



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

---

FACULTAD DE FARMACIA

**“Análisis bibliográfico comparativo de la liberación in vitro que presentan las tabletas de clorhidrato de metformina con recubrimiento de tipo acrílico y celulósico”**

**Tesis**

Que para obtener el título de  
**Licenciado en Farmacia**

**P R E S E N T A:**

**Elmar Aldair Vargas Díaz**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**M. EN F. EDGAR BARRERA BAUTISTA**

**CODIRECTOR:**

**Dr. EFRÉN HERNÁNDEZ BALTAZAR**



## Tabla de contenido

1	Abreviaturas.....	5
2	Resumen .....	6
2.1	Abstract.....	6
3	Introducción .....	7
4	Justificación de la revisión bibliográfica .....	8
4.1	Propósito de la revisión .....	9
4.2	Metodología .....	10
5	Características generales .....	10
5.1	Concepto diabetes .....	10
5.2	Clasificación .....	11
5.2.1	Diabetes mellitus tipo 1.....	11
5.2.2	Diabetes mellitus tipo 2.....	11
5.2.3	Diabetes mellitus gestacional .....	12
5.3	Clorhidrato de metformina.....	12
5.3.1	Propiedades fisicoquímicas .....	13
5.3.2	Farmacocinética .....	13
5.3.3	Farmacodinamia.....	14
5.3.4	Efectos adversos .....	15
5.3.5	Toxicidad de metformina .....	15
5.4	Tabletas Recubiertas .....	15
5.4.1	Razones para realizar un recubrimiento .....	16
5.4.2	Sistemas matriciales.....	16
5.5	Tipos de recubrimiento.....	17
5.5.1	Recubrimiento de azúcar .....	17
5.5.2	Recubrimiento de película .....	18
5.5.3	Microencapsulación .....	18

5.5.4	Recubrimiento por presión.....	19
5.5.5	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) .....	19
5.5.6	Tabletas de metformina .....	21
5.6	Modelos matemáticos para evaluar la liberación de fármacos.....	21
5.6.1	Modelo Higuchi .....	21
5.7	Modelo de KORSMEYER -PEPPAS .....	22
6	Metodología.....	22
6.1	Primera formulación, liberación sostenida.....	22
6.2	Segunda formulación, liberación sostenida.....	23
6.3	Tercera formulación liberación inmediata.....	25
6.4	Diferencias físicas y químicas de los excipientes.....	27
6.5	Condiciones de los ensayos <i>in vitro</i> .....	35
6.6	Perfiles de disolución de la primera formulación .....	36
6.7	Perfiles de disolución de la segunda formulación .....	38
6.8	Perfiles de disolución de la tercera formulación .....	40
7	Ventajas y desventajas encontradas en las formulaciones y estudios <i>in vitro</i> .....	42
7.1	Formulación propuesta para el desarrollo y manufactura en la planta piloto 43	
8	Discusión de resultados.....	44
9	Conclusión.....	46
	Bibliografía .....	47

## Índice de tablas

Tabla 1.	Clasificación del SCB .....	19
Tabla 2.	Excipientes de la primera formulación. (Saluja, 2013).....	23
Tabla 3.	Excipientes de la segunda formulación (Harekrishna Roy, 2013) .....	24
Tabla 4.	Excipientes de la tercera formulación. (Mónica Ardelean, 2018).....	25

Tabla 5. Diferencias fisicoquímicas de los excipientes (Sheskey, 2020).....	27
Tabla 6. Condiciones de los ensayos de las tres formulaciones .....	35
Tabla 7. Ventajas y desventajas de las formulaciones y estudios <i>in vitro</i> . .....	42
Tabla 8. Ingredientes de la formulación propuesta.....	43

## Índice de gráficos

Gráfica 1. Perfil de liberación de fármacos de la formulación de comprimidos (A-D) (Saluja, 2013).....	36
Gráfica 2 Perfil de liberación de fármacos de la formulación de comprimidos (E-H) (Saluja, 2013).....	37
Gráfica 3. Perfil de liberación <i>in vitro</i> de todas las formulaciones (F1-F9) (Harekrishna Roy, 2013) .....	38
Gráfica 4: Perfiles de disolución (media $\pm$ DE; N = 6) para las cuatro formulaciones farmacéuticas .....	40
Gráfica 5: Perfiles de disolución (media $\pm$ DE; N = 6) para las cuatro formulaciones farmacéuticas. ....	41

## 1 Abreviaturas

**SCB:** Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

**mg:** El miligramo (símbolo mg) es una unidad de masa del Sistema Internacional de Unidades.

**DM2:** Diabetes mellitus tipo 2.

**HbA1c:** Hemoglobina A glucada.

**IFA:** Ingrediente farmacéutico activo

**Células  $\beta$ :** Las células beta son células endocrinas del páncreas.

**mmHg:** Milímetros de mercurio.

**g/mol:** Unidad en química que expresa la masa molar (M) de un átomo o una molécula expresada en gramos.

**mL:** El mililitro es una unidad de volumen equivalente a la milésima parte de un litro.

**Log p:** es la relación de concentraciones de un compuesto en donde tiene dos fases inmiscibles en el equilibrio.

**Vd:** Volumen de distribución.

**CLR:** es una medida cercana al índice de filtración glomerular

**AMPK:** (Proteína Quinasa Activada por AMP) es un complejo enzimático que detecta la energía celular y ayuda a regular el balance energético de la célula y el consumo de calorías.

**DL<sub>50</sub>:** es la abreviatura de "Dosis Letal, 50%". Es una medida de la toxicidad aguda de una sustancia química.

**MIR:** Metformina de liberación inmediata. **MXR:** Metformina de liberación prolongada.

## **2 Resumen**

La diabetes es una enfermedad crónica grave, la cual se debe a que el páncreas no produce la suficiente insulina, actualmente existen distintos tratamientos farmacológicos para los diferentes tipos de diabetes mellitus, uno de los más utilizados en el mundo, es la metformina que se ha utilizado desde 1950 para tratar la diabetes tipo II, esta pertenece a la familia de la biguanida y se clasifica como un fármaco de clase III en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS de las siglas en inglés), con alta solubilidad en agua y baja permeabilidad. Existen diferentes formulaciones de metformina dependiendo del tipo de liberación que se utilice y el tipo de polímero de recubrimiento, pueden variar en cuanto a dosis del fármaco que van desde 250 mg hasta 1000 mg de clorhidrato de metformina. En este trabajo se presentan una comparativa de tres formulaciones con liberación inmediata y liberación controlada para analizar sus perfiles de disolución y ver cómo influye el tipo de polímero que contiene cada una de ellas, además se propone una formulación para que se pueda fabricar dentro de la planta piloto de la Facultad de Farmacia de la UAEM con base a los resultados obtenidos.

### **2.1 Abstract**

Diabetes is a serious chronic disease, which is due to the fact that the pancreas does not produce enough insulin, currently there are different pharmacological treatments for different types of diabetes mellitus, one of the most employed in the world is metformin which is used since 1950 to treat type II diabetes, it belongs to the biguanide family and is classified as a drug in BCS class III, with high water solubility and low permeability. There are different formulations of metformin depending on the type of modified release that is used and the type of coating polymer, they can vary in terms of drug doses ranging from 250 mg to 1000 mg of metformin hydrochloride. In this work, three formulations with immediate release and

controlled release are presented to compare their dissolution profiles and see how the type of polymer that each one contains influences, in addition to designing a formulation so that it can be manufactured within the pilot plant of the college of Pharmacy of the UAEM based on the results obtained.

### **3 Introducción**

La vía oral es considerada una de las vías más aceptables para la administración de medicamentos, las tabletas en su gran mayoría son formulaciones preferentes para el tratamiento de enfermedades que requiera una terapia a largo plazo, generalmente se administran formulaciones de comprimidos convencionales en varias dosis. (Kamran Alam, 2013)

Las tabletas de liberación controlada son las formulaciones más preferibles para el manejo de estos tratamientos, debido a su excelente cumplimiento al retener los niveles de fármaco, disminuir efectos secundarios-y dosis, mejora el uso seguro de compuestos de alta potencia. Los métodos de administración de fármacos con liberación controlada facilitan la tasa de liberación del fármaco durante un periodo prolongado de tiempo después de su administración. Estos sistemas controlan la velocidad de liberación del fármaco con poco efecto de las características intrínsecas del ingrediente activo. Diferentes polímeros se han utilizado en la liberación controlada como es la metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica. (Kamran Alam, 2013)

Los recubrimientos protectores son películas finas de polímeros solubles en agua que sirven para enmascarar el sabor o el olor, para mejorar la estabilidad de los productos que sean sensibles a la humedad o para una mejor resistencia mecánica durante su manipulación. Dichos revestimientos protectores deben estar intactos durante un breve periodo de tiempo de ingestión, y después de eso se tiene que

disolver inmediatamente para garantizar la liberación del fármaco. (Praveen Kumar Gaur<sup>1</sup>, 2014)

La metformina químicamente conocida como clorhidrato de 1,1-dimetilbiguanida es un agente hipoglucemiante oral que es altamente utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II (DM2) (S. Lizy Roselet, 2019).

La metformina es un fármaco SCB de clase III, con alta solubilidad en agua y baja permeabilidad a las células de la membrana las dosis habituales para la tableta de liberación modificada de metformina es de 250 a 1000 mg, normalmente la dosis alta de metformina necesita un tamaño de tableta grande, que disminuye el cumplimiento en pacientes geriátricos debido a la dificultad para tragar o para superar la deglución, además de que tiene fuerte sabor amargo y estos procedimientos aumentan el reconocimiento del sabor amargo, lo que lleva al rechazo del paciente, la tableta de desintegración oral de metformina (ODT) es una forma de dosificación preferida para pacientes diabéticos con problemas para tragar, debido a la rápida desintegración en la cavidad bucal del paciente (Alhussain H. Aodah<sup>1</sup>, 2020).

#### **4 Justificación de la revisión bibliográfica**

La diabetes mellitus es uno de los problemas de salud pública a nivel mundial, está ocupa una de las primeras causas de muerte en el mundo, en México es la segunda causa de muerte y la primera que provoca pérdida de años saludables, en 2016 fue declarada una emergencia epidemiológica en nuestro país (Ana Basto-Abreu, Enero de 2020). Uno de los tratamientos más utilizados en la diabetes Mellitus tipo 2 es la Metformina, ya que proporciona una mejora en el control glucémico, muestra una reducción estadísticamente de 1 a 2 % la hemoglobina A1c (HbA1c). En este trabajo se realizará la investigación de las formulaciones de tabletas de metformina de

liberación modificada, para comparar y conocer sus perfiles de disolución y así mismo dar a conocer las ventajas y desventajas de cada fórmula farmacéutica analizada.

