabo de acuerdo al siguiente procedimiento (método interno):

Observar visualmente, una muestra de los diferentes lotes de clorhidrato de metformina. Describir las características observadas, en cuanto a su color, apariencia y textura.

5.3.2. Caracterización microscópica del clorhidrato de metformina.

La caracterización del clorhidrato de metformina, se llevó a cabo de acuerdo al siguiente procedimiento (método interno):

En un portaobjetos, colocar una pequeña muestra del clorhidrato de metformina. Colocar el portaobjetos con la muestra y observar en el objetivo 10X del microscopio. Describir las características de las partículas observadas y realizar una representación esquemática.



5.3.3. Análisis de distribución de tamaño de partícula.

El análisis de distribución de tamaño de partícula se llevó a cabo de acuerdo al siguiente procedimiento (método interno):

En una bolsa de polietileno mezclar 25g de clorhidrato de metformina previamente tamizada por la malla 30, con 50 mg de aerosil (0.2%) durante 3 minutos. Tarar la siguiente serie de mallas: 50, 60, 80, 100, 200 y base. Colocar la serie en orden descendente de la 50 a la 200 base. Colocar la muestra y montar la pila de mallas en el tamiz mecánico. Programar el tamiz mecánico durante 30 minutos. Pesar las mallas con el polvo retenido en cada una de ellas. Realizar la evaluación por duplicado y calcular el porcentaje retenido y realizar el gráfico % retenido vs número de malla.

Para el caso del granulados utilizar las mallas 20, 30, 35, 50, 60, 80 y de muestra 50 g, con un tiempo de programa de 20 minutos.

Para la recolección de las muestras de fracciones de tamaño de partícula de clorhidrato de metformina, llevar a cabo el mismo procedimiento, sin la adición de aerosil y un tiempo de 40 minutos.

5.3.4. Determinación de la densidad aparente.

La determinación de la densidad aparente se llevó a cabo de acuerdo al siguiente procedimiento (método interno):

Tarar en una balanza analítica, probetas graduadas de vidrio de 25 mL. Llenar con al ayuda de un embudo la probeta con clorhidrato de metformina previamente tamizada por malla 30, hasta la marca de 25 mL, sin dejarla caer o golpear. Pesar la probeta con el polvo y determinar el peso contenido en la probeta, repetir el proceso por triplicado y calcular la densidad de acuerdo a la fórmula 1 (pág. 11).



5.3.5. Determinación de la densidad compactada.

La determinación de la densidad compactada se llevó a cabo de acuerdo al siguiente procedimiento (método interno):

Tarar en una balanza analítica, probetas graduadas de vidrio de 25 mL. Llenar con al ayuda de un embudo la probeta con clorhidrato de metformina previamente tamizada por malla 30, hasta la marca de 25 mL, sin dejarla caer o golpear. Pesar la probeta con el polvo y determinar el peso contenido en la probeta. Colocar la probeta con el polvo en el apizonador, programar 500 golpes. Tomar las lecturas del volumen final y determinar la densidad de acuerdo a la fórmula 2 (pág. 11).

5.3.6. Determinación de índice de Carr.

La determinación del índice de Carr se llevó a cabo de acuerdo al siguiente procedimiento:

Calcular el índice de compresibilidad, como una medida del flujo de las partículas, utilizando los datos de densidad aparente y compactada, de acuerdo a la fórmula 3 (pág. 12).

5.3.7. Determinación del ángulo de reposo.

La determinación de la velocidad de flujo se llevó a cabo de acuerdo al siguiente procedimiento (método interno):

Montar sobre el anillo del soporte universal un embudo de polietileno sin vástago de 6mm de diámetro de orificio a una distancia de 10 cm de la base. Colocar debajo del embudo una hoja de papel milimétrico. Tapar el orificio del embudo con una caja petri y colocar 50g de muestra. Retirar la caja petri y dejar fluir el polvo. Medir el radio de la circunferencia y la altura del montículo formado. Realizar la prueba por triplicado y realizar los cálculos de acuerdo a la fórmula 4 (pág 13).

5.3.8. Determinación de velocidad de flujo.

La determinación de la velocidad de flujo se llevó a cabo de acuerdo al siguiente procedimiento (método interno):



Montar sobre el anillo del soporte universal un embudo de polietileno sin vástago de 6 mm de diámetro de orificio a una distancia de 10 cm de la base. Tapar el orificio del embudo con una caja petri y colocar 50g de muestra. Retirar la caja petri y simultáneamente tomar el tiempo de vaciado del embudo con un cronómetro. Realizar la determinación por triplicado y determinar la velocidad de acuerdo a la fórmula 5 (pág. 14).

5.3.9. Análisis térmico a través de calorimetría diferencial de barrido.

El análisis de calorimetría diferencial de barrido se llevó a cabo de acuerdo al siguiente procedimiento (método interno):

Tarar un crisol de aluminio y pesar entre 5 y 6 mg de clorhidrato de metformina,. Colocar la tapa del crisol y engargolar. Colocar el crisol con la muestra dentro del equipo DSC y un crisol vacío como blanco. Programar el equipo DSC a una velocidad de 10 °C/minuto de 30 a 300 °C. Correr y graficar los termogramas.

5.3.10. Determinación de características de las tabletas.

La determinación de las características físicas de las tabletas se realizó de acuerdo a los siguientes procedimientos:

5.3.10.1. Dureza (método interno)

Colocar en el durómetro una tableta y registrar la fuerza ejercida para fracturar la tableta en Kp (kilo-pound). Determinar la dureza de 20 tabletas y obtener el promedio de dureza.

5.3.10.2. Friabilidad.¹²

Método utilizado de pruebas físicas No.1216 de la USP XXIV, página 2148.



5.3.10.3. Peso.

Pesar en una balanza analítica, individualmente 20 tabletas y registrar los pesos. Obtener el peso promedio (método interno).

5.3.10.4. Espesor.

Determinar el espesor de 20 tabletas con un Vernier digital y registrar los datos. Obtener el espesor promedio (método interno).

5.3.10.5. Desintegración.¹²

Método utilizado de pruebas físicas No. 701 de la USP XXIV, página 1941.

5.3.10.6. Disolución.

Preparación de medio de disolución.

Pesar 6.8 g de fosfato de potasio monobásico, transferir a un vaso precipitado de 1000 mL, adicionar 900 mL de agua purificada y agitar hasta disolver. Ajustar el pH a 6.8 con solución saturada de hidróxido de sodio, llevar al volumen con agua purificada y mezclar.

Preparación de la sustancia de referencia.

Pesar con exactitud alrededor de 50 mg de clorhidrato de metformina, sustancia de referencia y transferirlos a una matraz volumétrico de 50 mL, disolver y llevar a un volumen con medio de disolución y mezclar.

Procedimiento de la prueba de disolución (método interno).

Condiciones para la disolución:

Aparato 1 canastillas

Medio de disolución de fosfato de potasio monobásico pH 6.8

Volumen de medio 1000 mL (mantener el volumen constante)



Velocidad de agitación 100 rpm

Tiempo de agitación 60 minutos

Temperatura 37 °C

Longitud de onda 252 nm

Tiempos de muestreo 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 y 60 minutos.

Pesar individualmente 6 tabletas y colocarlas dentro de cada una de las canastillas del aparato. Ajustar el aparato bajo las condiciones mencionadas y programar el equipo para evaluación de las muestras, tomando como base la solución de la sustancia de referencia.