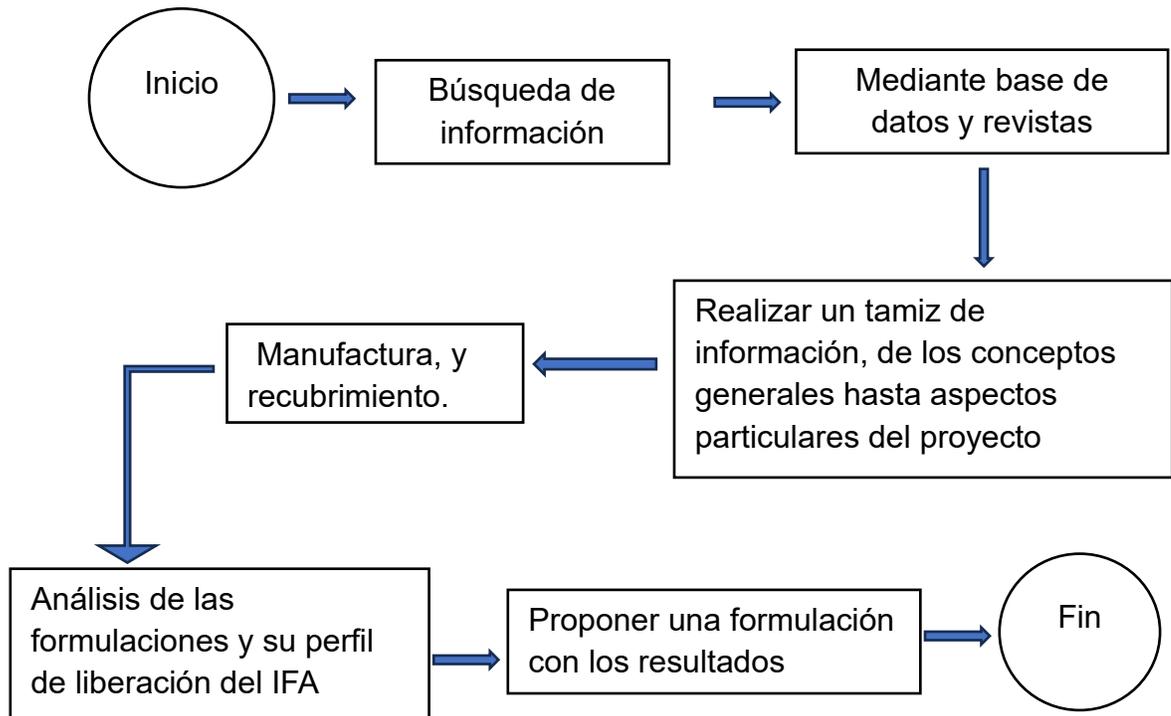
#### **4.1 Propósito de la revisión**

**Propósito General:** Presentar un análisis comparativo de los perfiles de liberación de las fórmulas farmacéuticas sólidas más empleadas para el tratamiento de la Diabetes mellitus II, que demuestre las principales ventajas y desventajas que presentan los polímeros más empleados en dichas preparaciones farmacéuticas

#### **Propósitos específicos**

- Investigar algunas formulaciones más empleadas para fabricar tabletas de liberación modificada para el tratamiento de la diabetes mellitus.
- Comparar los principales datos biofarmacéuticos reportados para las fórmulas farmacéuticas revisadas.
- Proponer una nueva formulación que pueda ser empleada en el tratamiento de la diabetes mellitus dentro de la planta piloto de la Facultad de Farmacia.

## 4.2 Metodología



## 5 Características generales

### 5.1 Concepto diabetes

Denominamos diabetes a un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia. Ésta puede ser consecuencia de defectos en la secreción de insulina, en su acción, o en ambas. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daño a largo plazo en diferentes órganos, especialmente en los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. (García, 2017)

## **5.2 Clasificación**

Existen distintos tipos de diabetes y categorías de intolerancia a la glucosa. (Stewart, 2009)

- Diabetes mellitus tipo 1
- Diabetes mellitus tipo 2
- Diabetes mellitus gestacional (DMG)

### **5.2.1 Diabetes mellitus tipo 1**

Esta se caracteriza por ser una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por un aumento en los niveles de glucosa, también llamada hiperglucemia, la cual se debe a que la deficiencia de la insulina, la cual se produce debido a la pérdida de las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos. La diabetes mellitus tipo 1 es una de las condiciones endocrinas y metabólicas más comunes, en la gran mayoría de los pacientes entre el (70% al 90%) ocurre la pérdida de las células  $\beta$ . Este tipo de diabetes es la más común en niños menores de 15 años, se estima que > 500.000 niños viven actualmente con esta condición global. (Anastasia Katsarou, 2017)

### **5.2.2 Diabetes mellitus tipo 2**

La diabetes tipo 2 se caracteriza por una deficiencia relativa de insulina causada por la disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas y la resistencia a la insulina en los órganos diana. Cuando los circuitos de retroalimentación entre la acción de la insulina y la secreción de insulina no funcionan correctamente, la acción de la insulina en tejidos sensibles a la insulina como hígado, músculo, tejido adiposo y la secreción de insulina por las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos se ven afectadas, lo que da como resultado niveles anormales de glucosa en sangre. Esto genera una resistencia a la insulina la cual contribuye a un aumento de la producción de glucosa en hígado y una disminución de captación de glucosa en tejido muscular y adiposo,

además la difusión de las células da como resultado una reducción de insulina, incapaz de mantener los niveles normales de glucosa. (Yan Zheng, 2017)

La creciente ola mundial de obesidad e inactividad física ha dado como resultado un aumento en el número de pacientes con diabetes tipo 2. En el 2015 existían 415 millones de pacientes tenían diabetes, más del 90 % de la población tenían diabetes tipo 2, se estima que para el 2040 habrá un aumento de 642 millones de personas. La incidencia y la prevalencia de esta enfermedad va a variar según la región geográfica, aunque el 80 % de pacientes viven en los países de ingresos bajos, pero el aumento de la prevalencia de todos los países existe desde 1980. (Sudesna Chatterjee, 2017)

### **5.2.3 Diabetes mellitus gestacional**

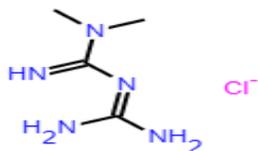
La (DMG) es una complicación frecuente del embarazo, en la cual se desarrolla hiperglucemia espontánea durante el embarazo. La DMG afecta al 14% de los embarazos en todo el mundo, lo que representa aproximadamente a 18 millones de nacimientos al año, los factores de riesgo incluyen el sobrepeso, obesidad. Dieta occidentalizada y deficiencia de micronutrientes, edad materna avanzada y antecedentes familiares. (Jasmine F Plows, 2018)

### **5.3 Clorhidrato de metformina**

La metformina es el tratamiento farmacológico de primera línea para la diabetes tipo 2 y es el fármaco más recetado para esta enfermedad en todo el mundo, ya sea combinado con insulina u otras terapias para reducir la glucosa. La metformina es una biguanida, es una clase de fármaco de origen herbal que se ha utilizado para tratar la diabetes desde 1950. (James Flory, 2019)

### 5.3.1 Propiedades fisicoquímicas

Estructura química:



- Fórmula química : C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>
- Peso molecular: 129.1636 g/mol y en forma de sal 165,63 g/mol (Clorhidrato)
- Punto de fusión: 223-226 °C
- Punto de ebullición: 224,1°C a 760 mmHg
- Solubilidad: 2 g de clorhidrato de metformina son solubles en 10 mL de agua
- Log p: -2,6
- pKa: 12,4

### 5.3.2 Farmacocinética

La metformina se administra por vía oral como sal de clorhidrato en forma de tableta, esta se absorbe lentamente en intestino delgado proximal. La biodisponibilidad de la metformina se reduce del 86% a 42% después de dosis orales de metformina que varían de 250 a 2000 mg. (Giacomini, 2017)

La metformina no se une a proteínas plasmáticas, esta se difunde en los eritrocitos, el volumen de distribución (Vd) se ha establecido en un rango de 63 a 276 L si se administra por vía intravenosa. Si la administración es oral (Vd/F) de 2000 mg al día el Vd es de 600L. Se ha confirmado que después de una sola dosis oral, las concentraciones de metformina se encuentran en los riñones, glándulas suprarrenales, páncreas y el hígado, las cuales superan las concentraciones séricas hasta siete veces. (Magdalena Markowicz-Piasecka1, 2017)

La principal vía de depuración de la metformina es por la eliminación renal, esta se depura en el riñón, tanto por filtración en el glomérulo y como por secreción tubular. El aclaramiento renal poblacional medio estimado (CLR) de metformina es  $507 \pm 129$  mL / min en adultos sanos y pacientes diabéticos con buena función renal, consistente con secreción tubular activa. (Giacomini, 2017)

### **5.3.3 Farmacodinamia**

La metformina logra mejorar la sensibilidad a la insulina, reduce la gluconeogénesis hepática y aumenta la captación periférica de la glucosa, reduce la insulina sérica en ayunas en un 40%. La mejora de la sensibilidad esta mediada por distintos mecanismos, incluido el aumento de la tirosina quinasa del receptor de la insulina, hay una mayor síntesis de glucógeno, y una reducción de la tasa de glucogenólisis, disminución de la actividad de la glucosa-6 fosfatasa hepática y un aumento en la actividad de los transportadores de glucosa GLUT4. La metformina estimula también la liberación del péptido similar al glucagón (GLP-1) lo que mejora la secreción de insulina, promueve la re-esterificación de los ácidos grasos libres e inhibe la lipólisis. La supresión de la oxidación de los ácidos grasos da como resultado una reducción de la hipertrigliceridemia, lo que reduce el suministro de energía para la gluconeogénesis. (Steve Hyer, 2018)

A nivel molecular se le atribuye a la metformina la activación de la proteína quinasa, activada por AMP hepática (AMPK) el cual es un regulador celular del metabolismo de los lípidos y glucosa. Esta activación conduce a una reducción de acetil-CoA carboxilasa. La activación de AMPK en el musculo esquelético también ayuda a aumentar la captación periférica de glucosa, además de que la AMPK juega un papel importante en la regulación de transportadores de glucosa GLUT4. El aumento de la absorción de glucosa en el músculo se asocia con un aumento de la actividad de glucógeno sintetasa y el almacenamiento de glucógeno. (Steve Hyer, 2018)

### **5.3.4 Efectos adversos**

Se debe explicar a los pacientes de la aparición de reacciones secundarias gastrointestinales, que son las más frecuentes, estas generalmente son leves y transitorias (Gregg, 2017 )

- Trastornos gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos, flatulencia y dolor abdominal.
- Sabor metálico en la boca.
- Pérdida de peso en ocasiones.
- Alteración en la absorción de varias sustancias incluyendo la vitamina B12.