5.3.11. Fabricación y evaluación de características de granulados y de las tabletas (parte I).

Para este proceso se procedió a la fabricación de lotes de 2.0 Kg para los diferentes lotes de clorhidrato de metformina. El proceso de fabricación de los granulados fue vía húmeda, ocupando la formulación indicada en la tabla 4.

%	Componente
83.33	clorhidrato de metformina
10.87	diluyente
3.0	aglutinante
2.0	desintegrante
0.5	lubricante
0.3	desintegrante

Tabla 4. Formulación I utilizada para la evaluación del las diferentes distribuciones de tamaño de partícula de clorhidrato de metformina.

Los lotes fueron granulados por malla 14 y ajustados con una humedad entre 2.5 a 2.8 %.

Se realizó la evaluación reológica de los granulados: distribución del tamaño de partícula, densidad aparente, densidad compactada e índice de Carr.



Los granulados fueron comprimidos en una tableteadora Stokes BB2 de 16 estaciones, utilizando punzones, de 11 mm de diámetro a una peso constante de 450 mg, sin modificar las condiciones de fuerza de compresión, evaluando la dureza y la friabilidad obtenida.

5.3.12. Fabricación y evaluación de granulados y de las tabletas (parte II).

Se realizó una separación física de diferentes tamaños de partícula de clorhidrato de metformina, utilizando el tamiz mecánico y se recolectaron las fracciones retenidas entre dos mallas (50-60, 60-80, 100-200 y mayor de 200).

Con cada fracción de partículas, se fabricó un lote de 3.5 Kg, sin modificar la formulación registrada y sin cambios en el proceso de fabricación del granulado de acuerdo a la tabla 5.

%	Componente
85.71	clorhidrato de metformina
6.88	diluyente
3.08	aglutinante
2.05	desintegrante
0.51	Lubricante
0.30	Desintegrante

Tabla 5. Formulación II ocupada para la evaluación de fracciones de tamaño de partícula.

El proceso de fabricación de los granulados fue vía húmeda. Los lotes fueron ajustados a una humedad entre 2.0 y 2.5%. Adicionalmente se fabricó un lote de referencia, utilizando clorhidrato de metformina aprobada, bajos las mismas condiciones de proceso.

Los granulados fueron evaluados en cuanto a las siguientes características: distribución del tamaño de partícula, densidad aparente, densidad compactada, índice de Carr, velocidad de flujo, y ángulo de reposo.

Posteriormente los granulados se comprimieron, en una máquina de alta velocidad Sokes GEM, utilizando el mismo formato de punzones que la presentación comercial (capleta de 23x8.5 mm), a



un peso de 1,150 mg +/-5% y un espesor de 6.0 a 6.5 mm. El estudio de compresión se llevó a cabo sin variar la fuerza de precompresión 18 KN (Kilonewton) y a tres niveles de fuerza de compresión final 45 KN, 55 KN y 65 KN.

Las tabletas obtenidas fueron evaluadas en cuanto a dureza, friabilidad, desintegración y disolución (solo para la fracción comprimida a 65 KN) y comparadas contra las características de las tabletas del granulado de referencia. Se realizaron gráficos de tamaño de partícula contra dureza, tamaño de partícula contra friabilidad, tamaño de partícula contra desintegración y perfil de disolución para cada tamaño de partícula.

5.4. Características del estudio

-Tipo de estudio:

Experimental, prospectivo, transversal.

-Población:

Lotes adquiridos de clorhidrato de metformina por Laboratorios Silanes S.A. de C.V.

-Criterios de Inclusión:

Lotes recibidos con certificado de origen y aprobados de acuerdo a especificaciones físicas y químicas preestablecidas, del proveedor Kingsview.

-Criterios de exclusión:

Lotes fuera de especificaciones.

-Variables independientes:

Tamaño de partícula

-Variables dependientes:

Características físicas de los granulados (distribución de tamaño del granulado, densidad aparente, densidad compactada e índice de Carr).

Características físicas de las tabletas (dureza, friabilidad, desintegración y disolución).



6. RESULTADOS Y ANÁLISIS.

6.1. Caracterización de diferentes lotes de clorhidrato de metformina.

6.1.1. Resultados de la descripción macroscópica y microscópica.

De acuerdo con lo observado a nivel macro y microscópico de los lotes en inventario, se realizó una clasificación general del clorhidrato de metformina, encontrándose tres diferentes tipos de materia prima en cuanto a su aspecto, las cuales se denominaron polvo (A), polvo cristalino (B) y cristales (C), las observaciones se muestran en las tablas 6 y 7. Adicionalmente se realizó una esquematización de lo observado a nivel microscópico Figura 5 (pág 36).

Polvo (A)	Polvo fino blanco, que forma aglomerados duros.
Polvo cristalino (B)	Polvo cristalino blanco, brillante al contraste de la luz, que presenta aglomerados duros.
Cristales (C)	Cristales largos color blanco, presenta aglomerados que se deshacen fácilmente. Presenta brillo al contraste con la luz.

Tabla 6. Características macroscópicas observadas para los diferentes lotes de clorhidrato de metformina.

Polvo (A)	Partículas en forma de cubo, que presenta aglomerados.
Polvo cristalino (B)	Partículas finas en forma de cubo, cristales largos, blancos fracturados.
Cristales (C)	Cristales largos color blanco, en forma de agujas de diversos tamaños. Se presentan algunas partículas finas en forma de cubo.

Tabla 7. Características microscópicas observadas para los diferentes lotes de clorhidrato de metformina.

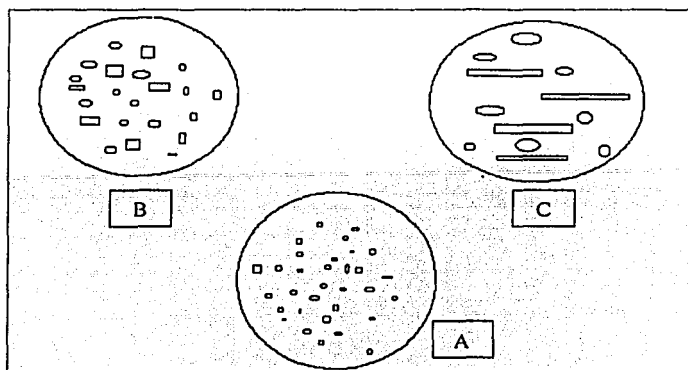


Figura 5. Representación esquemática de las observaciones encontradas para los diferentes lotes de clorhidrato de metformina.

6.1.2. Resultados de la distribución del tamaño de partícula de los diferentes lotes de clorhidrato de metformina.

Una vez realizada la clasificación a nivel macroscópico y microscópico, se seleccionaron tres lotes (polvo, polvo cristalino y cristales), que fueron denominados como lotes A1, B1 y C1, a los cuales se determinó su distribución de tamaño de partícula, que se muestra en la figura 6 (pág. 37), además de la densidad aparente, densidad compactada é índice de Carr que se muestran en la tabla 8 (pág. 37). Se corrieron termogramas por calorimetría diferencial de barrido, para cada lote que se muestran en las figuras 7, 8 y 9 (pág. 38 y 39).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

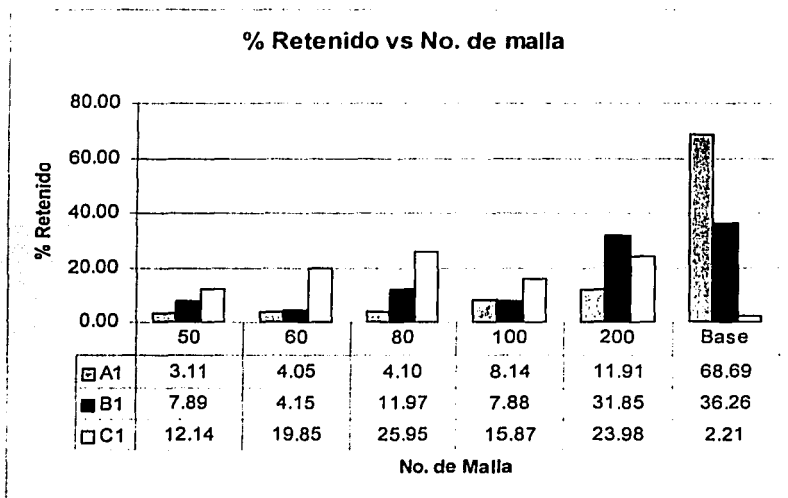


Figura 6. Gráfica del análisis de distribución de tamaño de partícula (% retenido vs número de malla), para los lotes de clorhidrato de metformina A1, B1 y C1.

Lote	A1	B1	C1
Densidad aparente	0.351	0.435	0.610
Densidad compactada	0.439	0.727	0.730
Índice de Carr	20.04	17.45	16.438

Tabla 8. Resultados de las determinaciones de densidad aparente, densidad compactada e índice de Carr para los lotes de clorhidrato de metformina A1, B1 y C1.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

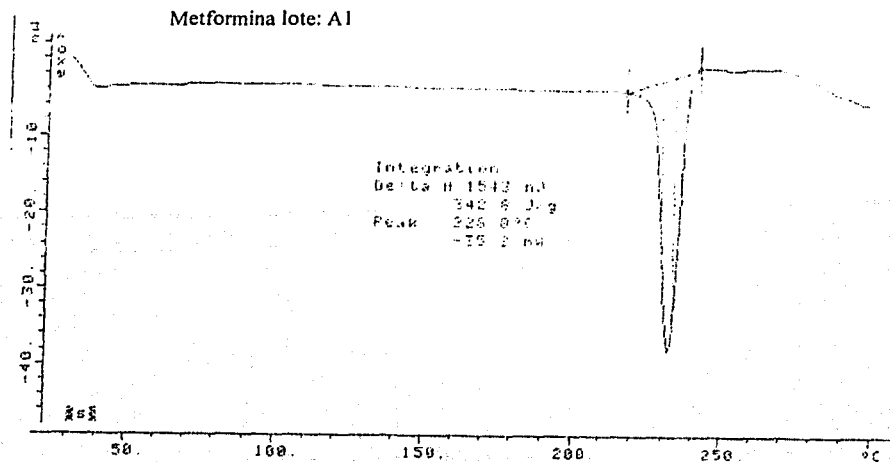


Figura 7. Gráfica del termograma por calorimetría diferencial de barrido para el clorhidrato de metformina A1.

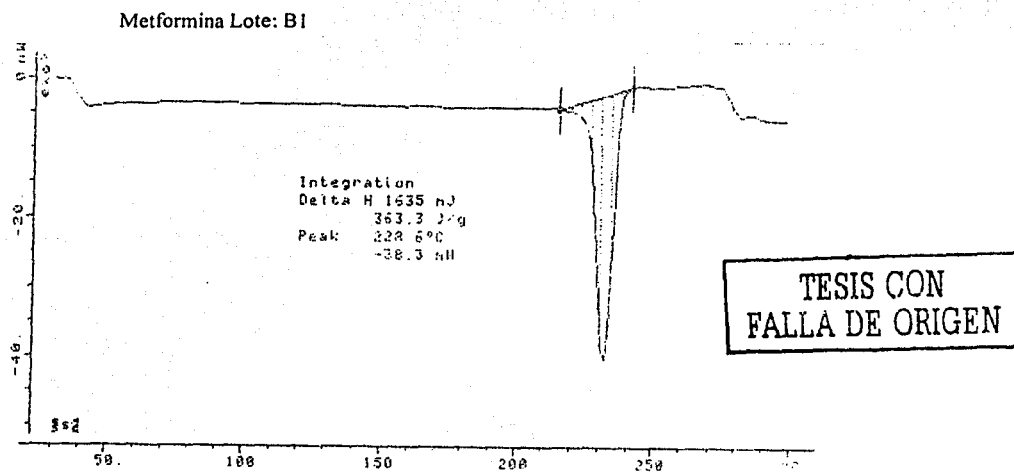


Figura 8. Gráfica del termograma por calorimetría diferencial de barrido para el lote de clorhidrato de metformina B1.

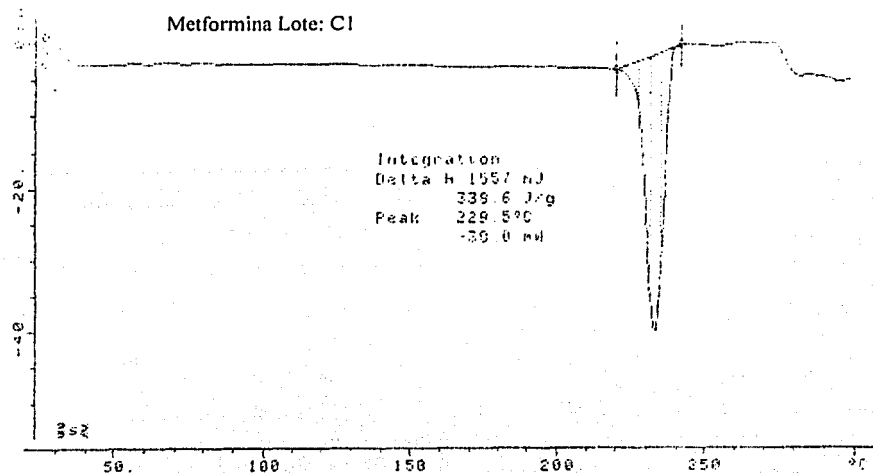


Figura 9. Gráfica del termograma por calorimetría diferencial de barrido para el lote de clorhidrato de metformina C1.

De acuerdo a la primera fase del proyecto, se observó que solo existen diferencias entre los lotes del clorhidrato de metformina, en cuanto a su distribución del tamaño de partícula ya que en la observación macro y microscópica del polvo a granel se encontraron diversos tipos y tamaños de partículas en diferentes proporciones (desde partículas finas en forma de cubo hasta cristales largos). Los resultados de la distribución del tamaño de partícula, para los diferentes lotes de clorhidrato de metformina figura 6 (pág. 37), permiten visualizar que para el lote A1, se observa una porcentaje alto de partículas muy finas (menores a malla 200) de 68.69% con respecto al 36.26% para el lote B1 y de 2.21% para el lote C1. Por otra parte, a la inversa se observa un porcentaje máximo de partículas retenido en la malla 80 para el lote C1 de 25.95%, con respecto al 11.97% para el lote B1 y de 4.10% para el lote A1.