### **5.3.5 Toxicidad de metformina**

**5.3.5.1** DL50 oral (rata): 1 g / kg

**5.3.5.2** DL50 intraperitoneal (rata): 500 mg / kg

**5.3.5.3** LD50 subcutáneo (rata): 300 mg / kg

**5.3.5.4** DL50 oral (ratón): 1450 mg / kg

**5.3.5.5** DL50 intraperitoneal (ratón): 420 mg / kg

**5.3.5.6** LD50 subcutáneo (ratón): 225 mg / kg MSDS

### **5.4 Tabletas Recubiertas**

El recubrimiento de tabletas es una operación unitaria en la cual se le agregan una capa o varias capas de cierto espesor con una composición adecuada la cual se coloca sobre las superficies de las tabletas. Estos recubrimientos pueden ser con una o varias mezclas de sustancias como resinas naturales o sintéticas, gomas, gelatina, sustancias de carga inactivas e insolubles, azúcares, plastificantes, polioles, ceras, colorantes autorizados por la autoridad competente. (Ki-Soo Seo, 2020)

#### **5.4.1 Razones para realizar un recubrimiento**

- Enmascara sabor, color y olor desagradable
- Proporciona protección física y química contra degradaciones que pueden causar la luz, aire, o humedad.
- Evita incompatibilidades
- Facilita la administración, ya que presenta una superficie más suave y deslizante.
- Protege en fármaco de la acción de los jugos digestivos
- Reducir efectos secundarios
- Asegurar liberación controlada del fármaco
- Presenta una apariencia más elegante

#### **5.4.2 Sistemas matriciales**

Estos sistemas son comprimidos en los cuales el principio activo se encuentra en la matriz la cual generalmente es polimérica, el cual dificulta el acceso del medio de disolución hasta la superficie de las partículas y a su vez dificulta la difusión hacia el exterior de las moléculas del principio activo en solución. (Suñé-Negre, 2022)

Existen diferentes mecanismos que gobiernan la liberación de principios activos en sistemas matriciales: (Suñé-Negre, 2022)

- Tipo I o fickiano: Estos son matrices inertes en las cuales el fármaco hidrosoluble este disperso en la matriz soluble. Su velocidad de liberación disminuye en función al tiempo debido a la longitud del trayecto de difusión para las moléculas de principio activo aumenta a medida que el frente del disolvente entra hacia el centro del comprimido o matriz.
- Tipo II: Este mecanismo se presenta cuando la liberación del principio activo es controlada por el hinchamiento de la matriz o comprimido matricial.

- Difusión anómala: En este caso la liberación del principio activo depende simultáneamente de los fenómenos de hinchamiento y de difusión de la matriz.
- Tipo supra II: El comprimido presenta una capa superficial totalmente hidratada que sufre erosión continua durante el proceso de liberación. En algunos casos, la liberación de fármaco se acerca a orden cero si la velocidad de avance del frente del medio de disolución hacia el interior del comprimido y la velocidad de erosión (o de disolución, si el polímero es hidrosoluble) se compensan.

## 5.5 Tipos de recubrimiento

- Recubrimiento de azúcar (Grageas)
- Recubrimientos peliculares
- Microencapsulación
- Recubrimiento por presión

### 5.5.1 Recubrimiento de azúcar

Es considerado el método más antiguo para aplicar a recubrimiento farmacéuticos, implica la aplicación de soluciones de azúcar como puede ser la sacarosa, aunque también se puede utilizar alcoholes de azúcar como es el sorbitol, esta da un resultado al aumento del peso de la tableta (50 al 100%), además de emplea técnicas que necesitan operadores de procesos altamente calificados. (Porter, 2021)



**Figura 1.** Tableta con recubrimiento de azúcar. (Silverson, 2024)

### 5.5.2 Recubrimiento de película

Esta implica la deposición de una película delgada que puede contener polímeros, plastificantes, agentes colorantes y a veces agentes aromatizantes, en cuanto a la forma de dosificación está basada en solventes orgánicos, pero depende mucho más del agua como disolvente principal, la mayoría de las formulaciones de recubrimiento de película están destinadas a aplicaciones de liberación inmediata, también se suelen utilizar para modificar la liberación de fármacos. El recubrimiento pelicular tiene un aumento mínimo de peso que en general va del 2 al 3% del peso del núcleo del comprimido. (Porter, 2021)



**Figura 2.** Tableta con recubrimiento pelicular. (Minipress.RU, 2024)

### 5.5.3 Microencapsulación

Esta es una forma modificada de recubrimiento de película, en la cual va a diferir solo en el tamaño de partícula al recubrir. Este proceso se basa en métodos mecánicos como es el revestimiento en bandeja, o técnicas de suspensión de aire, técnicas de centrifugación de múltiples orificios y técnicas de secado por aspersion modificada, en cuanto al material a recubrir se utilizan soluciones de polímeros. La separación de fases se facilita mediante la adición de un polímero no disolvente, incompatible o sales inorgánicas. (Porter, 2021)



**Figura 3.** Microencapsulación. (Minipress.RU, 2024)

#### 5.5.4 Recubrimiento por presión

Esta se utiliza en tabletas modificadas, mediante maquinas que van a permitir la compactación de un revestimiento seco alrededor del núcleo de la tableta producido por la misma máquina. Se produce un núcleo, luego se transfiere a un troquel más grande relleno de polvo de recubrimiento, se aplica polvo de recubrimiento adicional, y se compacta en una capa que rodea el núcleo de la tableta, la principal ventaja de este método es que elimina el uso de cualquier solvente ya sea natural u orgánica. (Porter, 2021)

#### 5.5.5 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

El sistema SCB es un marco científico para clasificar las distintas sustancias farmacéuticas dependiendo su solubilidad acuosa y permeabilidad. El SCB tiene en cuenta tres factores principales que gobiernan la velocidad y el grado de absorción del fármaco de las formas sólidas, la primera es la disolución, la solubilidad y la permeabilidad intestinal. (FDA, 2017)

**Tabla 1. Clasificación del SCB**

<b>Tipos de Clase</b>	<b>Tipo de Solubilidad</b>	<b>Tipo de Permeabilidad</b>
Clase I	Alta	Alta
Clase II	Baja	Alta
Clase III	Alta	Baja
Clase IV	Baja	Baja

#### Clase I

Son sustancias altamente solubles y altamente permeables, en forma de dosificación oral solidas de liberación inmediata que exhiben una rápida disolución

*in vitro* siempre y cuando se cumpla con las siguientes condiciones: 1) El medicamento debe ser estable en el TG; 2) Los excipientes usados en las formas de dosificación oral sólida no tienen efecto significativo sobre la velocidad y el grado de absorción oral del fármaco; 3) el fármaco no debe tener un índice terapéutico estrecho; 4) el producto tiene que estar diseñado para no ser absorbido en la cavidad oral. (Lawrence X. Yu, 2002)

## Clase II

Estos fármacos presentan características de baja solubilidad y alta permeabilidad. La extensión de bioexención para medicamentos de clase II es que su absorción oral probablemente estará limitada por la disolución *in vivo*. Si la disolución *in vivo* se puede estimar *in-vitro*, es posible establecer una correlación *in vitro-in vivo*. Los métodos de disolución *in vitro* que imitan los métodos de disolución *in vivo* para fármacos de Clase II son atractivos, pero los métodos experimentales pueden ser difíciles de diseñar y validar debido a los numerosos procesos *in-vivo* implicados. (Lawrence X. Yu, 2002)

## Clase III

Estos son fármacos con alta solubilidad y baja permeabilidad. Se ha sugerido que las bioexenciones se extiendan a los medicamentos con propiedad de disolución rápida. La absorción de un fármaco de clase III está limitada por su permeabilidad y menos dependiente de su formulación y su biodisponibilidad, esta puede estar determinada por su patrón de permeabilidad *in vivo*. Si la disolución de los productos de Clase III es rápida en todas las condiciones fisiológicas de pH, se puede esperar que se comporten como una solución oral *in-vivo*. (Lawrence X. Yu, 2002)

## Clase IV

Aquellos fármacos que presentan baja solubilidad y permeabilidad pertenecen a la clase IV y no se encuentran exceptuadas de la realización de estudios de equivalencia *in-vivo*. (Alejo, 2020)

### 5.5.6 Tabletas de metformina

El clorhidrato de metformina es una sustancia activa que es altamente hidrofílico y se clasifica como clase III según el sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) con alta solubilidad y baja permeabilidad. (Ivana Mitrevska, 2019) La metformina está disponible en dos formulaciones; Metformina de liberación inmediata (MIR) y Metformina de liberación prolongada (MXR). La metformina de liberación inmediata (MIR) libera el 90% del fármaco en 30 minutos, mientras la metformina de liberación prolongada se libera un 90% en 10 horas. (Maliha Hameed, 2017)

## 5.6 Modelos matemáticos para evaluar la liberación de fármacos.

### 5.6.1 Modelo Higuchi

Esta famosa ecuación aborda la tasa de liberación de un soluto típicamente a un fármaco, de una matriz, generalmente un polímero, donde la carga de soluto excede su solubilidad, en la matriz, en un fluido. Este modelo se puede aplicar a las matrices unidimensionales tales como películas de polímeros poco solubles que no sufran hinchamiento, como pueden ser el acetato de celulosa, y donde el fármaco es muy soluble. (Paul, 2011)

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_H t^{1/2}$$

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K \cdot t^{1/2}$$

Donde:

**Mt/M<sup>∞</sup>**: es la fracción de soluto que se ha liberado a un tiempo

**t.K** es la constante de velocidad de liberación

### 5.7 Modelo de KORSMEYER -PEPPAS

Este modelo también se utiliza para estudiar el análisis de liberación de medicamentos con ella explicamos los mecanismos de liberación de medicamentos donde se presenta erosión o disolución de la matriz. (Paulo Costa, 2001)

$$M_t/M_\infty = K \cdot t^n$$

Donde:

K: es una constante que incorpora características estructurales y geométricas del sistema de liberación y n es el exponente que indica el mecanismo de liberación del medicamento.

n: es 0.50 la liberación del fármaco sigue un mecanismo de difusión de tipo Fickian. Una difusión anómala o no Fickian se produce cuando los valores de n son mayores que 0,50 y menores de 1. (Javier Aragón Fernández, 2009)

## 6 Metodología

Se realizó una búsqueda de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de la diabetes mellitus en investigación y se escogieron 3 distintas para su comparación.