Los resultados de las densidades de la tabla 8 (pág 37), nos indican que las densidades aparente y compactada para el lote A1, son menores que para los lotes B1 y C1, y las densidades de B1 a su vez son menores que para C1.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Los termogramas por calorimetría diferencial de barrido, obtenidos para cada uno de los lotes de clorhidrato de metformina figuras 7, 8 y 9 (pág. 38 y 39) no presentan registros de picos adicionales o eventos endotérmicos, que deformen el pico observado y que nos indiquen que se trate de un polimorfo es decir diferente forma cristalina.

En esta etapa preliminar se determinó, que se tenía el clorhidrato de metformina en una misma forma cristalina, pero con diferentes distribución de tamaño de partícula, por lo que se procedió a la fabricación y evaluación de los granulados y de las tabletas para los diferentes lotes de clorhidrato de metformina.

6.2. Evaluación de los granulados y de las tabletas utilizando diferentes lotes de clorhidrato de metformina (parte I).

6.2.1. Resultados de la evaluación de granulados utilizando diferentes lotes de clorhidrato de metformina.

Se realizó la fabricación de los lotes piloto de acuerdo a la formulación de la tabla 4 (pág. 32), con cada uno de los lotes de clorhidrato de metformina seleccionados en la etapa de caracterización, los cuales fueron denominados como: A1G, B1G y C1G. Una vez obtenidos los granulados, se les determinó la distribución del tamaño de partícula que se muestra en la figura 10 (pág. 41) y se determinó la densidad aparente, densidad compactada e índice de Carr que se muestra en la tabla 9.

Lote	A1G	B1G	C1G
Densidad aparente	0.652	0.652	0.612
Densidad compactada	0.666	0.697	0.652
Índice de Carr	2.18	4.55	6.11

Tabla 9. Resultados de las determinaciones de densidad aparente, densidad compactada e índice de Carr, para los granulados fabricados con diferentes lotes de clorhidrato de metformina.

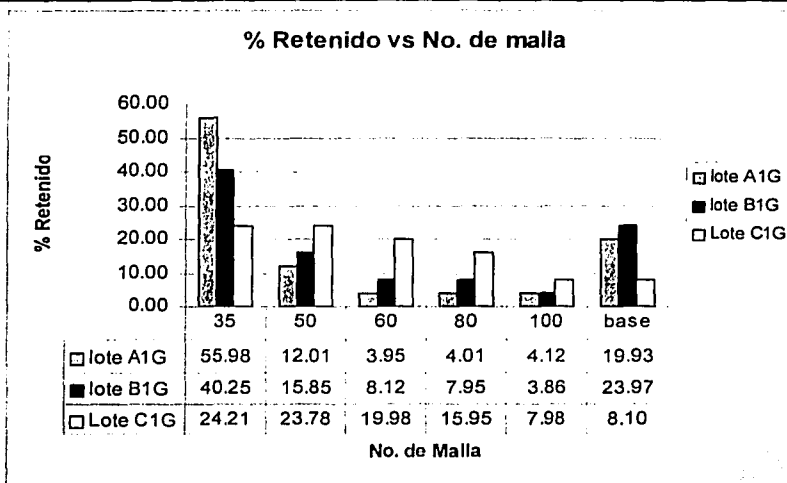


Figura 10. Gráfica del análisis de distribución de tamaño de partícula (% retenido vs número de malla), para los granulados fabricados con clorhidrato de metformina A1G, B1G y C1G.

6.3. Resultados de la evaluación de las características de resistencia mecánica de las tabletas (dureza y friabilidad), de los granulados fabricados con diferentes lotes de clorhidrato de metformina.

Los granulados fabricados y denominados como: A1G, B1G y C1G, fueron comprimidos bajo las mismas condiciones de operación en una máquina Stokes BB2. Los resultados de las pruebas de friabilidad y dureza, se muestran en la tabla 10.

Lote	A1G	B1G	C1G
% humedad	2.5	2.6	2.7
Peso promedio	453.6	460.0	462.1
Dureza (Kp)	14.08	8.58	6.46
Friabilidad %	0.13	0.40	1.58

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

Tabla 10. Resultados de la evaluación de dureza y friabilidad para las tabletas fabricadas con diferentes lotes de clorhidrato de metformina.



De los resultados del análisis de distribución de tamaño de partícula de los granulados fabricados mostrados en la figura 10 (pág. 41), se observa que existe un porcentaje máximo de partículas retenidas en la malla 35 para el lote A1G de 55.98 % con respecto a 40.25 % para el lote B1G y de 24.21 % para el lote C1G. Por otro lado para partículas inferiores a malla 100, se presenta un porcentaje de 19.93 % para el lote A1G, de 23.97 % para el lote B1G y de 8.10 % para el lote C1G.

La densidad para el lote C1G de 0.612, es menor que para los lotes A1G y B1G donde su densidad para ambos es de 0.652 (tabla 9, pág. 40). Los resultados del índice de Carr, relacionados con la velocidad de flujo nos indican que los tres lotes presentan un excelente flujo y para el caso del lote A1G es relativamente mejor que para el lote B1G y éste a su vez mejor que para el lote C1G.

Los resultados de la evaluación de las características de resistencia de las tabletas (tabla 10, pág. 41), obtenidas con los diferentes granulados, nos indican que la dureza es mayor para el lote A1G con una valor promedio de 14.08 Kp y una friabilidad menor de 0.13 %, que para el lote B1G donde sus valores son de 8.58 Kp y de 0.40% y para el lote C1G con valores de 6.08 Kp y 1.53 % para la dureza y friabilidad respectivamente. La dureza baja y friabilidad alta para el lote C1G, se podría explicar a nivel de distribución del tamaño del granulado, debido a que se presenta un porcentaje bajo de finos (partículas menores a malla 80), ocasionando porosidad y debilidad en la tableta, además de una explicación a nivel intragranular, en donde se ocupó un clorhidrato de metformina con mayor porcentaje de partículas de mayor tamaño con respecto a los otros lotes. Para el caso de los lotes A1G y B1G, la explicación principal, radicó en la utilización de clorhidrato de metformina con diferente distribución de tamaño de partícula, es decir para el lote A1G, se ocupó un lote de clorhidrato de metformina con un porcentaje de partículas de menor tamaño que para el lote B1G.

En resumen, podríamos decir que la utilización con diferentes distribuciones de tamaño de partícula, tiene repercusiones sobre las características de los granulados y de las tabletas. En forma general y de acuerdo con lo establecido en la literatura la utilización de partículas con menor tamaño para el



clorhidrato de metformina, incrementa la resistencia de la tableta, debido a una disminución de los defectos del cristal, al incremento del área de contacto y por ende al aumento de las interacciones entre partículas. De los resultados anteriores podemos decir que las tabletas que presentaron una mejor resistencia mecánica, fueron las que utilizaron el clorhidrato de metformina, clasificada como polvo (lote A1), por lo que se utilizó para la producción normal.

6.4. Establecimiento de especificaciones para el clorhidrato de metformina.

La experiencia, nos indica que cuando una materia se caracteriza, el tamaño de partícula se presenta como una distribución, donde los porcentajes retenidos en las diferentes mallas varían. Por otro lado, con base en los resultados anteriores, donde la presencia de mayor porcentaje de partículas con menor tamaño, representaron mejoras en las características de resistencia de las tabletas (lote A1), se decidió que la especificación debería estar relacionada a dos números de malla de esta manera podríamos tener referencias en cuanto al porcentaje de partículas contenido a tres niveles (lo retenido en la primera malla, lo que pasa y es retenido en la segunda malla, y lo que pasa de la segunda malla).

Por lo anterior se estableció una especificación “estándar”, tomando como referencia el porcentaje retenido en la malla 80 y el porcentaje que pasa por la malla 200 (base) y su descripción visual. Para lo cual se procedió a la utilización del clorhidrato de metformina con la clasificación de polvo (lotes A), a los cuales se les realizó su análisis de distribución de tamaño de partícula referenciado a estas dos mallas, se dio seguimiento durante la producción sobre su comportamiento, los cuales no presentaron problemas derivados del tamaño de partícula. Con base a estos resultados se procedió al establecimiento de la especificación “estándar”, de utilidad para la aceptación o rechazo de nuevas entradas de clorhidrato de metformina. Los resultados del análisis de distribución de tamaño de partícula de los lotes A se muestran en la tabla 11 (pág. 44) y las especificaciones “estándar” para el clorhidrato de metformina en la tabla 12 (pág. 44).



Lotes de clorhidrato de metformina, denominados como polvo (lotes A)		
No. Lote	Retenido en malla No.80	Menor a malla No.200
2	9.86	52.03
3	10.38	53.86
4	8.96	60.02
5	7.25	64.52
6	10.76	53.95
7	9.06	53.33
8	8.78	58.73
9	10.33	53.52
10	10.55	52.35
11	10.49	53.03
12	10.59	47.17
13	10.35	51.69
14	8.41	55.64
15	8.45	55.80
16	9.59	54.68
17	10.45	52.32
18	11.29	45.01
19	9.74	50.23
MEDIA	9.74	53.77
DESV.ESTD.	1.05	4.42
% C.V.	10.78	8.22

Tabla 11. Resultados del análisis de distribución de tamaño de partícula de lotes de clorhidrato de metformina, clasificados como polvo (lotes A), con referencia a las malla 80 y 200.

Especificación para clorhidrato de Metformina		
No. de Malla	Promedio lotes A	Especificación "estándar"
Retenido en Malla 80	9.74%	Menor o igual a 11.84%
Menor a Malla 200	53.77%	Mayor o igual a 50%
Descripción		Polvo fino blanco, forma aglomerados duros, a simple vista no se observan cristales grandes.

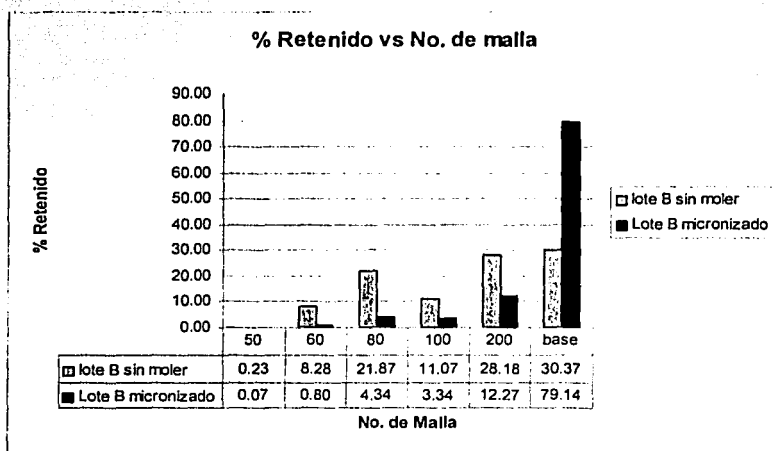
Tabla 12. Especificación establecida para el clorhidrato de metformina referenciado a las malla 80 y 200.



La especificación “estándar” establecida como criterio de aceptación para el clorhidrato de metformina, fue incluida como parte del listado de especificaciones que debe cumplir el clorhidrato de metformina, fue notificada al proveedor para su cumplimiento y como prueba adicional de control de calidad a las ya existentes.

6.5. Evaluación del proceso de molienda del clorhidrato de metformina, para lotes que no cumplieron con la especificación “estándar”.

Los lotes inventariados de clorhidrato de metformina clasificados como lotes B (polvo cristalino) y lotes C (cristales), fueron adecuados en cuanto al tamaño de partícula a través del proceso de molienda, para que cumplieran con la especificación “estándar”. Los resultados de una prueba de molienda de un lote B, se presenta en la figura 11. Los resultados del análisis de distribución del tamaño de partícula de los lotes B y C después del proceso de molienda se presentan en la tabla 13 (pág. 46).



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 11. Gráfica del análisis de distribución de tamaño de partícula de una prueba de molienda para un lote B de clorhidrato de metformina.



Lotes de clorhidrato de metformina molidos					
Lote	Retenido en malla 80	Menor a malla 200	Lote	Retenido en malla 80	Menor a malla 200
B1	5.92	69.12	C1	9.48	57.14
B2	8.50	70.97	C2	7.10	65.55
B3	7.00	68.22	C3	8.62	73.64
B4	5.34	73.03	C4	10.12	64.68
B5	6.52	66.82	C5	11.18	56.96
B6	6.89	70.94	C6	11.78	57.05
B7	5.15	72.24	C7	10.57	61.13
B8	6.12	72.22			
B9	6.93	68.75			
B10	11.87	50.55			

Tabla 13. Resultados del análisis del tamaño de partícula para los lotes B y C de clorhidrato de metformina, después de su proceso de molienda.

Los resultados del proceso de molienda, que se presentan en la figura 11 (pág. 45), demostraron una reducción del tamaño de partícula y una alternativa para adecuar el tamaño de partícula de los lotes que no cumplieron con la especificación de tamaño de partícula "estándar".

En la tabla 13 se observa que todos los lotes molidos, cumplieron con la especificación de tamaño de partícula "estándar". Por lo que se procedió a su utilización en la producción normal, sin observarse desviación alguna atribuida al tamaño de partícula.

6.6. Evaluación de diferentes fracciones de tamaño de partículas, sobre las propiedades físicas de los granulados y de las tabletas (Parte II).

Con la finalidad de evaluar si con distribuciones de tamaño de partícula más pequeñas, se podrían mejorar las características de las tabletas de una formulación de clorhidrato de metformina, con referencia a las especificaciones previamente establecidas, para el producto en máquinas de alta velocidad de producción y su comparación contra un lote aprobado con la especificación



“estándar” establecida, se procedió a la segregación de fracciones de partículas contenidas entre dos mallas, 50-60, 60-80, 100-200 y mayor de 200.

6.6.1. Resultados de la evaluación de granulados, utilizando diferentes fracciones de tamaño de partícula de clorhidrato de metformina.

Con cada fracción de partículas y con el lote de referencia, se fabricaron lotes piloto de acuerdo a la formulación II de la tabla 5 (pág. 33), los cuales fueron denominados de la siguiente manera:

Lote D: clorhidrato de metformina malla 50-60 (partículas ≤ 297 - > 250 micras)

Lote E: clorhidrato de metformina malla 60-80 (partículas ≤ 250 - > 177 micras).

Lote F: clorhidrato de metformina malla 100-200 (partículas ≤ 149 - > 74 micras.)

Lote G: clorhidrato de metformina base (partículas ≤ 74 micras.)

Lote R: clorhidrato de metformina, aprobado con especificación “estándar” (11.05% retenido en malla 80, 61.31% menor a malla 200).