### 6.1 Primera formulación, liberación sostenida.

La primera formula investigada fue una tableta de liberación sostenida de una vez al día de clorhidrato de metformina a base de un polímero entérico y quitosano. (Saluja, 2013)

El quitosano es un producto no tóxico, biocompatible y polímero biodegradable, de alto peso molecular y funciona como retardante de tabletas de matriz. Por lo tanto, en el presente estudio, se intentó utilizar la combinación de quitosano y un polímero de recubrimiento entérico HPMCP (ftalato de Hidroxipropilmetilcelulosa) como material de matriz para formular una liberación sostenida una vez al día comprimido de Metformina HCL. (Saluja, 2013)

**Tabla 2. Excipientes de la primera formulación. (Saluja, 2013)**

<b>Ingredientes (mg)</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>	<b>F</b>	<b>G</b>	<b>H</b>
<b>Clorhidrato de Metformina</b>	300	300	300	300	300	300	300	300
<b>Chitosan</b>	-	35	30	25	20	10	10	5
<b>HPMCP</b>	-	35	30	25	20	10	10	5
<b>PVP</b>	20	20	20	20	20	20	10	10
<b>Estearato de magnesio</b>	3	3	3	3	3	3	3	3
<b>Talco</b>	3	3	3	3	3	3	3	3
<b>Celulosa microcristalina (MCC)</b>	-	-	-	-	-	-	30	30

## **6.2 Segunda formulación, liberación sostenida**

La segunda formulación fue de 9 tabletas de matriz de liberación sostenida de clorhidrato de metformina: (Harekrishna Roy, 2013)

Los sistemas de matrices que se utilizan para esta formulación son resinas metacrílicas (Eudragit), son muy atractivas debido a su alta estabilidad química y propiedades de compactación, y muchas publicaciones sustentan su uso en el desarrollo de tabletas de matriz de liberación de control. Estos polímeros se pueden combinar en recubrimientos de una o varias capas para crear oportunidades atractivas para diseñar perfiles personalizados para una liberación sostenida. (K. J. Wadher, 2010)

**Tabla 3. Excipientes de la segunda formulación (Harekrishna Roy, 2013)**

<b>Ingredientes</b>	<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>	<b>F4</b>	<b>F5</b>	<b>F6</b>	<b>F7</b>	<b>F8</b>	<b>F9</b>
<b>Intragranular Preparación en (mg)</b>									
<b>Clorhidrato de metformina</b>	500	500	500	500	500	500	500	500	500
<b>Fosfato dicálcico anhidro</b>	80	80	80	80	80	80	80	80	80
<b>HPMC K100M</b>	210	5	-	-	-	-	-	-	-
<b>HPMC K200M</b>	-	5	160	165	210	265	225	245	280
<b>Aqualon T10 pharm EC</b>	-	165	-	-	-	-	-	-	-
<b>Eudragit RL 100</b>	10	10	10	10	10	-	-	-	-
<b>Eudragit RS100</b>	-	-	-	-	-	10	10	10	10
<b>Kollidon CL-SF</b>	10	10	10	10	10	10	10	10	10
<b>Solución granuladora</b>									
<b>Kollidon</b>	50	50	50	50	50	50	50	50	50
<b>Alcohol isopropílico</b>	q. s								
<b>Agua</b>	q. s								
<b>Extra granular preparación (mg)</b>									
<b>HPMC K15M</b>	110	145	160	155	110	55	95	75	40

<b>Aerosil R 972</b>	10	10	10	10	10	10	10	10	10
<b>Behenato de glicerilo</b>	10	10	10	10	10	10	10	10	10
<b>Peso total (mg)</b>	990	990	990	990	990	990	990	990	990

### 6.3 Tercera formulación liberación inmediata

La tercera formulación fueron cuatro tabletas comercialmente de liberación inmediata que contienen 500 mg de metformina. Estas tabletas presentaban los siguientes excipientes. (Mónica Ardelean, 2018)

En esta formulación se utilizó un sistema de recubrimiento pelicular (Opadry) esta es una formulación de revestimiento modelo basada en PVA. Los componentes poliméricos de Opadry II incluyen alcohol vinílico PVA es un polímero hidrófilo sintético y polietilenglicol PEG que es el plastificante en esta formulación de recubrimiento de liberación inmediata para mejorar la flexibilidad de la película de PVA. (Otilia M. Y. Koo, 2011)

**Tabla 4. Excipientes de la tercera formulación.** (Mónica Ardelean, 2018)

	<b>Producto</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
	Excipientes	Comprimido recubierto con película			Tableta
	Crospovidona			V	
	Glicolato de almidón de sodio	V			
	Celulosa microcristalina		V		V (PH 101)
	Almidón de maíz	V	V		V

<b>Tableta</b>	Dióxido de silicio coloidal anhidro	V			V
	Povidona	V	V (K30)	V	V (K30)
	Prosolv HD 90			V	
	Estereato de magnesio	V	V	V	V
	Lauril sulfato de sodio				V
	Talco				V
<b>Película</b>	Opadry 33 G28707			V	
	Opadry II High performance 85 F18378 Blanco		V		
	Hidroxipropil-metilcelulosa	V		V (6 cP)	
	Dióxido de titanio (E 171)	V		V	
	Lactosa monohidratada			V	
	Macrogol	V (6000)		V	
	Triacetato de glicerol			V	
	Talco	V			

**Nota: V indica la presencia del excipiente mencionado en la composición, el tipo se menciona entre paréntesis, si está disponible.**

#### 6.4 Diferencias físicas y químicas de los excipientes.

Es importante el conocimiento de las propiedades y el desempeño de los materiales farmacéuticos, para esto se realiza una investigación con las características fisicoquímicas de cada excipiente utilizado y la función de cada uno.

**Tabla 5. Diferencias fisicoquímicas de los excipientes** (Sheskey, 2020)

Nombre del excipiente	Características fisicoquímicas	Función
<b>Chitosan</b>	pH: 4.0-6.0	Agente de recubrimiento, desintegrante, agente formador de película, mucoadhesivo, aglutinante de tabletas, agente de aumento de la viscosidad.
	Densidad 1,35–1,40 g/cm <sup>3</sup>	
	Distribución granulométrica < 30 mm	
	Solubilidad: Escasamente soluble en agua; insoluble en etanol (95%), se disuelve fácilmente en soluciones diluidas y concentradas, como ácidos orgánicos, ácidos minerales e inorgánicos (excepto ácidos fosfórico y sulfúrico).	
<b>HPMCP/Ftalato de hipromelosa</b>	Densidad: 1,82- 1,65 g/cm <sup>3</sup>	Agente de recubrimiento.
	Punto de fusión: 150 °C.	
	Solubilidad: Fácilmente soluble en una mezcla de acetona y acetato de metilo o alcohol etílico, en mezcla de alcohol metílico, diclorometano y en solución acuosa alcalina. Insoluble en agua y alcohol	

	deshidratado y muy poco soluble en acetona.	
<b>PVP</b>	pH= 3,0–7,0 (w/v solución acuosa al 5 %); pH = 4,0–7,0 (w/v solución acuosa al 5 %)	Desintegrante, potenciador de la disolución, agente de suspensión, aglutinante de tabletas.
	Punto de fusión: 150° C	
	Solubilidad: Fácilmente soluble en ácidos, cloroformo, etanol (95%), cetonas, metanol y agua; prácticamente insoluble en éter, hidrocarburos y aceite mineral.	
<b>Estearato de magnesio</b>	Solubilidad: Prácticamente insoluble en etanol (95%), éter y agua, ligeramente soluble en benceno y etanol tibios (95%).	Lubricante para tabletas y cápsulas.
<b>Talco</b>	pH: 7–10 para una dispersión acuosa al 20% w/v.	Anti aglomerante, deslizante, diluyente de comprimidos y cápsulas, lubricante de comprimidos y cápsulas.
	Solubilidad: Prácticamente insoluble en ácidos diluidos y álcalis orgánicos disolventes y agua.	
<b>HPMC (Hipromelosa) y Opadry 33 G28707</b>	pH: Acidez/alcalinidad pH = 5,0–8,0 para una solución acuosa al 2 % p/p	Es un material material bioadhesivo, sirve como agente de recubrimiento, agente de liberación controlada, potenciador de la disolución, agente emulsionante, emulsiónestabilizador y agente de liberación prolongada.
	Densidad: 1.326 g/cm <sup>3</sup>	
	Punto de fusión 190°-200°C	
	Solubilidad: Soluble en agua fría, formando un coloidal, prácticamente insoluble en agua caliente, cloroformo, etanol (95%) y éter.	

<b>Aqualon T10 (Etilcelulosa)</b>	pH: Las soluciones acuosas son estables a un pH de 2 a 10; pueden ocurrir precipitaciones por debajo de pH 2, y la viscosidad de la solución disminuye rápidamente por encima de pH 10	Agente de recubrimiento, agente saborizante, aglutinante de tabletas, relleno de tabletas, agente que aumenta la viscosidad.
	Densidad: 0,4 g/cm <sup>3</sup>	
	Solubilidad: insoluble en glicerina, propilenglicol y agua. Etilcelulosa que contiene menos que el 46,5% de los grupos etoxilo es libremente soluble en cloroformo, acetato de metilo y tetrahidrofurano, y en mezclas de hidrocarburos aromáticos con etanol (95%). Etilcelulosa que contiene no menos del 46.5% de grupos etoxilo es libremente.	
<b>Eudragit RL 100 / Eudragit RS100</b>	pH: 7	Agente formador de película; aglutinante de tabletas; diluyente de tabletas.
	Densidad: 0,831–0,852 g/cm <sup>3</sup>	
	Solubilidad: Acetona y alcoholes.	
	Densidad: 0.24–0.28 g/cm <sup>3</sup>	

<b>Kollidon CL-SF/ Kollidon</b>	Solubilidad: 10% de solubilidad en 1,4-butanodiol, glicerol, butanol, cloroformo, diclorometano, etanol (95%), glicerol, metanol, polietilenglicol 400, propan-2-ol, propanol, propilenglicol y agua. Menos del 1% de solubilidad en ciclohexano, éter dietílico, parafina líquida y pentano.	La copovidona se utiliza como aglutinante de tabletas, formador de película y como parte de  el material de matriz utilizado en formulaciones de liberación controlada
	Punto de fusión: 140°C	
<b>Alcohol isopropílico</b>	Densidad de vapor: 2.07 (aire = 1)	Desinfectante, solvente.
	Punto de fusión: 88.58°C	
	Solubilidad: Miscible con benceno, cloroformo, etanol (95%), éter, glicerina y agua. Soluble en acetona; insoluble en soluciones salinas.	
<b>HPMC K15M (Hidroxipropil Metilcelulosa)</b>	pH: 5-8.5	Agente de recubrimiento, agente de liberación controlada, agente dispersante, potenciador de disolución, agente emulsionante, emulsión estabilizadora, agente de liberación prolongada, agente
	Densidad: 1.326 g/cm <sup>3</sup>	
	Punto de fusión: Marrón a 190–200°C, carbones a t 225–230°C, vidrio a la temperatura de transición de 170–180°C.	