Obtenidos los granulados, se les determinó la distribución del tamaño de partícula, que se muestra en la figura 12 (pág. 48), además se les determinó las características reológicas como: densidad aparente, densidad compactada, índice de Carr, ángulo de reposo y velocidad de flujo que se muestran en la tabla 14 (pág. 48).



Lote	Densidad aparente (g/ml)	Densidad compactada (g/ml)	Índice de Carr	Ángulo de reposo (grados)	Velocidad de flujo (g/seg)
D	0.652	0.681	4.334	29.45	4.16
E	0.609	0.646	5.737	30.12	4.16
F	0.668	0.741	9.888	30.46	3.92
G	0.635	0.700	9.284	30.49	3.96
H	0.655	0.718	8.801	30.47	4.40

Tabla 14. Resultados de las características reológicas de los granulados fabricados con diferentes fracciones de tamaño de partícula de clorhidrato de metformina.

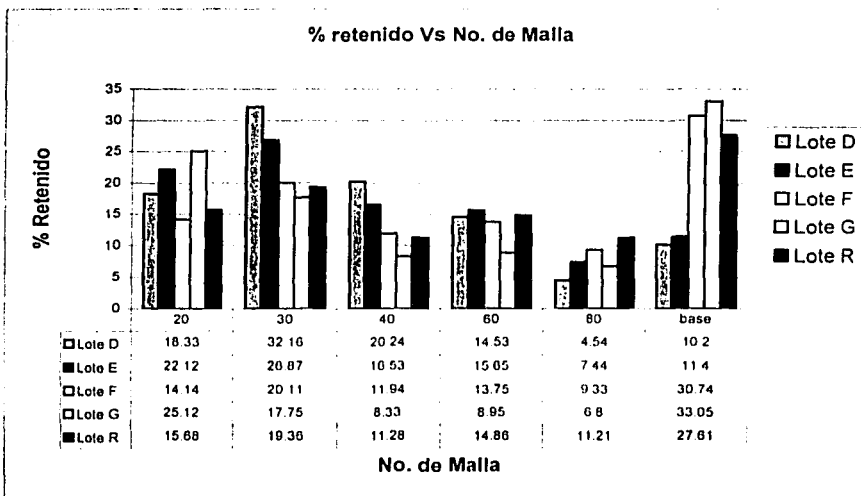


Figura 12. Gráfica del análisis de distribución de tamaño de partícula (% retenido o vs número de malla), para los granulados fabricados con fracciones de tamaño de partícula de clorhidrato de metformina.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN



En forma general, de acuerdo a los resultados en la figura 12 (pág. 48), se observa que en los granulados en donde se utilizó fracciones de tamaño de partícula mas pequeña lotes F y G, se presenta un alto porcentaje de partículas inferiores a malla 80, semejante a lo observado para los lotes AIG, B1G y C1G, así como un porcentaje relativamente alto de partículas inferiores a la malla 30, por lo que esperábamos un comportamiento similar en las características de las tabletas, es decir a una menor disminución del tamaño de partícula, se tendría una mejor resistencia mecánica de las tabletas.

De los resultados reológicos presentados en la tabla 14 (pág. 48), de acuerdo al índice de Carr, nos indican que presenta un buen flujo, mismo que es comprobado por las pruebas de ángulo de reposo y velocidad de flujo, donde no se observan diferencias significativas, por lo que se esperaría un buen desempeño de los granulados durante el proceso de compresión en máquinas de alta velocidad.

6.6.2. Resultados de la evaluación de las características de las tabletas.

Los granulados fabricados con diferentes fracciones de tamaño de partícula, fueron comprimidos bajo las mismas condiciones de operación en una máquina Stokes GEM-Premier de alta velocidad. El estudio involucró la utilización de diferentes fuerzas de compresión 45 KN (kiloNewton), 55 KN, y 65 KN. Se evaluó la dureza, friabilidad, desintegración y disolución, manteniendo las variables de peso y espesor dentro de los límites establecidos para el producto, así como las características de diseño de la tableta, que se presentan en la tabla 15 y que nos servirían como punto de comparación.

Forma de la tableta	Capleta
Dimensiones	23x8.5mm
Peso	1150+-57mg
Espesor	6.0-6.5 mm
Friabilidad	1%
Dureza	7-20 Kp
Desintegración	Máx. 30 min
Disolución	Q=70+5%

Tabla 15. Características de diseño de las tabletas establecidas para el producto.



Los resultados de las características de las tabletas se presentan en la tabla 16. La gráfica de dureza vs tamaño de partícula, se presenta en la figura 13 (pág.51), la gráfica de friabilidad vs tamaño de partícula, se presenta en la figura 14 (pág. 51), observaciones encontradas en las tabletas después de la realización de la prueba de friabilidad se presentan en la tabla 17 (pág. 52), la gráfica de tiempo de desintegración vs tamaño de partícula se presenta en la figura 15 (pág 52) y la gráfica del perfil de disolución para cada fracción de tamaño de partícula, para las condiciones de compresión a 65 KN, se presentan en la figura 16 (pág. 53).

Lote	Fuerza de compresión	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (Kp)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)
D >250, ≤297 micras	45 KN	1,148	6.41	12.32	0.47	7
	55 KN	1,154	6.39	12.61	0.47	9
	65 KN	1,151	6.41	12.93	0.48	8
E >177, ≤250 micras	45 KN	1,159	6.36	11.42	0.46	8
	55 KN	1,161	6.37	13.08	0.47	9
	65 KN	1,158	6.36	13.45	0.45	9
F >74, ≤149 micras	45 KN	1,152	6.42	15.11	0.35	9
	55 KN	1,148	6.43	15.02	0.31	9
	65 KN	1,146	6.41	16.01	0.31	10
G ≤74 micras	45 KN	1,149	6.36	16.67	0.27	10
	55 KN	1,148	6.36	16.55	0.27	11
	65 KN	1,147	6.35	19.06	0.30	11
R	45 KN	1,146	6.38	14.80	0.40	8
	55 KN	1,144	6.39	15.16	0.35	8
	65 KN	1,143	6.38	16.03	0.39	9

Tabla 16. Resultados de las características de las tabletas para cada una de las fracciones de tamaño de partícula comprimidas a diferentes fuerzas de compresión.

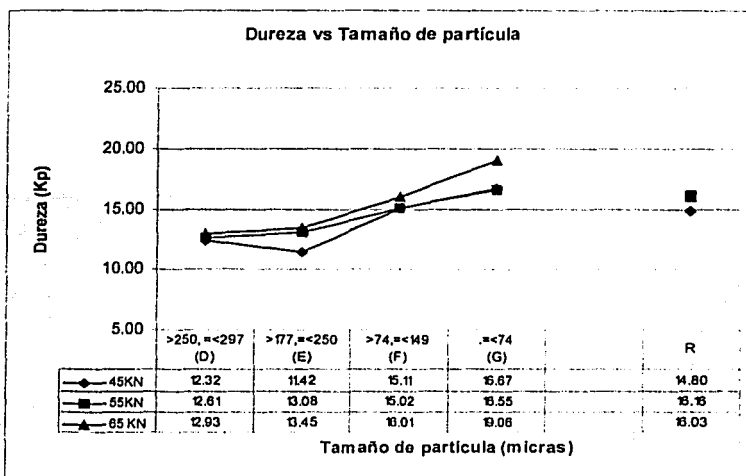
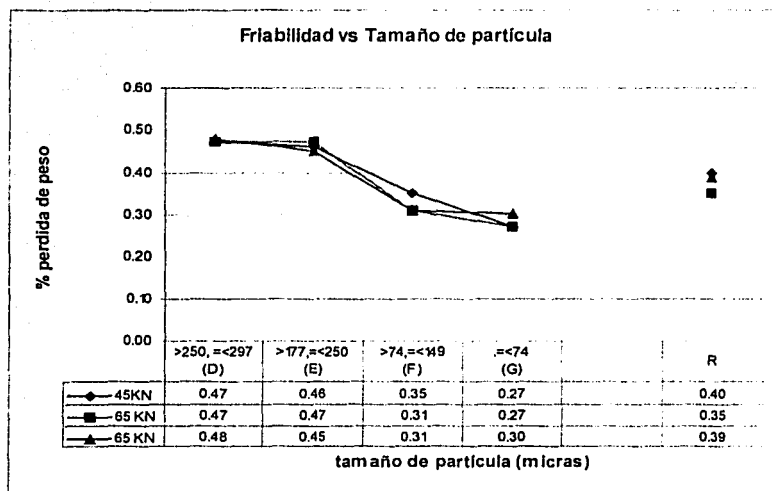


Figura 13. Gráfica de dureza vs tamaño de partícula de la tableta, para diferentes fuerzas de compresión ejercidas.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Figura 14. Gráfica de % de pérdida de peso vs tamaño de partícula de la tableta, para diferentes fuerzas de compresión ejercidas.



Lote	Observaciones después de la prueba de friabilidad.
D (>250, ≤297 micras)	Desgaste excesivo a nivel de bordes, presenta porosidad en las caras de la tableta, con tendencia a laminación. La tableta no presenta brillo.
E (>177, ≤250 micras)	Desgaste a nivel de bordes, ligera porosidad en las caras de la tableta. La tableta no presenta brillo.
F (>74, ≤149 micras)	Desgaste ligero a nivel de bordes, no se observa porosidad en las caras de la tableta. La tableta presenta brillo.
G (≤74 micras)	Desgaste ligero a nivel de bordes, no se observa porosidad en las caras de la tableta. La tableta presenta brillo.
R	Desgaste ligero a nivel de bordes, no se observa porosidad en las caras de la tableta. La tableta presenta brillo.

Tabla 17. Observaciones encontradas después de la realización de la prueba de friabilidad, para las diferentes fracciones de tamaño de partícula.

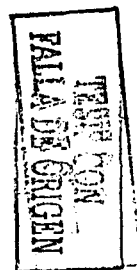
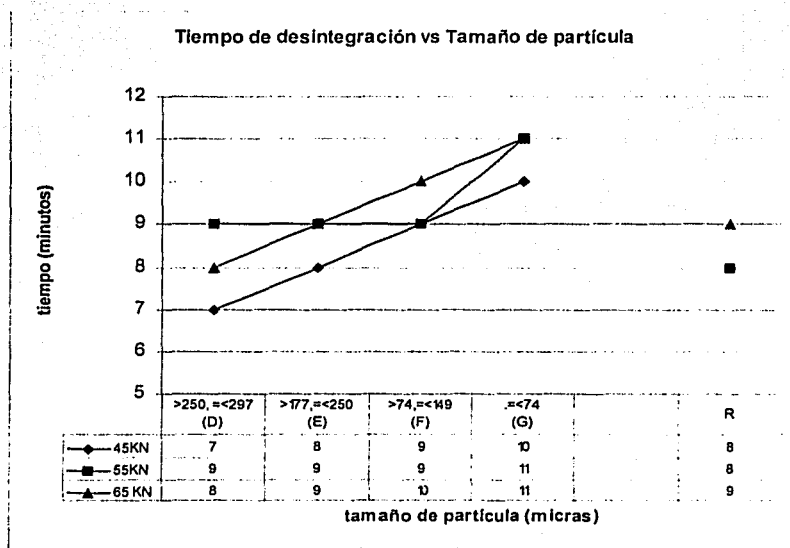


Figura 15. Tiempo de desintegración vs tamaño de partícula de la tableta para diferentes fuerzas de compresión ejercidas.

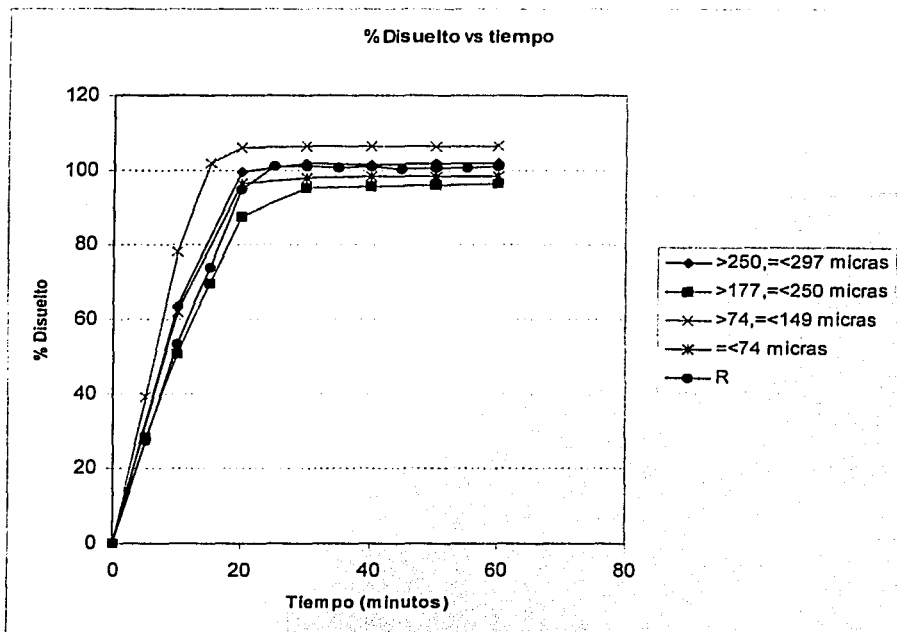


Figura 16. Perfil de disolución (% disuelto vs tamaño de la partícula), para las diferentes fracciones de tamaño de partícula, utilizando una fuerza de compresión de 65 KN.

De acuerdo a los resultados presentados en la tabla No. 16 (pág. 50) y en la Figura 13 (pág. 51), se observa que con la utilización de fracciones de tamaño de partícula más pequeñas del clorhidrato de metformina, se incrementa la dureza de las tabletas. Adicionalmente, también se observa que un incremento en la fuerza de compresión, refleja un incremento ligero en la dureza de la tableta, por ejemplo, para el caso del valor de dureza a una fuerza de compresión de 45 KN y 65 KN para el lote D, se tiene una dureza de 12.32 Kp y 12.93 Kp y para el lote G para las mismas fuerza de compresión de 16.67 Kp y 19.06 Kp respectivamente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Para el caso de la friabilidad figura 14 (pág. 51), que es otra prueba de resistencia de la tableta al igual que la dureza, se observa el mismo comportamiento con la utilización de tamaños de partícula más pequeños, la friabilidad es menor. Las observaciones mostradas en la tabla 17 (pág. 52), nos indican que las características visuales de la tableta, se mejoran con la utilización de la fracción con menor tamaño de partícula.