	Solubilidad: Soluble en agua fría, formando una solución coloidal viscoso, prácticamente insoluble en agua caliente, cloroformo, etanol (95%) y éter, pero soluble en mezclas de etanol y diclorometano, mezclas de metanol y diclorometano, y mezclas de agua y alcohol.	formador de película, espumante agente auxiliar de granulación, agente de liberación modificada, mucoadhesivo, agente modificador de la liberación, agente solubilizante, agente estabilizador, agente de suspensión, agente de liberación sostenida, aglutinante de comprimidos, espesante agente, agente de aumento de la viscosidad.
<b>Behenato de glicerilo</b>	Punto de fusión: 65–77°C	Agente de recubrimiento, aglutinante de tabletas, lubricante de tabletas y cápsulas, agente espesante, agente que aumenta la viscosidad.
	Solubilidad: Soluble, cuando se calienta, en cloroformo y diclorometano y en muchos solventes orgánicos; poco soluble en caliente etanol (96%); prácticamente insoluble en etanol frío (95%), hexano, aceite mineral y agua.	
<b>Crospovidona</b>	pH: 5.0–8.0 (1% w/v de suspensión acuosa)	Desintegrante de tabletas.
	Densidad: 1.22 g/cm <sup>3</sup>	
	Punto de fusión:	
	Solubilidad: Prácticamente insoluble en agua y más común disolventes orgánicos.	
	Densidad: 1.56 g/cm <sup>3</sup>	

<b>Glicolato de almidón de sodio</b>	Punto de fusión: No se derrite, pero se carboniza aproximadamente a 200° C.	Desintegrante de tabletas y cápsulas
	Solubilidad: Prácticamente insoluble en cloruro de metileno.	
<b>Celulosa microcristalina Y Prosolv HD 90 (celulosa microcristalina silicificada)</b>	pH: 5-7.5	Adsorbente, agente de suspensión; diluyente para tabletas y cápsulas; desintegrante
	Densidad: 1.512–1.668 g/cm <sup>3</sup>	
	Punto de fusión: 260.270° C	
	Solubilidad: Ligeramente soluble en solución de hidróxido de sodio al 5% p/prácticamente insoluble en agua, ácidos diluidos y la mayoría de los orgánicos disolventes.	
<b>Almidón de maíz</b>	pH: 4.5-7	Agente de unión, ayuda de compresión, desintegrante, diluyente para tabletas y cápsulas, relleno de tabletas y cápsulas.
	Solubilidad: Insoluble en agua para StarCap 1500	
<b>Dióxido de silicio coloidal anhidro</b>	pH: = 3.8–4.2	Adsorbente, antiaglomerante, estabilizador de emulsión, deslizante, agente de suspensión, disgregante de tabletas, estabilizador térmico, agente de aumento de la viscosidad.
	Densidad: 0.029–0.042 g/cm <sup>3</sup>	
	Punto de fusión: 1600° C	
	Solubilidad: Prácticamente insoluble en disolventes orgánicos, agua y ácidos, excepto ácido fluorhídrico, soluble en soluciones calientes de álcali hidróxido.	

<b>Povidona</b>	pH:5-8	Desintegrante, potenciador de disolución, agente de suspensión, aglutinante de tabletas.
	Densidad: 1.180 g/cm <sup>3</sup>	
	Punto de fusión: Suaviza a 150° C.	
	Solubilidad: Fácilmente soluble en ácidos, cloroformo, etanol (95%), cetonas, metanol y agua; prácticamente insoluble en éter, hidrocarburos y aceite mineral.	
<b>Lauril sulfato de sodio</b>	Densidad: 1.07 g/cm <sup>3</sup> at 20° C	Surfactante aniónico, detergente, agente emulsionante, penetrante de la piel, lubricante de tabletas y cápsulas, agente humectante.
	Punto de fusión: 204–207°C	
	Solubilidad: Fácilmente soluble en agua, dando una solución opalescente, prácticamente insoluble en cloroformo y éter.	
<b>Hidroxipropil-metilcelulosa y Opadry 33 G28707 (Hypromellose)</b>	pH: = 5.0–8.0 para una solución acuosa al 2% w/w	Material bioadhesivo, agente de recubrimiento, agente de liberación controlada, agente dispersante, potenciador de la disolución, agente emulsionante, emulsión estabilizadora, agente de liberación prolongada, agente formador de película, espumante agente auxiliar de granulación, agente de liberación modificada, mucoadhesivo, agente modificador de la liberación, agente solubilizante, agente estabilizador,
	Densidad: 1.326 g/cm <sup>3</sup>	
	Punto de fusión: Marrones a 190–200°C; carbonos a 225–230°C. Vidrio la temperatura de transición es 170–180°C.	
	Solubilidad: Soluble en agua fría, formando una solución coloidal viscosa, prácticamente insoluble en agua caliente, cloroformo, etanol (95%) y éter, pero soluble en mezclas de etanol y diclorometano, mezclas de metanol y diclorometano, y mezclas de agua y alcohol. Ciertos grados de	

	hipromelosa son solubles en soluciones acuosas de acetona, mezclas de diclorometano y propan-2-ol, y otros disolventes orgánicos. Algunos grados son hinchables en etanol.	agente de suspensión, agente de liberación sostenida, aglutinante de comprimidos, espesante agente, agente de aumento de la viscosidad.
<b>Dióxido de titanio (E 171)</b>	Densidad: 0.4–0.62 g/cm <sup>3</sup>	Agente de recubrimiento, opacificante, pigmento.
	Punto de fusión: 1855°C	
	Solubilidad: Prácticamente insoluble en ácido sulfúrico diluido, ácido clorhídrico, ácido nítrico, solventes orgánicos y agua. Soluble en ácido fluorhídrico y ácido sulfúrico concentrado caliente.	
<b>Lactosa monohidratada</b>	Densidad: 1.545 g/cm <sup>3</sup>	Sirve como auxiliar de liofilización, aglutinante de comprimidos y diluyente de cápsulas, relleno de tabletas y cápsulas.
	Punto de fusión: 201–202°C	
	Solubilidad: Prácticamente insoluble en cloroformo, etanol, éter y agua.	
<b>Macrogol</b>	pH: 6–7 (solución acuosa al 10% p/v a 20°C)	Potenciador de disolución, tensioactivo no iónico, agente solubilizante, agente estabilizador
	Densidad: 1.03 g/cm <sup>3</sup>	
	Punto de fusión:	
	Solubilidad: Soluble en disolventes orgánicos como el etanol (95%), propan-2-ol, y muy soluble en agua para formar soluciones claras.	

<b>Triacetato de glicerol</b>	Densidad: 1.16 g/cm <sup>3</sup> at 25°C	Humectante, plastificante, disolvente.
	Punto de fusión: 78°C	
	Solubilidad: Miscible en cloroformo, miscible en etanol (95%), miscible en éter, miscible en tolueno y miscible en agua.	

### 6.5 Condiciones de los ensayos *in vitro*

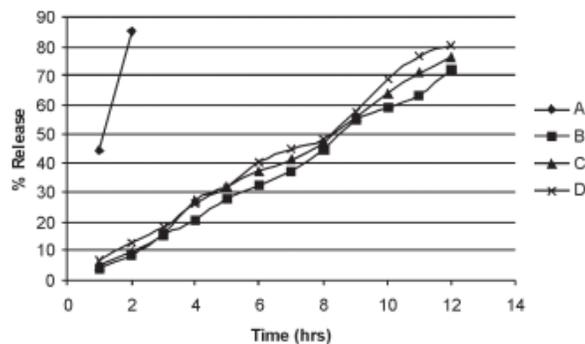
Comparación de las condiciones de los ensayos de disolución *in vitro* de las tres formulaciones.

**Tabla 6. Condiciones de los ensayos de las tres formulaciones**

	<b>Condiciones de los ensayos</b>			
	<b>Tipo de aparato</b>	<b>RPM</b>	<b>pH</b>	<b>Temperatura</b>
<b>Primera formulación</b>	Aparato USP I, tipo cesta (Electrolab, Mumbai, India)	75 rpm	Los medios de disolución utilizados fueron 900 ml de HCl 0,1 N por primera vez.  Seguido de soluciones tampón de fosfato de pH 6,8 durante 12 h	37° C ± 0,5 C.
<b>Segunda formulación</b>	Aparato II USP (Método paleta)	75 rpm	1000 ml de fosfato.  Tampón de pH 6,8	37 ± 0,5 C.

<b>Tercera formulación</b>	Aparato I USP (Cesta de malla 40)	100 rpm	1000 ml de tampón de fosfato pH = 6,8	37 ± 0,5 C.
	Aparato II USP (paleta)	50 rpm		

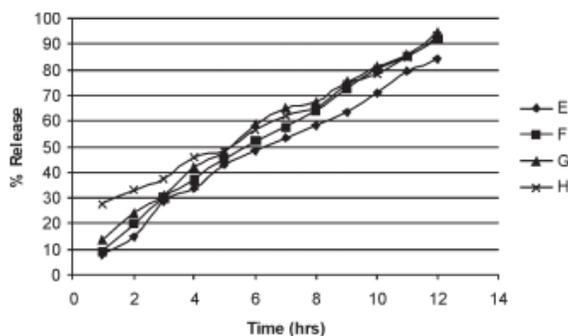
## 6.6 Perfiles de disolución de la primera formulación



**Gráfica 1. Perfil de liberación de fármacos de la formulación de comprimidos (A-D) (Saluja, 2013)**

En la gráfica 1 se observa que la formulación A presenta una liberación total del fármaco en 2 hrs. En cuanto a las demás formulaciones la B que contiene 35 mg de quitosano y HPMCP muestra una liberación acumulativa del 71.96% en 12 hrs. Se

ajustaron las concentraciones de polímeros, con el fin de obtener una liberación del 100 % en 12 hrs. En la formulación C se redujo a 30 mg la concentración de polímero, los resultados indicaron que mostro una liberación del 76.46 % en 12 hrs y la tableta D con un 80.425% a las 12 hrs. Los resultados indican un aumento en la liberación del fármaco con una disminución en las concentraciones de polímero. (Saluja, 2013)



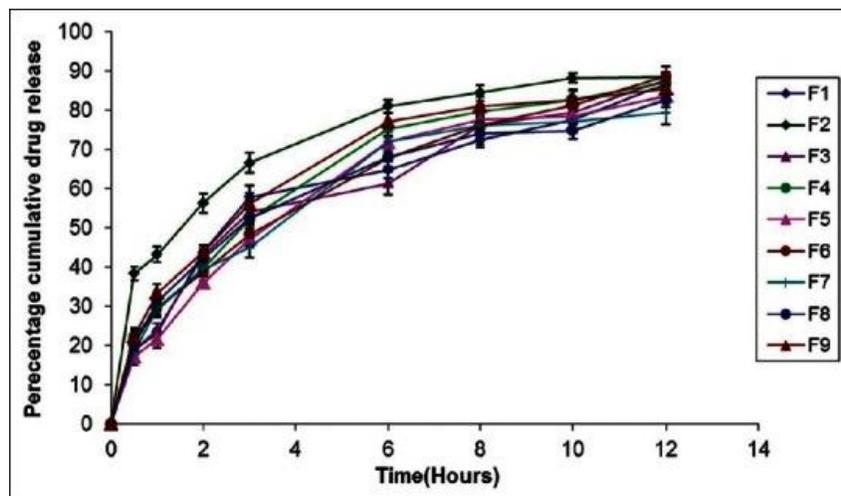
**Gráfica 2 Perfil de liberación de fármacos de la formulación de comprimidos (E-H)** (Saluja, 2013)

En la gráfica 2 se muestra la formulación E la cual se ve un aumento en la liberación del fármaco de 84.13 %, mientras que en la F se redujo a 10 mg el polímero quitosano y HPMCP. Todos los perfiles de las formulaciones se compararon con un comprimido comercializado (Glycomet SR el cual mostro un 23.50% de liberación del fármaco a las 2hrs y un 96.52% a las 12 hrs).

Las formulaciones mencionadas aun no eran equivalentes al comprimido de referencia, por lo cual se modificaron para lograr una liberación más adecuada, en la formulación G se le añadió celulosa microcristalina y se redujo de 20 a 10 mg el agente aglutinante (PVPK30), el resultado fue de una liberación inicial de 23.32% y

94.46% en 12hrs. En cuanto a la última formulación se mantuvo la misma cantidad de PVP y celulosa microcristalina y reduciendo a 5 mg el polímero quitosano y HPMCP, se obtuvo una liberación inicial de 32.87% en 2 hrs y una liberación del 92.87% en 12 hrs. (Saluja, 2013)

### 6.7 Perfiles de disolución de la segunda formulación



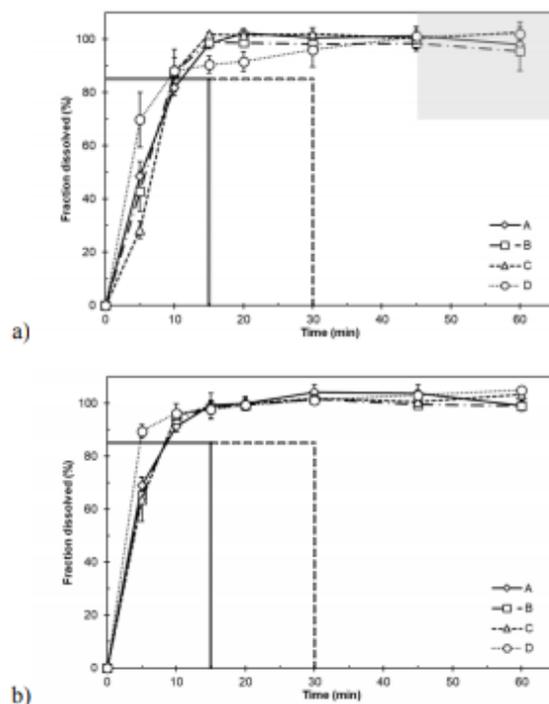
Gráfica 3. Perfil de liberación in vitro de todas las formulaciones (F1-F9) (Harekrishna Roy, 2013)

En gráfica 3 se observa que el 17% del fármaco se liberó dentro de los 30 minutos para todas las formulaciones y el 80% al final de las 12 hrs. Se compararon los patrones de liberación del fármaco F1 y F2, la formulación F2 liberó un 30.36%  $\pm$  2,54% a los 30 minutos iniciales, mientras que F1 liberó solo 18,59  $\pm$  1,22% del fármaco. Esto podría deberse a la formación inmediata de canales en la formulación

de tabletas matriciales a base de etilcelulosa. De acuerdo con el perfil de liberación, se observa que la concentración de polímero influye con el patrón de liberación del fármaco.

El porcentaje de liberación de fármaco de las formulaciones F3 a F6 fue  $54,11 \pm 0,18\%$ ,  $52,18 \pm 1,72\%$ ,  $47,14 \pm 1,34\%$  y  $48,35 \pm 2,37\%$ , respectivamente, al final de 3 hrs, ya que contenían una concentración proporcionalmente mayor de HPMC K200M. El patrón de liberación es el mismo durante las próximas 9 h. Como se indicó anteriormente, se suponía que debía obedecer el patrón de liberación para las siguientes tres formulaciones, ya que contenían 22%, 24% y 28% de HPMC K200M. Mientras que en las formulaciones F7 a F9 la liberación aumentaba progresivamente, como  $79,41 \pm 1,52\%$ ,  $82,6 \pm 1,72\%$  y  $85,58 \pm 2,72\%$ , respectivamente, al final de las 12 h. Por tanto, se intentó establecer una relación entre el perfil de liberación y el polímero. Se descubrió que F7, F8 y F9 contenían disminución progresiva del polímero extragranular de HPMC y K15M. También se observó que las fórmulas (F6-F9) basadas en Eudragit RS100 se mantuvieron durante un período más largo que las fórmulas basadas en Eudragit RL100. Por tanto, se puede concluir que el efecto combinado del polímero de poliacrilato, es decir, Eudragit RS100 y el polímero extragranular, es decir, HPMC K15M a una concentración adecuada, produjo un efecto significativo sobre la liberación del fármaco. (Harekrishna Roy, 2013)

## 6.8 Perfiles de disolución de la tercera formulación



**Gráfica 4: Perfiles de disolución (media  $\pm$  DE; N = 6) para las cuatro formulaciones farmacéuticas (Mónica Ardelean, 2018)**

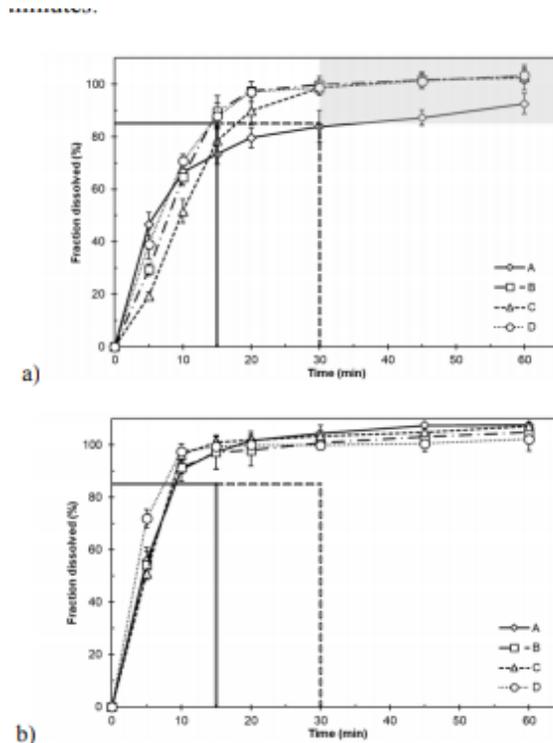
(◇), producto A; □ producto B; △ , producto C; ○, producto D)

a) Aparato 1 de la USP (prueba 1 de la monografía específica)

b) Canasta Palmieri. La región gris indica los criterios de aceptación de la USP.

En cuanto a la gráfica 4 (a) la liberación fue superior al 90%, sin diferencia en las cuatro formulaciones. En cuanto a la gráfica 4 (b) se utilizó el aparato de cestas Palmieri se observan patrones similares para los cuatro productos, el uso de cestas Palmieri indujo patrones de liberación similares para los cuatro productos, aunque hay una fracción liberada ligeramente superior, en el caso del producto D sin recubrimiento. (Mónica Ardelean, 2018)

Las cestas palmieri son canastillas modificadas las cuales pueden presentar hasta un 52% de porosidad con el fin de que los excipientes de las tabletas no obstruyan los espacios de la canastilla. (Anca Cecilia Nicoară, 2017)



**Gráfica 5: Perfiles de disolución (media  $\pm$  DE; N = 6) para las cuatro formulaciones farmacéuticas. (Mónica Ardelean, 2018)**

( $\diamond$ ), producto A;  $\square$  producto B;  $\triangle$ , producto C;  $\circ$ , producto D)

a) Aparato 2 de la USP (prueba 2 de la monografía específica)

b) Vasos PeakTM. La región gris indica los criterios de aceptación de la USP.

La gráfica 5 (a) fue el más discriminatorio por las diferencias en la composición cualitativa, fue la metodología más sensible para ser la prueba 2 (aparato de paleta

a 50 rpm), ya que genera la mayor diferencia entre los cuatro productos evaluados. En particular se puede observar que el producto A no cumplió ni con el criterio de liberación rápida ni con el de liberación muy rápida, siendo la fracción disuelta el 73,35% en 15 minutos y el 83,88% en 30 minutos. Para el producto B, que muestra la disolución más rápida, la fracción liberada fue del 89,52% en 15 minutos.

En la gráfica 5(b) los recipientes Peak™ generaron patrones de liberación de alta velocidad y baja variabilidad, sin diferencias significativas, probablemente debido a la desintegración acelerada de la formulación farmacéutica y la posterior disolución rápida en la región de participación aumentada que rodea el cono invertido. (Mónica Ardelean, 2018)

Los vasos peak tienen un cono moldeado en el fondo, sirve como una herramienta adecuada para controlar sus dimensiones. El cono de vidrio desplaza la sedimentación del producto a moverse a la región hidrodinámica, donde todo el material del producto este en constante movimiento. Estos vasos peak son muy utilizados para superar la conificación de formulaciones que contienen excipientes densos e insolubles. (James Manna, 2021)

## 7 Ventajas y desventajas encontradas en las formulaciones y estudios *in vitro*.

**Tabla 7. Ventajas y desventajas de las formulaciones y estudios *in vitro*.**

Numero de formulaciones	Ventajas	Desventajas
Primera formulación	La tableta G presenta una liberación inicial de 23.32% en 2 hrs del fármaco y una liberación del 94.46% en 12 hrs,	Altas concentraciones del polímero quitosano y HPMCP pueden causar resistencia a la difusión y erosión.

	siendo una de las mejores para una liberación sostenida.	La tableta A no cumple con objetivo de una liberación sostenida ya que su liberación total fue a las 2 hrs.
<b>Segunda formulación</b>	La combinación de polímero de matriz hidrofílica, hipromelosa o polímeros de poliacrilato pueden producir actividad antidiabética aditiva.	Se pueden formar canales tortuosos en las matrices debido a la base de Etilcelulosa el cual es un polímero insoluble
<b>Tercera formulación</b>	Se logra observar un resultado más discriminatorio utilizando la metodología de prueba 2 de la USP.	El comprimido A no cumple con los criterios de liberación rápida, ni con el de liberación muy rápida.

**7.1 Formulación propuesta para el desarrollo y manufactura en la planta piloto**  
**Tabla 8. Ingredientes de la formulación propuesta**

<b>Ingredientes</b>	<b>Cantidad mg</b>	<b>Función</b>
Clorhidrato de metformina	500 mg	Principio activo
Celulosa microcristalina	30 mg	Agente aglutinante
Estearato de magnesio	5 mg	Agente lubricante
Glicolato de almidón	8 mg	Agente desintegrante
Talco	2 mg	Agente deslizante
padry amb II	10 %	Recubrimiento pelicular

PVP	10 mg	Polímero
-----	-------	----------

## 8 Discusión de resultados

La metformina se ha utilizado como medicamento de primera línea para el tratamiento de la diabetes tipo II desde 1950, durante mucho tiempo se han propuesto diferentes formulaciones con liberaciones modificadas, en este trabajo se evaluaron tres distintas, los excipientes y los polímeros utilizados en las formulaciones son distintos debido a que presentan diferente función. En cuanto a sus condiciones de los ensayos de disolución son muy similares, ya que todos se basaron en los aparatos de USP, a una temperatura de 37° C, a un pH de 6.8 y RPM que van de 50 a 100.

Los perfiles de disolución nos muestran que la formulación 1 y 2 cumplen con su propósito que es generar una liberación sostenida, en la formulación 1 la tableta que presento mejor resultado fue la G ya que tiene una liberación inicial de 23.32% en 2 h del fármaco y una liberación del 94.46% en 12 hrs, esta fue la más cercana si se compara con el comprimido comercializado de nombre Glycomet SR ya que este mostro un 23.50 % de liberación del fármaco a las 2 h y 96.52% a las 12 h. En cuanto a la formulación 2 las tableta con mejores perfiles de liberación fueron de la F7-F9 ya que el porcentaje de liberación aumenta progresivamente: como 79,41 ± 1,52%, 82,6 ± 1,72% y 85,58 ± 2,72%, también se obtuvo un mejor resultado al utilizar el Eudragit RS100 ya que con este polímero se mantuvieron durante un periodo más largo, esto se puede deber a la combinación del polímero poliacrilato Eudragit RS100 y el polímero extragranular HPMC K15M, estos a una concentración adecuada produjo un efecto significativo sobre la liberación del fármaco.

En cuanto a la formulación 3 el análisis indico una diferencia utilizando el aparato de paleta a 50 rpm, ya que genera la mayor diferencia entre los cuatro productos evaluados, la mejor tableta en esta prueba fue la B, la cual muestra la disolución más rápida, ya que la fracción liberada del fármaco fue de 89,52% en 15 minutos, cumpliendo con el objetivo de una tableta de liberación inmediata.

Las concentraciones adecuadas de los polímeros nos permiten a que el fármaco pueda ser liberado correctamente al tiempo adecuado y además la solubilidad va depender del pH de los polímeros, algunos problemas que se pueden observar en la formulación 1 son en las tabletas B a la C donde estos no logran liberar más del 80% del fármaco a las 12 h, y no cumplen con el efecto de una tableta de liberación sostenida, esto se debe a que la concentración alta de los polímeros de quitosano y HPMCP causa una disminución de la eficacia en el coeficiente de disminución del fármaco y es más probable que fuera resistente a la difusión y erosión del fármaco.

Para fármacos altamente solubles como el clorhidrato de metformina, la incorporación del desintegrante es esencial en la formulación. Esta es otra variable que puede causar este problema es la ausencia de un desintegrante en la formulación, la disolución del comprimido se rige por la erosión-difusión y hace que la formulación sea sensible a los factores que afectan la difusión, como el cambio en el coeficiente de difusión. Esto se basa en la hipótesis de que la protonación adicional de metformina a pH ácido da como resultado una mayor solvatación y radio hidrodinámico en los medios ácidos, lo que conduce a una difusión y disolución más lentas (Divyakant Desai, 2014)

Otro problema notable es en la segunda formulación donde la tableta F1 presenta una liberación de 18,59% y F2 de 30.36% a los 30 minutos, se menciona que podría ser debido a la formación inmediata de canales tortuosos en las matrices debido a la base de Etilcelulosa, provocando que el fármaco se libere mucho más rápido, y no cumpla con una liberación.

Con base a los resultados analizados y comparando los estudios de disolución de las distintas formulaciones investigadas se propuso una formulación con el fin de poder manufacturarla dentro la planta piloto de la facultad de farmacia, se optó por una tableta de liberación controlada, además que se eligieron los excipientes más comunes, y el polímero Opadry ya que se acopla con el equipo de la planta piloto para poder fabricar la tableta por vía húmeda.

## **9 Conclusión**

De acuerdo con la revisión bibliográfica, se compararon tres formulaciones diferentes de liberación para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II, los cuales fueron elegidas por el año más reciente de publicación de cada artículo.

También se identificaron los polímeros utilizados para conocer cómo afecta el agente de recubrimiento a la formulación dependiendo de su naturaleza, y también para conocer cómo su concentración puede afectar el patrón de liberación de diferentes comprimidos. Como se muestra en la gráfica 1, la tableta A, que no contenía un agente de recubrimiento, se liberó inmediatamente, mientras que las tabletas B, C y D contenían grandes cantidades de polímero causando una liberación acumulativa, en la gráfica 2 se disminuyen las concentraciones de polímeros en las tabletas E, F, G y H para obtener una mejor liberación después de 12 horas. Estos resultados indican que cuanto menor es la concentración de los polímeros quitosano y HPMCP, mayor es la liberación del fármaco. En la gráfica 3 se hace más evidente la importancia de las concentraciones y combinaciones de polímeros, esto se observa en los comprimidos F6 a F9, en los que se observó un aumento gradual en la liberación del fármaco.

Con base a esto se propuso una formulación de una tableta de liberación controlada con el fin de poder realizarla de manera experimental y adaptada a las características de la planta piloto.

### **Bibliografía**

- Alejo, M. P. (2020). Aplicación del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica al Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba: bioequivalencia in vivo o disolución in vitro. *OFIL·ILAPHAR*.
- Alhussain H. Aodah 1. M. (2020). Design, Optimization, and Correlation of In Vitro/In Vivo Disintegration of Novel Fast Orally Disintegrating Tablet of High Dose Metformin Hydrochloride Using Moisture Activated Dry Granulation Process and Quality by Design Approach. *Pharmaceutics*, 1-2.
- Ana Basto-Abreu, D. T.-G.-M. (Enero de 2020). Prevalencia de diabetes y descontrol en Mexico, resultados de la Ensanut 2016 . *Salud Publica De mexico*.
- Anastasia Katsarou, S. G. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*.
- Anca Cecilia Nicoarÿ, S. A. (2017). Enfoques compendiales y no compendiales para la desarrollo de metodología de liberación in vitro para supositorios de ketoprofeno.
- Burcin Bozal-Palabiyika, B. U. (2018). IN VITRO Drug Dissolution Studies in Medicinal Compounds. *Current Medicinal Chemistry*.
- Chan, D. M. (2016). Informe Mundial Sobre la diabetes. *Organizacion Mundial De La Salud*.
- Divyakant Desai, B. W. (2014). Influence of dissolution media pH and USP1 basket speed on erosion and disintegration characteristics of immediate release metformin hydrochloride tablets. *Pharmaceutical Development and Technology*.
- FDA, F. a. (2017). Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System Guidance for Industry. *Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research*.
- Garcia, A. B. (2017). Actualización breve en diabetes para para medicos de atencion primaria. *Rev Esp Sanid Penit* .

- Giacomini, X. L. (2017). Transporters Involved in Metformin Pharmacokinetics and Treatment. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.
- Gregg, I. T. (2017 ). Metformin; a review of its history and future: from lilac to longevity. *Pediatric Diabetes*.
- Harekrishna Roy, C. K. (2013). Formulation and design of sustained release matrix tablets of metformin hydrochloride: Influence of hypromellose and polyacrylate polymers. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*.
- Ivana Mitrevska, T. A. (2019). Development and Validation of Discriminative Dissolution Method for Metformin Immediate-Release Film-Coated Tablets. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*.
- James Flory, K. L. (2019). Metformin in 2019. *JAMA Insights Clinical Update*.
- James Manna, M. C. (2021). Stimuli to the Revision Process: The Case for Apex. *Dissolution Technologies*.
- Jasmine F Plows, J. L. (2018). The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*.
- Javier Aragón Fernández, R. G. (2009). Cinética de liberación de cefalexiana desde un biomaterial compuesto por HAP-200/POVIAC/CaCO<sub>3</sub>. *Anales de la real academia de farmacia*.
- Ju-Hee Oh, J. E.-O.-H.-J. (2015). Designing of the fixed-dose gastroretentive bilayer tablet for sustained release of metformin and immediate release of atorvastatin. *Drug Development and Industrial Pharmacy*.
- K. J. Wadher, R. B. (2010). Formulation and Evaluation of a Sustained-Release Tablets of Metformin Hydrochloride Using Hydrophilic Synthetic and Hydrophobic Natural Polymers. *Department of Pharmaceutical Technology*.
- Kamran Alam, F. Z. (2013). Development and evaluation of metformin hydrochloride 500mg sustained. *Journal of pharmaceutical and biomedical sciences*, 1844-1845.
- Ki-Soo Seo, R. B.-K. (2020). Pharmaceutical Application of Tablet Film Coating. *Pharmaceutics*.
- Lawrence X. Yu, G. L.-L. (2002). Biopharmaceutics Classification System: The Scientific Basis for Biowaiver Extensions. *Pharmaceutical Research*.

- Lionberger, S. H. (2016). Clinical, Pharmacokinetic, and In Vitro Studies to Support Bioequivalence. *The AAPS Journal*.
- Magdalena Markowicz-Piasecka<sup>1</sup>, \* K. (2017). Is Metformin a Perfect Drug? Updates in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Current Pharmaceutical Design*.
- Maliha Hameed, K. K. (2017). DOSE COMPARISON AND SIDE EFFECT PROFILE OF METFORMIN EXTENDED RELEASE VERSUS METFORMIN IMMEDIATE RELEASE. *J Ayub Med Coll Abbottabad*.
- Mónica Ardelean, S. M. (2018). IN VITRO DISSOLUTION METHODOLOGY AND ESTIMATED CONSEQUENCES OF BIOWAIVER EXTENSION FOR IMMEDIATE RELEASE SOLID ORAL DOSAGE FORMS WITH METFORMIN HYDROCHLORIDE. *Farmacia*.
- Otilia M. Y. Koo, c. a. (2011). Investigation into Stability of Poly(Vinyl Alcohol)-Based Opadry® II Films. *AAPS PharmSciTech*.
- Paul, D. (2011). Elaborations on the Higuchi model for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 13-17.
- Paulo Costa, J. M. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 123-133.
- Porter, S. C. (2021). Coating of pharmaceutical dosage forms. *Pharmaceutical Materials and Devices/Industrial Pharmacy*.
- Praveen Kumar Gaur<sup>1\*</sup>, S. M. (2014). Film Coating Technology: Past, Present and Future. *American Scientific Publishers*, 61-62.
- S. Lizy Roselet, J. (2019). An investigation on host-guest complexation of Metformin hydrochloride with hydroxypropyl- $\alpha$ -cyclodextrin for enhanced oral bioavailability. *EISEVIER*.
- Saluja, C. G. (2013). Once-daily sustained-release matrix tablets of metformin hydrochloride based on an enteric polymer and chitosan. *J Pharm Educ Res*.
- sheskey, P. J. (2020). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Pharmaceutical Press.
- Steve Hyer, J. B. (2018). Metformin in Pregnancy: Mechanisms and Clinical Applications. *International Journal of Molecular Sciences*.
- Stewart, G. L. (2009). Diabetes mellitus: classification, pathophysiology, and diagnosis. *Medwave*.

Sudesna Chatterjee, K. K. (2017). Type 2 diabetes . *The lancet*.

Suñé-Negre, J. M. (2022). *Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración*.

Barcelona: Fundación ProMedic. Obtenido de

[https://www.researchgate.net/publication/345310651\\_Nuevas\\_aportaciones\\_galenicas\\_a\\_las\\_formas\\_de\\_administracion](https://www.researchgate.net/publication/345310651_Nuevas_aportaciones_galenicas_a_las_formas_de_administracion)

Yan Zheng, S. H. (2017). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



Facultad  
de Farmacia

División de servicios de la salud

**DRA. DULCE MARIA ARIAS ATAIDE**  
**DIRECTORA DE SERVICIOS ESCOLARES**  
**U.A.E.M**

P R E S E N T E

## FACULTAD DE FARMACIA

Secretaría de Docencia

Jefatura de Licenciatura en Farmacia

Cuernavaca, Morelos, 24 de noviembre de 2023  
FF/D/SD/JLF/174/2023  
Asunto: VOTOS APROBATORIOS

Los suscritos catedráticos de la Facultad de Farmacia, dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, se dirigen a Usted con el fin de comunicarle que, después de haber revisado el trabajo de tesis **“Análisis bibliográfico comparativo de la liberación in vitro que presentan las tabletas de clorhidrato de metformina con recubrimiento de tipo acrílico y celulósico”** presentado por el pasante de la carrera de Licenciado en Farmacia **C. Elmar Aldair Vargas Díaz (20171013827)**, consideramos que reúne todos los requisitos que exige un trabajo de esta especie, por lo que hacemos saber nuestro **VOTO APROBATORIO**.

### Jurado

Dr. Julio César Rivera Leyva

Dr. Jorge Armando Moreno Escobar

Dra. Adriana Valladares Méndez

*Firma electrónica*

Dra. María Crystal Columba Palomares

Dra. Magdala Zulema Figueroa Suárez



Sin más por el momento, quedo a sus apreciables órdenes y le envío un cordial saludo.

Atentamente  
**Por una humanidad culta**  
*Una universidad de excelencia*

**M.P.D. REYNA AMERICA SERRANO LÓPEZ**  
Secretaría de Docencia de la Facultad de Farmacia  
(Firma electrónica)

C.i.p. – Archivo digital  
FSLs/bedm  
Av. Universidad 1001 Col. Chamilpa, Cuernavaca Morelos, México, 62209, Edificio 61  
Tel. (777) 329 70, 00, Ext. 3698 / licenciatura\_ff@uaem.mx



*Una universidad de excelencia*

RECTORÍA  
2017-2023

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

REYNA AMERICA SERRANO LOPEZ | Fecha:2023-11-24 21:26:06 | Firmante  
kEZYbENMYjNHATEBRtn6SelOs0cTjbRCnpE/5qUECqWsT2AXqCVevNOjmO8sAdAbTaWTCynmdZ5R+kez7/i  
Z9UnS3bDesfHYjqcRX+0u4O3l8wao6slUrqTfkUPnnjXdgOT60cZ  
kRvhpL9hLam+kKgCcFsBVfegx/hlVkk78cz+ihkHJ8vDq9aJxVtY8W3tV0i+daLO5B/hRsmScdJFAHYtY0Dg85w/  
r71bqhi/kCZZJXoxn57WK8iMpcDWcwcMyBo7fQ1ZevRvbQcsen  
bgKhxk4GEtwUalXEeNUgRuvEcXmbkySRRkXHqADPXL2iBob0ADX8Ex/ZjLHnS0GfDYA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o  
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



YbPXHzTD4

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/wwuWCRaU7pxbgVdmvJe29hyw2M6koX4e>



Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

JULIO CESAR RIVERA LEYVA | Fecha:2023-12-04 13:51:42 | Firmante
hahrtgbCL3RpP8O5mrlQIGhflIKqzxAeiW3jVFZ8b9yO9tyy2DUHttxh7Ay+usz+9rf73tKQ9RK4gA8znOl19zzvN/B8
egoFQHtF2LELLGOGAmcGe7jv8Ue+OUABYtGYkV9NHEX5w
Uc3SQ+YUzULmvANcJsl/PxkbVoqirpEWJb2XYOVGIXX+df5hWIAfBRufQgwxHRJ2sPmn5gUdDxyUNVnfxGfjp
SHlgqzNaQNxxZgH4i/fsXH1fPC/BsS0xltLpIMYK0uAOzlh49rZhd
ueQ7L0RQdvtDdmhF4DUoxn3tzB3Hy+XQKjI8tW0NIH6drmnxyeqY5euAQlouL+zrUw==

MAGDALA ZULEMA FIGUEROA SUAREZ | Fecha:2023-12-04 15:10:53 | Firmante
C5xMuK3ilqitWlw9HPeTVJuPoRDw0FrSfYQezV9yXxrgDGk6B1nCH5KeINcm5Jbx4vc0xZVWxDWUHzsNBM6ciR
U9NrlQsi8osyrjGEq+MLY14Bx+Bx24JNwXtVONA8AS4TRj3kFo
GJwq5BTGKjh4/eFl1Q5w8TPTgnlsjijY8dMN4SOItAIJQk0kEB9sXkoQPLU0bOCiBh6stkNVm+3DIIMfx/U+O2Z7Lx
H8SZOioE/iihi0gamMStpSIBAsqQKVmBvsoS7JUAm5kuTozKy
At9Pn9vnl3SXdPW52vzPokB6+qmLZsc71mYm+GHaouOrfQjfrknlUgCnfs9sJozaVITQg==

ADRIANA VALLADARES MENDEZ | Fecha:2023-12-04 22:31:24 | Firmante
bW6lXtDFauQgww0SjGkkDi1hhYJaGNYW+w2C5oZVypvLbOxdPuhjYBjlHeoNk7b2vy5juqMumQZnArDKRd4C
ddURyYv2xhtN+j8agsNezQa8xJjq7YbnSue7WGTauxa3YipuNN
4+I2YMISV59f9NiFLB978z+Nym1EakgJnknxiYSXIWgZzqMGteH3mV5dWQz3swQvTZcehY9flazLJd4gb8nb8rb
uwpveQijYHRfSypjPKj0EzmvRx0b1jhYgdKZ1cljMwP1LYX5xvC6
ANnmGXV+hq3dsCtvlIPCengmsFAzxPwYaBcdzQHhpweB1OJovxL6m7DURGnrxtT7fjw==

MARIA CRYSTAL COLUMBA PALOMARES | Fecha:2023-12-05 20:07:18 | Firmante
i5YDoDU2xPxuAAb3cx13mPNdvjlldQmBAopyPVI898E6IMMx+TiZJebWA9F7+fAEL549klgIACjun1MJZczgChW
TNFMxA5ZAFFoHzDk7UcoCAon/H/DP2QMDIHbQOjErXHzEzQ1
DQ7Uw8tOS/APzJVYBUaqrH4lUbBchrYD0Edp6mqcRmpybK05AgudpkrxexpGqZldqfVivtEASFdncO4AKzOVRU
euFcgYX7NQtbd+J/3enRgki8UGu8mAiVyJZI7t855s+4IEgeADT
IoURZ8r1QsSMVfwmLpammpulwLsFCHShQVrFwOqTIAIup5cVOI4IZOrd2GRBNrodST1Q==

JORGE ARMANDO MORENO ESCOBAR | Fecha:2023-12-06 12:39:33 | Firmante
KB0+D0x2XxnyNAqq2R/9EslqZdavVpOHAI3SCIPeEsYtkBg1hmuPNsKejfw+RqYipU3/iT/LLy1FkTbcR2TyLHB
PjH5h8QnrUtlchjQZ0gk97qcRvvLywAAe4Yq4VC0pP3+OORQLG
pS90/1jG9yAqmnVYVjBP5jgPymGcTf28ifUTKwtafqTf2eWpofKXO0Gf2ysHgW5vyhd7XPCyrN6Kwv1IGDFuNGd
72l9hQneEtW68jofXEwSfqgjufJTXodGOGP/V06o1R4AhKVnPB
RNn7nslu1R4OYX5yOc+qKZdJMKpwuUMHTqMwVpsx32AbZ17FcJf1aq8iTavW4CcoXBg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



cFZuhbXzp

https://efirma.uaem.mx/noRepudio/hchq5xHjRKz7PmQ4kZyl4I0S5M0gGUqr