En forma general podríamos decir que la variable que tiene mayor impacto sobre las características de resistencia mecánica, es el tamaño de partícula del clorhidrato de metformina que la fuerza de compresión ejercida. Al igual que los resultados obtenidos en la fabricación de las tabletas con diferentes distribuciones de tamaño de partícula (parte I), la utilización de tamaño de partículas de menor tamaño de clorhidrato de metformina, incrementa la dureza y disminuye la friabilidad.

Con respecto al lote de referencia, observamos que presenta la dureza y friabilidad dentro de los parámetros centrales de la especificación de diseño establecida para el producto, y tiene valores similares a las del lote F, lo que nos indicaría que trabajar con una distribución de tamaño de partícula donde se presente en una mayor porcentaje las partículas más finas, se obtiene una tableta con características adecuadas de dureza y friabilidad, no siendo necesaria una reducción del tamaño de partícula o trabajar con distribuciones de tamaño de partícula más cerradas.

Referente a la prueba de desintegración que se muestra en la figura 15 (pág. 52), en forma general observamos, que el tiempo promedio de desintegración se incrementa con la utilización de fracciones de tamaño de partícula más pequeñas y con la fuerza de compresión. De acuerdo con lo reportado en la literatura la reducción en los tiempos de desintegración, están relacionados con la tendencia de las tabletas a la laminación, por lo que la integridad mecánica de las tabletas juega un papel importante en el tiempo de desintegración. Es decir las tabletas donde se ocuparon fracciones de tamaño de partícula más grandes por ejemplo lotes D y E, presentaron porosidad y debilidad mecánica mayor obteniéndose valores de tiempo de desintegración menores que en los lotes D y G donde se ocuparon



fracciones de tamaño de partícula más pequeñas.

Los resultados de la figura 17 (pág. 53), donde se presenta el perfil de disolución de las diferentes fracciones de tamaño de partícula, con la máxima fuerza de compresión ejercida (65 KN), se observa que no existe una diferencia marcada sobre los perfiles de disolución entre los diferentes tamaños de partícula y las del lote R de referencia.

Se reporta en la literatura que la reducción del tamaño de partícula, incrementa la velocidad de disolución, en nuestro caso, este fenómeno no es observado dadas las características del principio activo, ya que se trata de una molécula muy soluble, además de las características propias de la formulación y de observarse menores tiempos de desintegración con la utilización de tamaños de partícula mayores, lo que compensaría de alguna manera el retardo de la disolución.

En resumen, la disminución del tamaño de partícula del clorhidrato de metformina, mejora las características de dureza y friabilidad de las tabletas, no observándose cambios significativos sobre la desintegración y disolución.



7. CONCLUSIONES

7.1. La evaluación de la distribución del tamaño de partícula del clorhidrato de metformina, se incluyó como una prueba física de control, para asegurar la calidad consistente del principio activo y por ende la calidad de los productos fabricados con la misma.

7.2. Bajo las condiciones del proceso y de la formulación, la especificación de descripción y distribución de tamaño de partícula del clorhidrato de metformina, es la siguiente:

Descripción: Polvo fino de color blanco, que puede presentar aglomerados duros

Distribución de tamaño de partícula: malla 80, menor o igual de 11.84%

malla 200, mayor o igual de 50%.

7.3. Dada la naturaleza del clorhidrato de metformina, del proceso y de la formulación, no se observaron diferencias sobre el perfil de disolución, utilizando diferentes fracciones de tamaño de partícula.

7.4. La reducción del tamaño de partícula del clorhidrato de metformina, en la formulación, mejora las características de dureza y friabilidad de las tabletas, eliminando los problemas de fragilidad de la tableta.



8. SUGERENCIAS.

8.1. Realizar la validación del proveedor del clorhidrato de metformina, a fin de dar seguimiento a los compromisos de calidad y servicio establecidos como cliente-proveedor, para asegurar y garantizar la calidad de los productos que utilizan clorhidrato de metformina.

8.2. Establecer especificaciones de control físico adicionales (tamaño de partícula, densidades, compresibilidad, etc.) , durante el desarrollo del producto a fin de evitar problemas durante las etapas de producción normal de un producto.

8.3. Validar el proceso de fabricación de tabletas que contengan clorhidrato de metformina, para demostrar que el proceso es consistente de tal manera que asegure y garantice la calidad del producto.



7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Lieberman, H; Lachman L., *Pharmaceutical dosage forms: tablets V.I.* 2ª. Edición. Marcel Dekker. Inc. New York 1989. pp 132-137, 148-151.
2. Brittain G. Harry, *Raw materials, Drug Development and Industrial Pharmacy*, 15 (13), 1989. pp 2083-2103.
3. T. Chowan Z., *Drug substance physical properties and their relationship to the performance of solid dosage forms. Pharmaceutical Technology* march 1994. pp 44-60.
4. Charles M.A., *Prevention of type 2 diabetes: role of metformin, sup I*, 1999. pp 71-78.
5. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM*, ed. 47, 2001. pp 549-550, 630-631, 966.
6. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM 7ª Tomo I y II*, Secretaria de Salud. México 2000, pp 115, 238-251, 1031-1033.
7. Remington, F., *Farmacia V II*, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires 1990. pp 2178-2211.
8. Lieberman H., Lachman L. *Pharmaceutical dosage forms: tablets V II*, 2a. Marcel Dekker Inc New York 1990. pp 30-40, 670-672.
9. Banker G. Rhodes C., *Modern pharmaceutics 3a*. Marcel Dekker Inc. New York 1996. pp 131-138, 300-304.
10. Brittain G. Harry, *Physical Characterization of pharmaceutical solids. Drugs and the Pharmaceutical Sciences V 70*. Marcel Dekker Inc, New York 1995. pp 157-185, 223-251, 281-319.
11. Villafuerte R. Leopoldo, *Productos farmacéuticos sólidos. Operaciones Unitarias Farmacéuticas VI*. ENCB IPN, México, 1998. pp 4-23, 95-112
12. *United States Pharmacopeia XXIV. National Formulary XIX, USA*, 2000. pp 24-25 1913-1914, 1941-1943, 1969-1970, 2148.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



13. Martínez Ma. Teresa; Ibarra Adriana, Villafuerte Leopoldo, Propiedades reológicas de los polvos farmacéuticos: Un Nuevo Equipo. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 32 (1) 2001. pp 11-15.
14. González S. J. Carlos, Evaluación de la formulación de tabletas de metronidazol, mediante el análisis de las propiedades reológicas del principio activo y excipientes Tesis UNAM 2000. pp 29-35
15. Jiménez M. Sara, Preformulación y formulación de tabletas de tolbutamida, Tesis UNAM FES-Zaragoza, 1999. pp 8-13.
16. Alderbon G.; Nystrom C., Pharmaceutical powder compaction technology. *Drugs and The Pharmaceutical Sciences* V 71. Marcel Dekker, Inc. New York 1995. pp 245-251.
17. Parikh M.D., Handbook of pharmaceutical granulation technology. *Drugs and The Pharmaceutical Sciences* V81. Marcel Dekker Inc. New York 1997. pp 419-469.
18. Lifshitz A., Diabetes. *Revista de Vinculación* 14, 1999 pp 34-37.
19. Yves B.; Geoffrey N., Tablets comprising a combination of metformin and glibenclamide. european patent application EP 0 974 356 A1.
20. Lee A. J., Metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 1996; (16). pp 327-351.
21. British Pharmacopoeia V I, 1998. pp 865-865.
22. The Merck Index, 12a. Merck Research Laboratories, 1996 pp 1014.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN