



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
**Unidad Xochimilco**

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD.**  
**DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS.**  
**LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA.**

**INFORME FINAL DE SERVICIO SOCIAL**

**“Elaboración de tabletas por compresión directa usando un co-procesado a base de sílice-ibuprofeno obtenido en un secador por aspersion”**

**PERTENECIENTE AL PROYECTO GENÉRICO:**

Umbral de percolación como parámetro de preformulación en el diseño de comprimidos de liberación controlada.

**PRESENTA:**

**Modesto Rodríguez Stephanie**

**Matrícula: 2202032695**

**LUGAR Y FECHA DE REALIZACIÓN:**

Laboratorio de Farmacotecnia, edificio N-110.

Universidad Autónoma Metropolitana – Unidad Xochimilco.

17 de noviembre del 2023 al 17 de mayo del 2024.

VoBo. Asesores:



---

**Dra. Luz María Melgoza**  
**Contreras**  
Profesor Titular  
No. Económico. 19683



---

**MCF Betzabeth Jaime**  
**Escalante**  
Asesor Externo  
Matrícula. 2203800268

## RESUMEN

El ibuprofeno es un fármaco de la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), es comúnmente empleado para aliviar el dolor, la fiebre y reducir la inflamación. Respecto a sus características, el ibuprofeno presenta propiedades de flujo deficientes y baja solubilidad en agua. Por lo tanto, en el desarrollo experimental del presente proyecto se trabajó con un material a base de sílice para generar un co-procesado de sílice-ibuprofeno con el objetivo de optimizar la capacidad de flujo y solubilidad del fármaco.

La etapa inicial de esta investigación consistió en evaluar las propiedades reológicas del co-procesado, el ibuprofeno y la sílice. Los resultados mostraron que el co-procesado presentó valores óptimos de ángulo de reposo ( $30.8^\circ$ ), índice de Carr (9.86%) e índice de Hausner (1.10), indicando una mejora significativa en las propiedades de flujo del ibuprofeno. Estos resultados permitieron proseguir con la evaluación de las propiedades físicas de las tabletas fabricadas, midiendo la altura y diámetro, lo que dio como resultado coeficientes de variación menores al 5%. Posteriormente, se llevaron a cabo las pruebas de variación de peso (CV 0.39%), friabilidad (0.70%), resistencia a la fractura (6.91 KgF) y desintegración (<15 minutos), obteniendo resultados que se ajustaron a los parámetros establecidos dentro de la FEUM. Por otro lado, para evaluar los perfiles de disolución, se utilizó el Motrin<sup>®</sup> como medicamento de referencia, logrando obtener un factor de similitud (F2) de 23.4, lo que indicó que si bien, no pueden considerarse bioequivalentes de acuerdo con la NOM-177, pero sí puede considerarse como un medicamento genérico, puesto que presentó una disolución del 96.5%.

Finalmente, con el objetivo de asegurar la confiabilidad del método, se validaron los parámetros de linealidad ( $r^2 = 0.99$ ,  $r = 0.99$ , CV = 0.928) precisión (CV = 0.779) y exactitud (recobro del 1.34%), alcanzando resultados que satisfacen los criterios de aceptación.

## AGRADECIMIENTOS

A mis **padres**, quienes con su sabiduría han iluminado mi camino durante veintiún años, guiándome con su apoyo incondicional en cada paso que doy. Son un ejemplo inspirador de perseverancia y resiliencia, demostrando que con determinación se puede salir adelante. Estoy profundamente agradecida por su presencia en mi vida, por ser mi refugio seguro en momentos de incertidumbre y mi mayor motor para seguir adelante.

A mis **hermanos**, su apoyo incondicional ha sido mi guía para descubrir el verdadero significado de la lealtad, la generosidad y la empatía. Cada momento compartido ha fortalecido nuestro vínculo, logrando enriquecer mi vida con sus triunfos y aprendizajes.

A mis **sobrinos**, por su entusiasmo y alegría que me motiva a enfrentar cada día. Verlos crecer durante estos años ha sido un gran regalo, y me llena de felicidad saber que, en un futuro, se convertirán en personas excepcionales, conservando siempre ese corazón tan noble.

A mi ave **Gurumina**, por enseñarme desde hace catorce años que la conexión y el cariño no sólo es hacia las personas. Gracias por ser mi compañera fiel desde la infancia, por tu canto inspirador, por tus travesuras y, principalmente, por ser testigo de mis logros y desafíos. Valoro que hayas estado conmigo durante la redacción de este informe.

A **Carlos**, por tu apoyo incondicional y por ser una fuente constante de motivación. Agradezco la oportunidad de haber compartido esta etapa de la Licenciatura contigo. Deseo de todo corazón que tengas una vida llena de logros y alegrías.

A mi asesora **Betzabeth**, por su apoyo y compromiso que tuvo conmigo para realizar este proyecto. Agradezco su entusiasmo, su paciencia ilimitada, su amabilidad y, sobre todo, por brindarme conocimientos que han enriquecido mi experiencia en el laboratorio. Le deseo mucho éxito en todos sus proyectos, que la finalización de su doctorado sea sólo el comienzo de una vida llena de reconocimientos y satisfacciones.

A la **Doctora Luz María**, su dedicación a la enseñanza ha sido una inspiración para mí. Me siento agradecida de haber tenido la oportunidad de realizar mi servicio social en su laboratorio y de haber sido su alumna. Le deseo todo lo mejor y que su trabajo continúe siendo una fuente de inspiración para muchas personas.

# ÍNDICE

RESUMEN.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
ÍNDICE.....	4
1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	8
3. MARCO TEÓRICO.....	9
3.1 IBUPROFENO.....	9
3.1.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DEL IBUPROFENO.....	10
3.1.2 PRINCIPALES FORMAS FARMACÉUTICAS DEL IBUPROFENO.....	12
➤ TABLETAS (600 MG, 400 MG, 300 MG).....	13
➤ CÁPSULAS BLANDAS (200 MG, 400 MG) Y CÁPSULAS RÍGIDAS (200 MG).....	14
➤ POLVO PARA USO ORAL (600 MG, 400 MG, 200 MG).....	14
➤ GELES (50 MG/G).....	15
➤ SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN (600MG/100ML).....	15
3.1.3 FARMACOCINÉTICA.....	15
➤ ABSORCIÓN.....	16
➤ DISTRIBUCIÓN.....	16
➤ METABOLISMO.....	17
➤ EXCRECIÓN.....	17
3.1.4 FARMACODINAMIA.....	17
3.2 SECADO POR ASPERSIÓN.....	20
3.2.1 COMPONENTES DEL SECADO POR ASPERSIÓN (SPRAY DRY).....	20
3.2.2 IMPORTANCIA DEL SECADO POR ASPERSIÓN.....	22
3.3 CO-PROCESADOS.....	22
3.3.1 FACTORES A CONSIDERAR PARA FORMULAR CO-PROCESADOS.....	23
3.3.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS CO-PROCESADOS OBTENIDOS MEDIANTE SPRAY DRY.....	23
➤ ESTABILIDAD QUÍMICA.....	23
➤ SINERGISMO EN SU FUNCIÓN.....	24
➤ UNIÓN DE PARTÍCULAS.....	24
➤ MEJORA EN LAS PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS.....	24
3.4 SÍLICE.....	25
3.5 FABRICACIÓN DE TABLETAS.....	26
➤ GRANULACIÓN (VÍA HÚMEDA).....	26
➤ GRANULACIÓN (VÍA SECA).....	26

➤ COMPRESIÓN DIRECTA .....	27
<b>3.6 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD .....</b>	<b>28</b>
3.6.1 <i>MATERIA PRIMA</i> .....	28
3.6.1.1 VELOCIDAD DE FLUJO Y ÁNGULO DE REPOSO (MGA 1061) .....	28
3.6.1.2 DENSIDAD APARENTE Y DENSIDAD COMPACTADA (MGA 1031) .....	29
3.6.2 TABLETAS FABRICADAS.....	31
3.6.2.1 VARIACIÓN DE PESO .....	31
3.6.2.2 FRIABILIDAD (MGA 1041) .....	32
3.6.2.3 RESISTENCIA A LA FRACTURA (DUREZA, MGA 1051) .....	33
3.6.2.4 DESINTEGRACIÓN (MGA 0261) .....	34
3.6.2.5 DISOLUCIÓN (MGA 0291) .....	35
<b>3.7 VALIDACIÓN DEL MÉTODO .....</b>	<b>36</b>
➤ LINEALIDAD .....	36
➤ PRECISIÓN .....	36
➤ EXACTITUD .....	37
<b>4. OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>38</b>
4.1 <b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	38
<b>5. METODOLOGÍA .....</b>	<b>39</b>
5.1 <b>FABRICACIÓN DEL CO-PROCESADO</b> .....	39
5.2 <b>PRUEBAS REOLÓGICAS</b> .....	39
5.2.1 VELOCIDAD DE FLUJO (MGA 1061) – MÉTODO 1 .....	39
5.2.2 ÁNGULO DE REPOSO.....	40
5.2.3 DENSIDAD APARENTE (MGA 1031) – MÉTODO 1 .....	41
5.2.4 DENSIDAD COMPACTADA.....	41
5.3 <b>FABRICACIÓN DE TABLETAS</b> .....	42
5.4 <b>PRUEBAS REALIZADAS EN LAS TABLETAS</b> .....	43
5.4.1 ASPECTO Y DIMENSIONES.....	43
5.4.2 VARIACIÓN DE PESO.....	43
5.4.3 FRIABILIDAD (MGA 1041).....	44
5.4.4 RESISTENCIA A LA FRACTURA (DUREZA, MGA 1051) .....	44
5.4.5 DESINTEGRACIÓN (MGA 0261).....	45
5.4.6 DISOLUCIÓN (MGA 0291).....	45
5.5 <b>VALIDACIÓN DEL PROCESO DE DISOLUCIÓN</b> .....	47
5.5.1 LINEALIDAD.....	47

5.5.2	PRECISIÓN .....	48
5.5.3	EXACTITUD .....	49
<b>6.</b>	<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>50</b>
6.1	<b>PRUEBAS REOLÓGICAS.....</b>	50
6.1.1	VELOCIDAD DE FLUJO (MGA 1061).....	50
6.1.2	ÁNGULO DE REPOSO (MGA 1061) .....	51
6.1.3	DENSIDAD APARENTE Y DENSIDAD COMPACTADA (MGA 1031) .....	53
6.2	<b>PRUEBAS REALIZADAS EN LAS TABLETAS .....</b>	56
6.2.1	ASPECTO Y DIMENSIONES.....	56
6.2.2	VARIACIÓN DE PESO.....	57
6.2.3	FRIABILIDAD (MGA 1041).....	58
6.2.4	RESISTENCIA A LA FRACTURA (MGA 1051).....	59
6.2.5	DESINTEGRACIÓN (MGA 0261).....	60
6.2.6	DISOLUCIÓN (MGA 0291).....	61
6.3	<b>VALIDACIÓN DEL MÉTODO .....</b>	65
6.3.1	LINEALIDAD.....	66
6.3.2	PRECISIÓN .....	68
6.3.3	EXACTITUD.....	70
<b>7.</b>	<b>METAS ALCANZADAS .....</b>	<b>71</b>
<b>8.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>74</b>
<b>9.</b>	<b>PROPUESTAS DE MEJORA .....</b>	<b>75</b>
<b>10.</b>	<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>75</b>
<b>11.</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>81</b>
	<b>ANEXO 1 – DATOS DE LA ALTURA Y DIÁMETRO DE LAS 10 TABLETAS .....</b>	81
	<b>ANEXO 2 – DATOS DEL PESO DE LAS 20 TABLETAS.....</b>	81
	<b>ANEXO 3 – DATOS DE LA DUREZA DE LAS 10 TABLETAS.....</b>	81
	<b>ANEXO 4 – DATOS DE LAS ABSORBIENCIAS PARA VALIDAR EL PARÁMETRO DE LINEALIDAD .....</b>	81

## 1. INTRODUCCIÓN

El ibuprofeno es uno de los AINEs más importantes y empleados en la población mundial. Su mecanismo de acción implica la inhibición de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2), la cual es la encargada de la producción de prostaglandinas que están asociadas con los procesos de inflamación, dolor y fiebre (Grosser, 2018). Respecto a su solubilidad, este fármaco pertenece a la clase II en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), esto quiere decir que presenta una alta permeabilidad, pero una baja solubilidad en contacto con el agua. En consecuencia, una fracción administrada del ibuprofeno no logra llegar a la circulación sistémica; ocasionando aumentar la dosis y la frecuencia del fármaco al paciente. Otro factor crucial para considerar del ibuprofeno es su comportamiento viscoelástico y su elevada adherencia a los punzones, lo que origina significativos desafíos en su fabricación en formas farmacéuticas sólidas, resultando rendimientos inferiores de producción.

Con el objetivo de abordar estas limitaciones, se propone el uso de un co-procesado obtenido de la técnica de secado por aspersion. Los co-procesados son combinaciones de dos o más excipientes, y en este caso, la sílice destaca como una alternativa prometedora debido a su capacidad para mejorar las propiedades de flujo y solubilidad. Por tal razón, en este trabajo se utilizó un co-procesado de sílice-ibuprofeno, en el que el óxido de sílice e ibuprofeno se encuentren unidos físicamente para cambiar la reología del fármaco, facilitando así el proceso de compresión para la fabricación de tabletas.

Una vez completado el proceso de fabricación, se evaluaron las características físicas de las tabletas, incluyendo la variabilidad en su altura, peso y diámetro. Luego, se sometieron a pruebas de impacto para determinar su resistencia y dureza. Finalmente, se realizó la prueba de disolución *in vitro* para determinar el porcentaje de fármaco liberado en 60 minutos para compararlo con un medicamento de referencia. Todas estas pruebas se realizaron de acuerdo con los Métodos Generales de Análisis (MGA) especificados en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), edición 2021.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

Al momento de elegir la formulación, uno de los objetivos primordiales es priorizar las propiedades del fármaco para garantizar su adecuada administración, biodisponibilidad y estabilidad durante su periodo de vida útil. Al respecto, el ibuprofeno cuenta con importantes desafíos a tomar en cuenta durante la etapa de preformulación. En primer lugar, posee baja solubilidad en agua, por lo que es necesario elevar la dosis para su administración. Además, su mal flujo provoca pérdidas considerables de fármaco durante la fabricación de tabletas, las cuales, son las formas farmacéuticas más utilizadas y preferidas en la población debido a su amplia gama de dosificación, estabilidad y bajo costo de producción en comparación con otras formas farmacéuticas.

El uso de co-procesados mejora las propiedades reológicas y solubilidad del fármaco, optimizando así el proceso de fabricación para dar pauta a las pruebas de control de calidad en el que se garantice la seguridad y eficacia de las tabletas al estar expuestas a impactos físicos, de disolución, entre otras posibles pruebas. En este sentido, el objetivo de este trabajo es fabricar tabletas a partir del uso del co-procesado de sílice-ibuprofeno para evaluar su funcionalidad con base en el cumplimiento de los parámetros establecidos en la farmacopea.

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1 IBUPROFENO

El ibuprofeno, o químicamente nombrado por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) como ácido 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoico, es un fármaco derivado del ácido propiónico, el cual pertenece a la familia de los AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) (PubChem, 2023). Es utilizado para aliviar el dolor moderado, así como la fiebre y la artritis reumatoide (Grosser, 2018).

Ahondando acerca de su historia, este principio activo fue descubierto en el año de 1961 en Reino Unido, gracias a la aportación de Nicholson, Adams y Blancafort. Estos investigadores se centraban en la búsqueda de fármacos con propiedades antiinflamatorias que ocasionaran menos efectos adversos para administrarlos a dosis más elevadas; llegando finalmente al descubrimiento del ibuprofeno (Adam & Cobb, s.f).

Regresando a la actualidad y resaltando su importancia, el ibuprofeno es considerado como uno de los AINEs más utilizados en todo el mundo (Leverrier *et al.*, 2023). A partir de los seis meses de edad se puede administrar este fármaco al presentar molestias, tales como: inflamación, dolor o fiebre. Sin embargo, dentro de sus limitaciones se encuentra el restringido o moderado consumo (según sea el caso) para aquellos pacientes con enfermedades gastrointestinales y con problemas de hipertensión (Ershad *et al.*, 2021). La dosis máxima diaria en adultos debe ser menor a 3,200 mg, mientras que en adolescentes no debe sobrepasar de los 1,600 mg. Esta administración se divide en intervalos de cada 6, 8 y 12 horas, dependiendo del tratamiento y de la historia clínica del paciente (AEMPS, 2023).

Por otro lado, cabe resaltar las interacciones medicamentosas que repercuten negativamente en la poca o nula actividad farmacológica, así como la presencia de efectos secundarios hacia la persona. Ejemplo de alguna interacción negativa es la administración del ibuprofeno con anticoagulantes; motivo que refleja en el riesgo de padecer hemorragias gastrointestinales (Leverrier *et al.*, 2023).

Otro ejemplo es la administración junto a la fenitoína, ocasionando la poca o nula unión a las proteínas; dando pauta a efectos adversos o inhibición del efecto terapéutico (Ershad *et al.*, 2021).

### 3.1.1 CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS DEL IBUPROFENO

El ibuprofeno se caracteriza físicamente por presentarse en forma de polvo cristalino y de color blanco (FEUM, 2021). Ahora bien, indicando sus características químicas; éste cuenta con un peso molecular de 206.29 g/mol, su punto de ebullición es de 157°C y el punto de fusión es de 75-77°C (PubChem, 2023). Referente a la solubilidad, el ibuprofeno es poco soluble en agua (40 µg/L). Sólo es soluble en acetona, cloruro de metilo y metanol (FEUM, 2021).

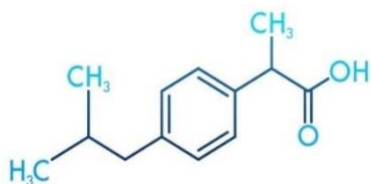


Figura 1. Estructura química del ibuprofeno.

La fórmula empírica del ibuprofeno es C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>, y su estructura química se encuentra representada en la **Figura 1**. Esta molécula presenta dos grupos funcionales que le otorgan características específicas para ser consideradas en la preformulación. El primer grupo es un carboxilo (COOH) el cual le da la particularidad al fármaco de ser un ácido débil, dicho grupo puede liberar protones al estar en presencia de solución acuosa (Ershat *et al.*, 2021). Respecto a las ventajas para la formulación, los grupos carboxilos pueden ser fácilmente modificados a través de una amidación o esterificación para dar lugar a un producto más tolerable a diferentes cambios de pH. Esta propiedad todavía puede ser mejorada si se agrega un polímero en la forma farmacéutica para tener una liberación modificada (Martínez, 2019). Otra ventaja importante en este grupo funcional se centra en favorecer la excreción rápida del principio activo para evitar toxicidad, por consiguiente, los sistemas de liberación modificada optimizan el proceso para aquellas personas que padecen insuficiencia renal (Ha & Paek, 2021).

El segundo grupo es un fenilo, éste desempeña un papel crucial en la disminución notable de la polaridad molecular, lo que conlleva a una reducción significativa en la solubilidad del ibuprofeno en medio acuoso.

En la formulación de formas farmacéuticas sólidas, el grupo fenilo ejerce una influencia significativa en la cristalinidad, lo que contribuye a su estabilidad física a pesar de ser menos soluble en agua. En contraste, la estructura amorfa ofrece una mayor solubilidad (Ershat *et al.*, 2021). Por ello, el conocimiento de estas estructuras encamina al desarrollo de las formas farmacéuticas, ya que permite predecir el tipo de interacción con los excipientes considerados en la formulación, logrando evitar problemas en la fabricación y en las pruebas de control de calidad (Martínez, 2019).

Otros factores para considerar del ibuprofeno es la facilidad que tiene de reaccionar con el dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), lo que puede afectar su estabilidad química y su efecto farmacológico. El siguiente factor crítico es su fotosensibilidad, es decir, su capacidad para reaccionar con la luz, lo que puede provocar la degradación e inestabilidad en sus propiedades. Por ello, se recomienda almacenar el ibuprofeno en envases tapados y en lugares con baja exposición a la luz para mantener su eficacia (Ha & Peak, 2021).

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) (**Figura 2**) cataloga a los fármacos de acuerdo con sus propiedades de solubilidad y permeabilidad dentro de cuatro categorías. El ibuprofeno se encuentra dentro de la clasificación II, es decir, presenta baja solubilidad y alta permeabilidad (Khalid *et al.*, 2019). Esta característica es muy relevante, debido a que la solubilidad es uno de los parámetros más importantes para alcanzar la concentración deseada del fármaco en la circulación sistémica (biodisponibilidad). Pese a que el ibuprofeno cuenta con una permeabilidad alta, también cabe a resaltar que es un parámetro relevante durante la administración, ya que, hoy en día se han clasificado una minoría de fármacos dentro de la clase I en el SCB, lo cual, conforme a lo que indica la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que estos fármacos son solubles en cantidades menores de 250 mL del medio acuoso y son altamente permeables cuando la cantidad del fármaco absorbido es mayor al 85%. Esta clasificación es considerada ideal para formular sin mayor dificultad, pero desafortunadamente predominan las otras tres clases.

Respecto a la clase II, III y IV, dependerá si se requiere realizar estudios *in vitro* (pruebas de disolución en equipos, respetando condiciones experimentales ya estandarizadas por la

FEUM de acuerdo con la monografía del principio activo), o inclusive, llevar a cabo estudios *in vivo* (experimentación realizada en organismos vivos) para ser aprobados por las autoridades de salud en salir o no a la venta, y así no comprometer la seguridad del paciente al administrar el medicamento.

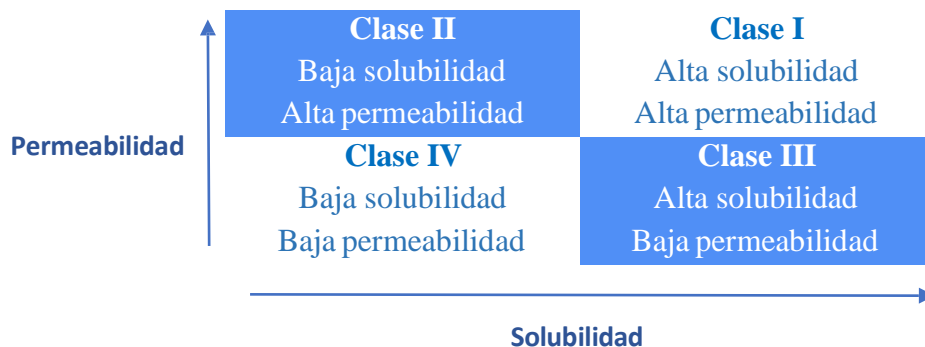


Figura 2. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SBC) en función a los parámetros de solubilidad y permeabilidad.

### 3.1.2 PRINCIPALES FORMAS FARMACÉUTICAS DEL IBUPROFENO DISPONIBLES

El avance tecnológico ha tenido un gran impacto en la salud humana, ya que una de las tareas enfocadas en este campo de estudio es dirigido hacia el desarrollo de formas farmacéuticas, de tal manera que se logre contar con una amplia variedad de alternativas útiles. Esto ha permitido a los investigadores encontrar soluciones en las limitaciones que años atrás existían, logrando incrementar considerablemente las innovaciones, ya sean de forma disruptiva o incremental.

El ibuprofeno es uno de los fármacos que se han posicionado dentro del mercado a través de distintas formulaciones. Esto ha permitido administrarlo de manera oral, tópica e inclusive de manera intravenosa. En la **Figura 3** se encuentran ejemplos representativos de medicamentos disponibles en el mercado, de los cuales, la mayoría no requiere de receta médica (son de venta libre). Cabe resaltar que estas formas farmacéuticas también se administran dependiendo de la concentración del fármaco que se requiere en la circulación sistémica, así como también éstas fueron formuladas pensando en la comodidad o necesidad del paciente.



Figura 3. Formas farmacéuticas comúnmente utilizadas del ibuprofeno.

Asimismo, profundizando el tema de las formas farmacéuticas existentes, en este apartado se describe más información de cada una:

➤ **TABLETAS (600 mg, 400 mg, 300 mg)**

Las tabletas, o también denominadas como “comprimidos” (según su fabricación), son consideradas como las formas farmacéuticas sólidas más utilizadas a nivel mundial. Esta popularidad ha hecho que las tabletas se encuentren en una amplia variedad de geometrías, tamaños y peso. Las formas más comunes son la ovoide, lenticular, entre otras. Las dimensiones se encuentran entre los 5 a 17 mm de diámetro y la altura varía entre 2 a 8 mm (Córdoba, 2012).

Respecto a sus ventajas más destacables, se consideran como las formas farmacéuticas con mejores propiedades de estabilidad química, amplia gama de dosificación, sencillez para enmascarar sabores desagradables, ausencia de problemas de precipitación del fármaco, facilidad de identificación con otras tabletas por su color o forma. Asimismo, no requieren de alguna preparación previa ni de algún utensilio adicional para su administración, lo que facilita su ingesta. En cuanto a su liberación, esta puede ser convencional o modificada (dependiendo de su fabricación y el tipo de excipientes utilizados en su formulación).

Su fabricación suele ser económica, impacta en menor medida el medio ambiente, no necesitan condiciones tan precisas para su transporte o almacenamiento, no requieren de una gran cantidad de conservantes y son asequibles en cualquier farmacia. Sin embargo, sus limitaciones se enfocan en problemas de biodisponibilidad, así como la difícil administración para ciertos individuos con vómitos recurrentes y para bebés (Córdoba, 2012).

➤ **CÁPSULAS BLANDAS (200 mg, 400 mg) Y CÁPSULAS RÍGIDAS (200 mg)**

De manera general, las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas cubiertas de gelatina, en el que alberga en su interior el principio activo junto a los excipientes (Valero & Lozano, 2012). Se clasifican dos tipos de cápsulas: blandas y rígidas. Cada una cuenta con características que la hacen diferente a la otra; no obstante, las cápsulas blandas son las que comúnmente se encuentran en el mercado para la administración del ibuprofeno.

La principal diferencia entre una cápsula blanda y una cápsula rígida es que las cápsulas rígidas constan de dos cubiertas cilíndricas que encajan entre sí, mientras que las cápsulas blandas cuentan con una cubierta de mayor grosor y están formadas por una sola pieza (forma ovoide o esférica) (Bannigan *et al.*, 2021). Dentro de sus ventajas, enmascaran las propiedades organolépticas desagradables y otra ventaja a mencionar es acerca de que en las cápsulas blandas se consiguen grandes exactitudes en la dosis, por ende, alcanza niveles altos del fármaco en la circulación sistémica. La desventaja más predominante es el coste alto de producción (Valero & Lozano, 2012).

➤ **POLVO PARA USO ORAL (600 mg, 400 mg, 200 mg)**

Son preparaciones constituidas por partículas finas y secas. Se les añade la cantidad de agua apropiada (dependiendo de las indicaciones) para finalmente tomarlos en solución líquida. Son consideradas las preparaciones más sencillas para administrar a los pacientes con problemas de deglutir formas farmacéuticas sólidas (Bannigan *et al.*, 2021).

➤ **GELES (50 mg/g)**

Son formas farmacéuticas semisólidas, constituidas por solventes formados por la adición de sustancias coloidales. Respecto a sus ventajas, se consideran muy refrescantes para la piel, poseen una buena extensibilidad al administrarse por vía tópica, logrando con facilidad la absorción del principio activo. Además, evitan el efecto del primer paso hepático. No obstante, su desventaja radica en la inestabilidad que tienen los geles ante los pequeños cambios de pH, provocando alteraciones en sus propiedades (Bannigan *et al.*, 2021).

➤ **SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN (600mg/100mL)**

Es un método común para la administración del fármaco por vía intravenosa. Consiste en conectar el catéter y el envase mediante un equipo de perfusión en el que de gota a gota se administra el ibuprofeno. Las ventajas de este método es la comodidad de uso en los hospitales y por ser económico (García *et al.*, 2021).

### **3.1.3 FARMACOCINÉTICA**

La farmacocinética es una rama de la farmacología y es considerada como el estudio enfocado de conocer acerca de cómo el organismo interactúa ante la presencia de un fármaco (Grogan, 2023), es decir, se centra en los efectos que provoca el cuerpo hacia la sustancia activa. Esto se da en un proceso de cinco etapas que en conjunto son conocidas como el sistema LADME, el cual cada letra hace alusión a los procesos de: liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción.

El ibuprofeno es administrado como una mezcla racémica de enantiómeros R(-) y S(+), siendo S-ibuprofeno el que provoca la actividad farmacológica (Andrade, 2010). Abarcando cada uno de los procesos farmacocinéticos, se comienza con el proceso de liberación, el cual se refiere a cómo el principio activo sale de la forma farmacéutica en la que estaba almacenado (ejemplos: cápsulas, comprimidos, etc.) para posteriormente disolverse en el medio.

Esta etapa es comúnmente aplicada para administraciones orales, por lo tanto, en algunas formas farmacéuticas se descarta este primer paso si están destinadas para otra vía de administración (Grogan, 2023).

Posteriormente, se da pauta a los siguientes cuatro procesos, representados en la **Figura 4** para el caso del ibuprofeno.

➤ **ABSORCIÓN**

Aproximadamente el 80% del fármaco se absorbe en el tracto gastrointestinal y dependiendo de la administración del ibuprofeno (acompañado o no de alimentos), las concentraciones plasmáticas máximas varían, es decir, cuando solamente se administra el ibuprofeno, ocasionará que el tiempo máximo de absorción (Tmax) sea menor en comparación de cuando se administra con alimentos (Mazaleuskaya *et al.*, 2015). El Tmax es de 1 a 2 horas y se ha demostrado que sigue una farmacocinética lineal, es decir, la concentración plasmática junto con el tiempo es proporcional a la dosis administrada (Honjo *et al.*, 2011). Sin embargo, debido a la irritabilidad que ocasiona el ibuprofeno, se recomienda la administración con alimentos para evitar la aparición de úlceras gástricas (Mazaleuskaya *et al.*, 2015).

➤ **DISTRIBUCIÓN**

El volumen aparente de distribución del ibuprofeno es de 0,1 a 0,2 L/kg (Rainsford, 2009) con una fuerte unión a proteínas plasmáticas del 99%. Este principio activo se distribuye en todos los tejidos. Tiene la capacidad de penetrar en el sistema nervioso central (SNC) para acumularse en niveles periféricos que son sitios indispensables en los que puede actuar para provocar su efecto antiinflamatorio y analgésico. Su vida media plasmática es considerada corta, aproximadamente de 1 a 3 h, lo que requiere administraciones continuas, esto con la finalidad de mantener las concentraciones plasmáticas idóneas y que la inflamación o el dolor no se presenten durante periodos de tiempo largos que resulten ser incómodos para el paciente (Durrmeyer *et al.*, 2010).

## ➤ METABOLISMO

En general, es metabolizado en el hígado a través de las reacciones de hidroxilación y carboxilación del grupo isobutilo con las enzimas CYP2C9 y CYP2C8 para convertir el ibuprofeno en varios metabolitos inactivos (Durrmeyer *et al.*, 2010).

## ➤ EXCRECIÓN

Principalmente, la eliminación de este fármaco se da a nivel renal y con un tiempo aproximado de 24 horas. El 90% se elimina en forma de metabolitos inactivos (Honjo *et al.*, 2011). Además de las enzimas involucradas en el metabolismo, se encuentra otra enzima llamada CYP3A4, esta también contribuye a la eliminación del ibuprofeno en altas concentraciones (Chang *et al.*, 2008).

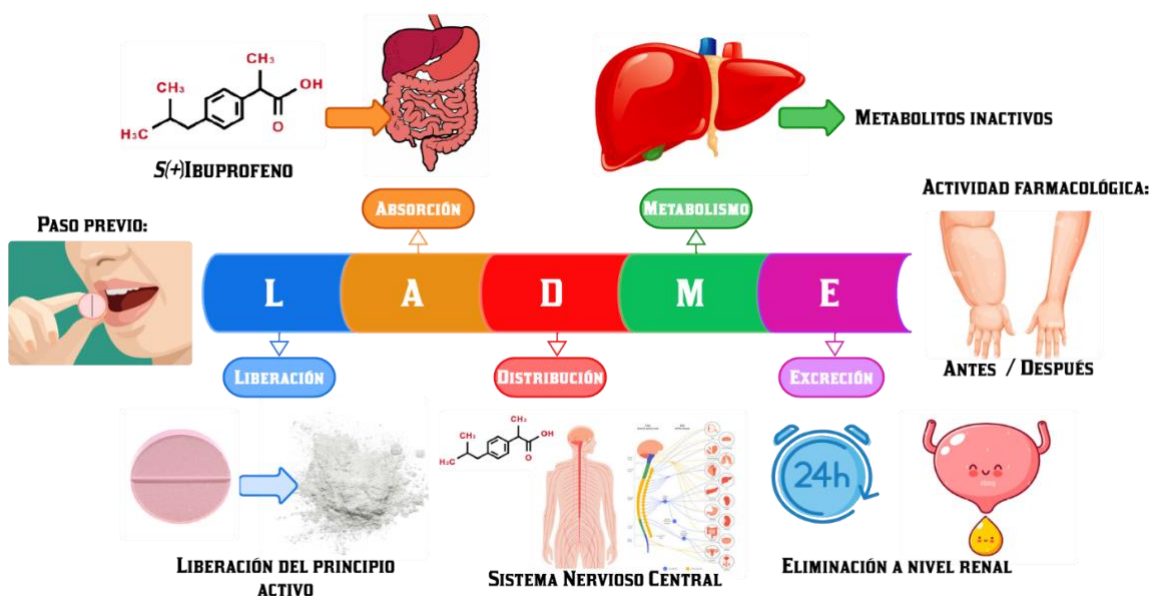


Figura 4. Farmacocinética del ibuprofeno. (L)iberación, (A)bsorción, (D)istribución, (M)etabolismo y (E)xcreción.  
Fuente: Elaboración propia.

### 3.1.4 FARMACODINAMIA

La farmacodinamia es considerada como el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos provocados por los fármacos (Shin *et al.*, 2007), en pocas palabras, estudia lo que el fármaco provoca al estar en contacto con el organismo.

Esto se da a través de mecanismos de acción que cada fármaco va generando mediante la interacción con la fisiología humana, ya sea a nivel molecular o celular para ocasionar el efecto terapéutico esperado (Grogan, 2023).

Nuevamente resaltando la relevancia de las investigaciones, un punto importante es que, al contar con información de la farmacología, permite ampliar las estrategias sobre conocer los posibles daños provocados por el consumo excesivo del principio activo. En el caso del ibuprofeno (**Figura 5**), inhibe a la par las enzimas COX-1 y COX-2. La ciclooxigenasa 2 (COX-2) es responsable de la producción de prostaglandinas, las cuales son sustancias que promueven la inflamación y otros efectos adversos. En contraste, la COX-1 desempeña un papel protector en el tracto gastrointestinal (Grosser, 2018). Por lo tanto, no todo el mecanismo de acción del AINE es enfocado en brindar un efecto terapéutico esperado, ya que también induce efectos secundarios, tales como: acidez estomacal, dolor de cabeza, náuseas, somnolencias, entre otros posibles efectos (Grogan, 2023).

Como se mencionó anteriormente, la inhibición constante de la COX-1 por el consumo excesivo de los AINES puede tener efectos adversos significativos para el paciente. La COX-1 produce prostaglandinas que protegen la mucosa gástrica, por lo que su inhibición constante puede provocar úlceras y hemorragias gastrointestinales. Es por esta razón que se recomienda evitar el consumo excesivo de esta clase de fármacos que pueden ser dañinos para el organismo (Shin *et al.*, 2007).

En cuanto a los beneficios, como se describió en el apartado anterior de farmacocinética, el enantiómero S(+) del ibuprofeno es el responsable de la actividad farmacológica, actúa como inhibidor de ambas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2) a través de la vía del ácido araquidónico. Ese ácido graso poliinsaturado desempeña un papel clave en la cascada inflamatoria, ya que es el precursor de las prostaglandinas y los tromboxanos, estos son mediadores químicos en la respuesta inflamatoria (Honjo *et al.*, 2011). Asimismo, las prostaglandinas (principalmente de las COX-2) juegan un papel clave en los malestares de la inflamación, fiebre y dolor agudo para la persona (Blain *et al.*, 2002). Cuando estas son inhibidas hay una reducción de esos malestares anteriormente mencionados, lo que resulta un efecto terapéutico deseado (Grosser *et al.*, 2006).

En conclusión, los AINEs poseen propiedades farmacológicas que resultan ser cruciales para el tratamiento de aquellos malestares comunes; no obstante, haciendo breve énfasis sobre la frase del siglo XVI (mencionada por Paracelso), acerca de: “la dosis hace al veneno” refleja que toda sustancia puede ser beneficiosa a dosis adecuadas, pero también puede ser tóxica si se administra a cantidades elevadas o si la administración es muy frecuente.

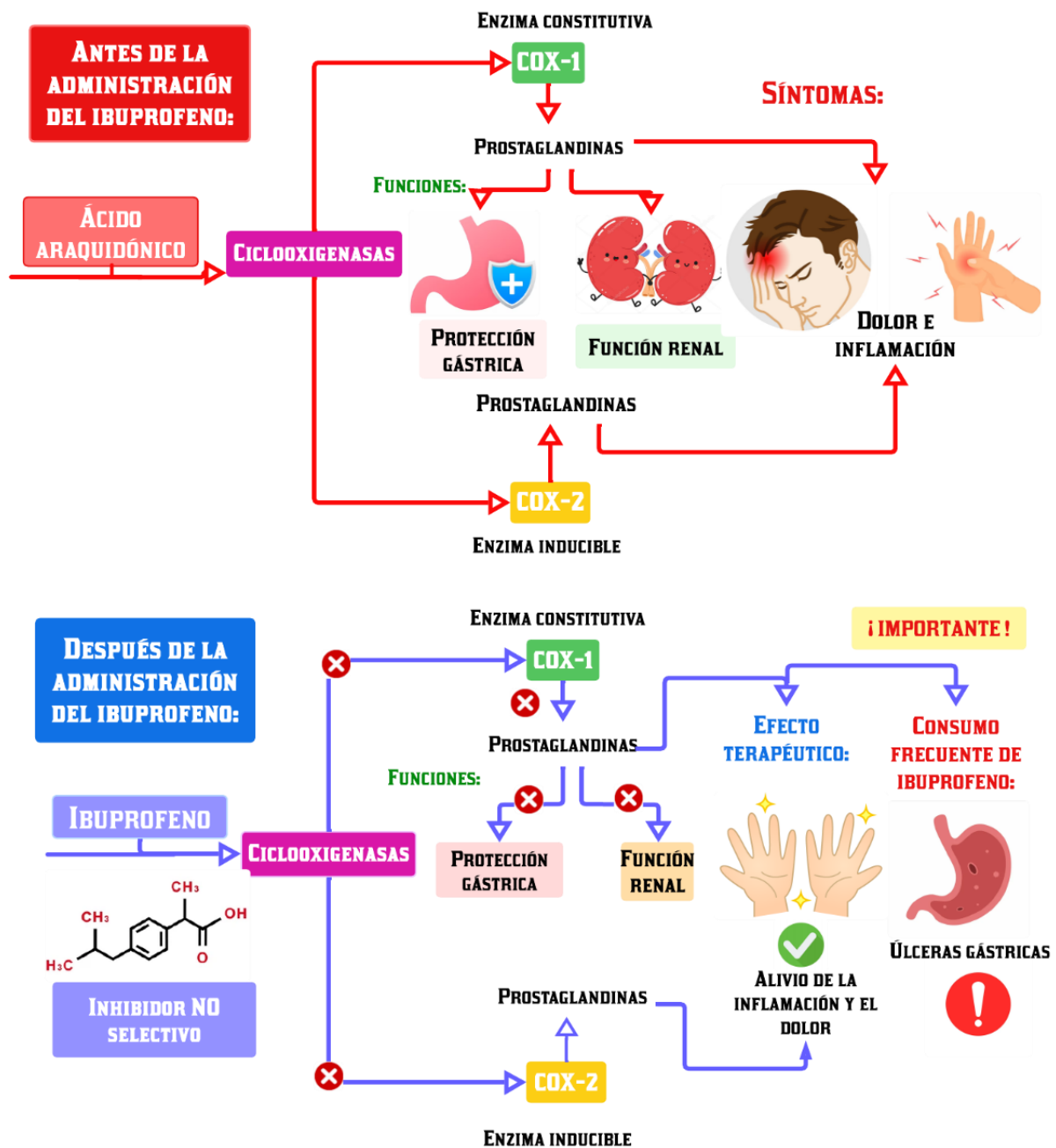


Figura 5. Farmacodinamia del ibuprofeno. Comparación de los efectos del antes y después de la administración. Fuente: Elaboración propia.

## 3.2 SECADO POR ASPERSIÓN

En el ámbito farmacéutico, el secado por aspersión es uno de los sistemas más avanzados para la producción de partículas finas de fármacos (Irvine *et al.*, 2018). Gracias a esta posible opción, se pueden mejorar las características reológicas y modificar las propiedades fisicoquímicas, e inclusive, formar co-procesados destinados a la fabricación de sistemas de liberación (Rihab *et al.*, 2021).

El secado por aspersión es un proceso que transforma una suspensión o líquido asperjado en polvo. Esto a través de una serie de etapas controladas que involucran la atomización y evaporación (Vlahovic *et al.*, 2023). Comentando acerca de su historia, esta técnica se inventó en el año de 1872 por el investigador Samuel Percy, su aportación fue gracias a los trabajos del secado en soluciones de almidón y gelatina. Él aseguraba que ambas soluciones al estar en contacto con la corriente de gas daban como resultado la obtención de polvos con baja cantidad de humedad y con cambios químicos diferentes que otorgaban mayor estabilidad (Katarzyna *et al.*, 2022). A pesar de lo excepcional que era esta innovación, desde su descubrimiento y durante muchos años se utilizó el secado por aspersión en algunas pocas cabañas dedicadas a la fabricación de especias para productos gastronómicos. Posteriormente, hasta el año 1920 obtuvo mayor reconocimiento, comenzando a utilizarse a nivel industrial (Poozesh & Bilgili, 2019).

### 3.2.1 COMPONENTES DEL SECADO POR ASPERSIÓN (SPRAY DRY)

Los principales componentes del secado por aspersión se encuentran representados en la **Figura 6**. Este equipo es utilizado a nivel industrial y está conformado por un sistema de calentamiento de aire, un sistema de entrega de materia prima, un atomizador, un ciclón, y un sistema dedicado a secar, recolectar y separar los sólidos del gas (Vlahovic *et al.*, 2023). Al llevar a cabo la técnica, es posible controlar factores como: el flujo y la velocidad del aire, la temperatura de entrada y salida, la temperatura de alimentación, el diámetro de gota, y otra serie de parámetros que determinan las propiedades del producto final sin que haya presencia de alteraciones en las características útiles que se esperan tener para la formulación.

De manera general, este proceso está conformado por cuatro etapas: (1) atomización, (2) contacto spray-aire, (3) secado, y finalmente, (4) separación del producto (Rihab *et al.*, 2021). Mencionando de manera más detallada sobre la técnica, el principio de operación consiste en la atomización como primera etapa, en el que la dispersión del fluido por medio de energía va generando microgotas. Esta etapa depende en gran medida de las presiones manejadas para programar el atomizador y así generar el tamaño de gota adecuado. Posteriormente, continúa la segunda etapa, en el que las gotas pequeñas al impactar con la corriente de aire caliente (entre 70° C a 150° C) son finamente pulverizadas y secadas (Irvine *et al.*, 2018).

El grado de secado alcanzado por la partícula depende del tiempo expuesto al medio con temperaturas altas, así como la humedad y tamaño de partícula trabajado. Finalmente, el polvo obtenido es enfriado durante 3 a 5 horas aproximadamente, una parte del polvo va al tubo recolector y otra parte va dirigido al ciclón en donde es extraído en forma de producto en el que es envasado en un recipiente seco para sus usos posteriores (Rihab *et al.*, 2021).

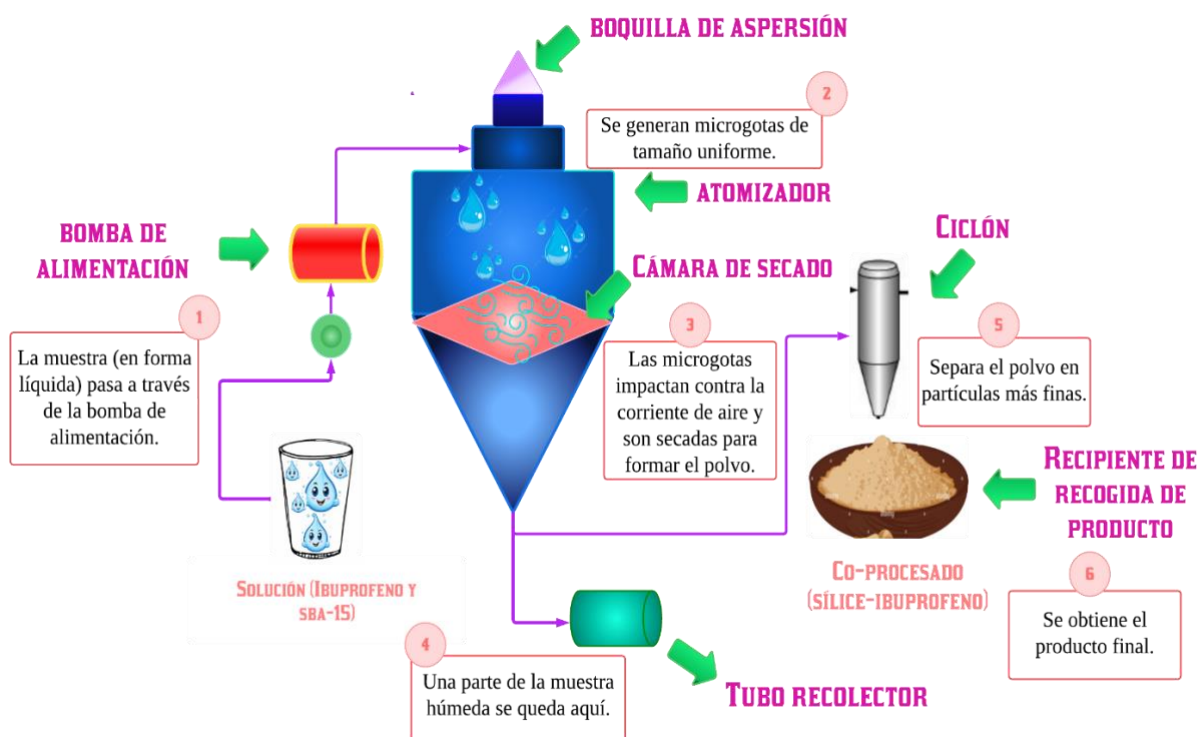


Figura 6. Componentes del secado por aspersión. Obtención del co-procesado de sílice-ibuprofeno.

Fuente: Elaboración propia.

### 3.2.2 IMPORTANCIA DEL SECADO POR ASPERSIÓN

En la actualidad, esta técnica no es exclusiva en el área farmacéutica, también se ha empleado en la industria alimentaria, agrícola, cosmetológica, entre otras áreas (Vlahovic *et al.*, 2023). Haciendo énfasis en el área farmacéutica, esta técnica ayuda a mejorar la disolución de fármacos poco solubles en agua y posibilita la fabricación de sistemas de liberación modificada (Baumann *et al.*, 2021). Por lo tanto, el uso del spray dry se recomienda principalmente para fármacos que presentan malas propiedades de flujo y baja solubilidad, principalmente fármacos SCB II y IV, debido a que se pueden producir con gran facilidad partículas esféricas y uniformes; lo que permite que haya una mejora en las propiedades de flujo (Al-Zoubi *et al.*, 2021).

### 3.3 CO-PROCESADOS

Los co-procesados son el producto de la combinación física entre dos o más excipientes (o combinación entre fármaco-excipiente) que en conjunto sufren un cambio en sus propiedades físicas por la interacción entre sus partículas (Al-Zoubi *et al.*, 2021). Esto va a favorecer la fluidez, evitando la adhesión del co-procesado en los punzones de la tableteadora y favoreciendo a la par la compresibilidad, lo cual permite lograr la fabricación de tabletas sin problemas de laminado a través del método por compresión directa (Bhatia *et al.*, 2022).

Ahondando acerca de su historia, el co-procesado se introdujo en la industria farmacéutica a finales de los años 80. El primer co-procesado utilizó celulosa microcristalina y carbonato de calcio (Al-Zoubi *et al.*, 2021). Después de unos años, en 1990 realizaron otras combinaciones entre las que se utilizó la celulosa y la lactosa. Conforme a los resultados favorables que la industria obtuvo al demostrar que la celulosa potenciaba las propiedades a los fármacos con problemas de flujo; seis años después se formuló el co-procesado entre celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal, el cual dio celulosa microcristalina silicificada (Baumann *et al.*, 2021). Las funciones en la actualidad son prometedoras, ya que mejoran la formulación, disminuyendo los costos y el tiempo de producción.

### **3.3.1 FACTORES A CONSIDERAR PARA FORMULAR CO-PROCESADOS**

El desarrollo de co-procesados requiere de diversos aspectos a tomar en cuenta. En primer lugar, es indispensable indagar a profundidad acerca de las características físicas y químicas de cada componente del co-procesado, así como la interacción entre excipientes o excipiente-principio activo. Por otra parte, se deben tener en cuenta las funciones que aportaría el excipiente para determinar la cantidad adecuada en la formulación. Se ha visto que si se utilizan excipientes certificados por ser seguros (GRAS) por la FDA, aumentan las probabilidades de que el co-procesado también se considere así, es decir, libre de toxicidad para el paciente (Thulluru *et al.*, 2019) lo que resulta destacable hoy en día para evitar alergias o enfermedades que sean reflejo de la mala decisión del formulador al no priorizar también la relación de riesgo/beneficio. Otra de las pruebas a tomar en cuenta es conocer el tamaño de partícula para así plantear a qué escala nanométrica se desea llegar y si el tamaño de todas las partículas presentes es similar (Boel *et al.*, 2021).

### **3.3.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS CO-PROCESADOS OBTENIDOS MEDIANTE SPRAY-DRY**

Los co-procesados cuentan con características que los hacen importantes e interesantes para trabajar. Algunas propiedades ya fueron mencionadas en apartados anteriores, sin embargo, en esta sección se detalla más acerca de cada una:

#### **➤ ESTABILIDAD QUÍMICA**

La estructura química de los co-procesados se mantiene estable y sin presentar alguna alteración a temperatura ambiente (37°C). Esto resulta significativo a pesar de que el proceso de fabricación conlleva temperaturas relativamente altas, así como la manipulación de diversos cambios en la presión y el constante secado. No obstante, esto no se ve reflejado en la presencia de cambios químicos que repercutan de manera negativa en las propiedades entre ambos excipientes o fármaco-excipiente. Aunque, es claro que presentan una modificación física, lo que hace que se obtenga un polvo más fino y uniforme. Cabe agregar que esta ventaja sólo es posible cuando se trabaja con fármacos que no sean termosensibles (Rihab *et al.*, 2021).

### ➤ **SINERGISMO EN SU FUNCIÓN**

Las propiedades por sí solas de cada excipiente son funcionales, pero al estar interaccionando en conjunto permite que la función sea superior (Sánchez *et al.*, 2023). Un ejemplo es la propiedad de flujo, esto es gracias a la reducción de rugosidad de la superficie que presenta y al tamaño homogéneo de la partícula, logrando que las propiedades de flujo sean mucho mejores en comparación de los excipientes por sí solos. Como se ha comentado en apartados anteriores, no resultaría factible trabajar solamente con el principio activo al momento de la fabricación, necesariamente se requiere de algún excipiente que aporte propiedades que ayuden en la estabilidad y fabricación (Boel *et al.*, 2020). Por ello es factible que el co-procesado cuente también con algún otro excipiente en el proceso del secado por aspersión para ensamblar de mejor manera sus partículas.

### ➤ **UNIÓN DE PARTÍCULAS**

Algunos de los co-procesados están formados por material quebradizo, como  $\alpha$ -lactosa monohidrato. Cuando se le añade celulosa, esta se fijará sobre las partículas del material quebradizo, ocasionando que la lactosa genere una matriz cuya función se ve reflejada en la mejora de unión entre las partículas, de tal manera que sea imposible separar los componentes (Sundararajan *et al.*, 2023). Esta razón se debe a la interacción a nivel molecular, en donde las fuerzas de atracción son tan predominantes que provoca la formación de una red muy estrecha (Wang *et al.*, 2023).

### ➤ **MEJORA EN LAS PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS**

No es muy común que se aplique dentro de la industria farmacéutica, pero dentro de la industria alimentaria es muy recurrente añadir pequeñas cantidades de aromatizantes, saborizantes y colorantes para obtener la aceptación por parte del cliente. La reducción del costo es muy significativa y permite la homogenización de la mezcla, es decir, el polvo presenta un color uniforme, así como un aroma que se conserva en todas las demás etapas del desarrollo, hasta llegar al producto final (Thulluru *et al.*, 2019).

### 3.4 SÍLICE

Destacando un co-procesado que pueda ser prometedor dentro de un futuro y que hoy en día comienza a ser de interés, se encuentra la sílice para ser coadyuvante de fármacos con baja solubilidad. La sílice está formada por un átomo de silicio y dos átomos de oxígeno ( $\text{SiO}_2$ ), es ampliamente utilizada en diversas áreas, debido a que no provoca alteraciones en sus propiedades cuando está en contacto con el ambiente. Además, la sílice a nivel de nanopartícula es una gran alternativa para encapsular fármacos, esto se debe a su alta estabilidad química y térmica (Manzano & Vallet, 2020).

Por otro lado, la sílice cuenta con una estructura que la hace ser útil para portar fármacos y para mejorar la liberación, así como también favorece la carga de fármaco debido a la biocompatibilidad, es decir, no provocaría algún efecto indeseable (Irvine *et al.*, 2008). En cuanto al desarrollo farmacéutico, las nanopartículas de sílice han sido estudiadas en vista de que exhiben una alta concentración de grupos silanol ( $\text{Si-OH}$ ). Son prometedores para uso biológico porque pueden manipularse mediante la modificación de alguna de las variables como: la porosidad, el tamaño o la cristalinidad (Chang *et al.*, 2021). Dentro de esta técnica, también se adentra la rama de la nanotecnología farmacéutica que es uno de los campos de estudio diversamente utilizado para el desarrollo de productos a escala nanométrica, ofreciendo un amplio potencial para la solución de problemáticas, como: la estabilidad fisicoquímica, los problemas de solubilidad (debido al tamaño submicrónico), el aumento de la biodisponibilidad, la rápida eliminación del fármaco, la mejora del efecto terapéutico y la disminución de la toxicidad (Shirsand *et al.*, 2019).

Otros de los motivos por el que las nanopartículas de sílice son una buena opción para encapsular fármacos es debido a que son de fácil síntesis que puede ampliarse a gran escala, no atraen fácilmente a los microorganismos y pueden limitar los efectos del ambiente exterior en el núcleo de la partícula, es decir, actúan como una barrera protectora. Además de que pueden ser funcionales como vehículos biológicos por la cinética de liberación controlada y porque pueden actuar ante aquellas enfermedades autoinmunes, logrando llegar a tejidos diana específicos cuando el tamaño es menor (Ahmad *et al.*, 2023).

### 3.5 FABRICACIÓN DE TABLETAS

Los procesos de compresión para la fabricación de tabletas han resultado útiles dentro de la industria farmacéutica y en la investigación de formulaciones. De esta forma las tabletas se pueden fabricar por vía húmeda, vía seca y compresión directa. Cada uno de estos procesos cuentan con diversas ventajas y limitaciones que en último momento determinan la opción más viable. A continuación, se menciona más información acerca de cada uno:

#### ➤ GRANULACIÓN (VÍA HÚMEDA)

Es un proceso que implica el amasado de la mezcla después de añadir una solución líquida. Este líquido contiene aglutinante que es el causante de la unión de las partículas de polvo, lo que da como resultado un aumento en el tamaño (aglomerado). Esta masa húmeda es procesada en diversos tipos de granuladores de acero inoxidable para producir gránulos, y posteriormente, son secados de manera gradual para eliminar el exceso de humedad que repercute el deterioro de la mezcla. Como dato a destacar, el porcentaje de humedad que se considera óptimo es de 2 al 3%, por lo que es indispensable que el secado sea constante, pero no tan extremo para evitar problemas de inestabilidad térmica (Córdoba, 2012). Las desventajas de este proceso es el gasto excesivo de agua, costo elevado, alto contenido energético y requiere de muchas operaciones unitarias (Abaci *et al.*, 2021).

#### ➤ GRANULACIÓN (VÍA SECA)

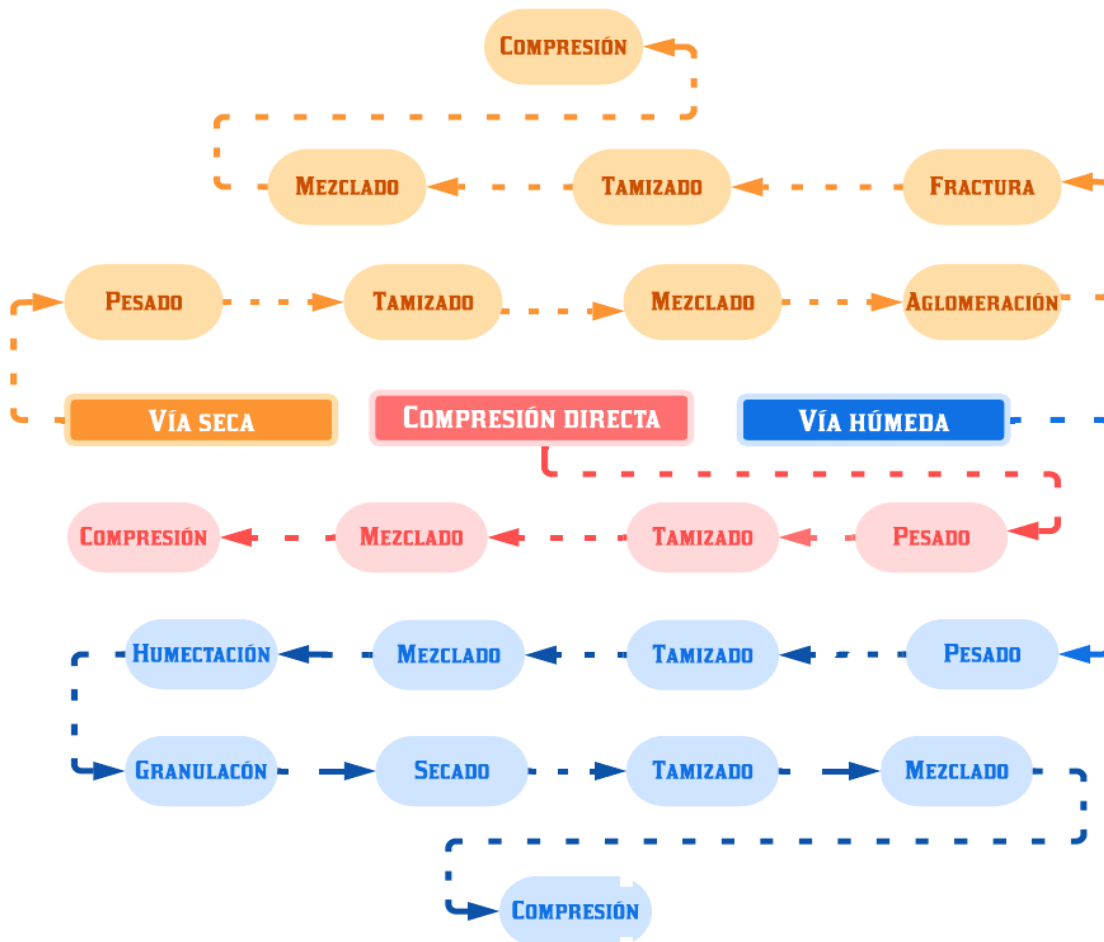
En este proceso no se requiere del uso de alguna solución líquida para la granulación, sólo se requieren de presiones altas para compactar, fragmentar, tamizar y compactar. Esto se lleva a cabo con la finalidad de obtener el tamaño del gránulo conforme a las necesidades de cada formulador (Córdoba, 2012). Es un proceso bastante útil cuando se trabaja con formulaciones muy lábiles a agentes externos, en especial cuando los fármacos son higroscópicos, el cual se desea evitar la presencia de agua.

También es un método bastante útil cuando los fármacos poseen propiedades muy cohesivas (Abaci *et al.*, 2021).

### ➤ COMPRESIÓN DIRECTA

Consiste en obtener la compresión de los fármacos mezclados con sus coadyuvantes sin tratamiento previo, es un proceso más rápido a comparación de vía húmeda y seca. Entre sus ventajas, se puede hacer énfasis en que reduce de una manera considerable los costos. Dentro de sus limitaciones, se encuentra la presencia de una mayor cantidad de polvo, provocando cargas electrostáticas. Otra desventaja es la diferencia de densidades y el tamaño de partícula, estos dos factores pueden provocar un problema de uniformidad de contenido del fármaco (Lozano, 2012).

En la **Figura 7** se resumen las operaciones unitarias de las tres vías principales, se presenta la compresión directa como el proceso más rápido a diferencia de la fabricación de tabletas por vía húmeda que conlleva una serie de etapas más complejas.



**Figura 7.** Operaciones unitarias de compresión directa, vía húmeda y vía seca para la fabricación de tabletas.  
**Fuente:** Elaboración propia.

### **3.6 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD**

De acuerdo con la NOM-059-SSA1-2015, la calidad es el conjunto de atributos o cualidades específicas que se establecen al fármaco, hasta que finalmente se encuentre en presentación de medicamento.

Los requisitos destacables para establecer en un fármaco se dan a través de realizar ciertas pruebas de: (1) la identidad en el que indica la presencia del principio activo, (2) la pureza que determina si hay ausencia de contaminantes, (3) las pruebas reológicas que permite conocer las propiedades de flujo para así adecuar al fármaco a lo que se quiere formular. En este apartado se mencionan algunos de los Métodos Generales de Análisis (MGA) que establece la FEUM para llevar a cabo.

#### **3.6.1 MATERIA PRIMA**

En la industria farmacéutica, se refiere como materia prima a los componentes básicos utilizados para fabricar los medicamentos. Su origen puede ser natural (plantas o animales), así como sintéticos. La calidad y pureza de la materia prima es crucial para garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos. Asimismo, realizar pruebas avaladas por la FEUM permite también decidir qué formulación se adapta mejor a la materia prima sin comprometer su estabilidad.

##### **3.6.1.1 VELOCIDAD DE FLUJO Y ÁNGULO DE REPOSO (MGA 1061)**

Ambas pruebas tienen por objetivo determinar la capacidad que tienen los polvos para fluir de manera constante, sin importar las condiciones a la que el polvo es sometido (FEUM, 2021). Esto resulta importante, ya que al conocer las propiedades de flujo permite disminuir los errores durante la fabricación de tabletas, priorizando la búsqueda de alternativas hacia aquellos fármacos con escasas propiedades de flujo y así evitar pérdidas del compuesto al momento de comprimir.

Como se logra apreciar en la **Figura 8a**, se encuentran las medidas en las que obligatoriamente debe de estar posicionado el embudo de acero inoxidable.

De modo que el embudo quede lo más fijo y perpendicular posible sobre la superficie de trabajo para dar comienzo a realizar las pruebas pertinentes. Abarcando más acerca de la metodología, la velocidad de flujo permite determinar el tiempo que tarda el polvo de fluir en un embudo a una altura establecida y así también poder identificar de manera visual la resistencia que opone el polvo al movimiento diferencial entre las partículas (FEUM, 2021).

Por otro lado, la determinación del ángulo de reposo se efectúa simultáneamente a la prueba anteriormente mencionada. Con el uso de un vernier (Figura 8b) se mide la altura del lecho de polvo y el diámetro de este, para finalmente calcular el ángulo de reposo. En la interpretación del resultado se especifica que entre mayor sea en ángulo; las propiedades de flujo son consideradas extremadamente malas.

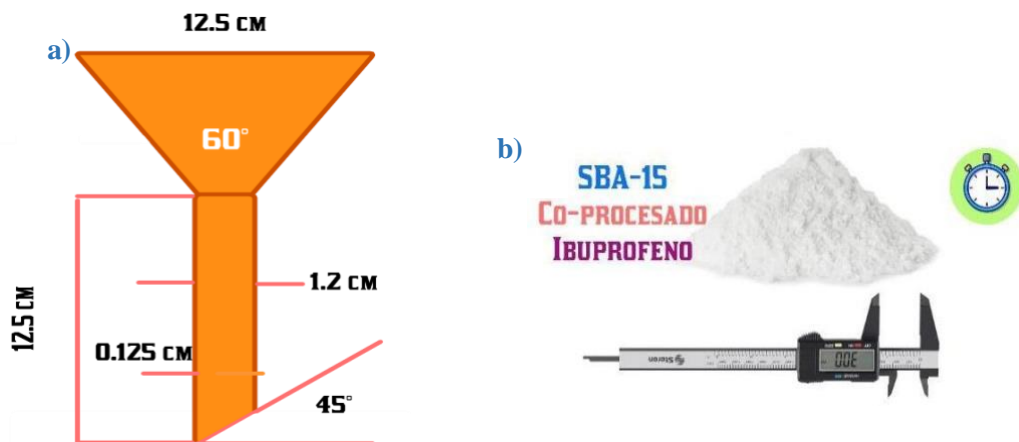


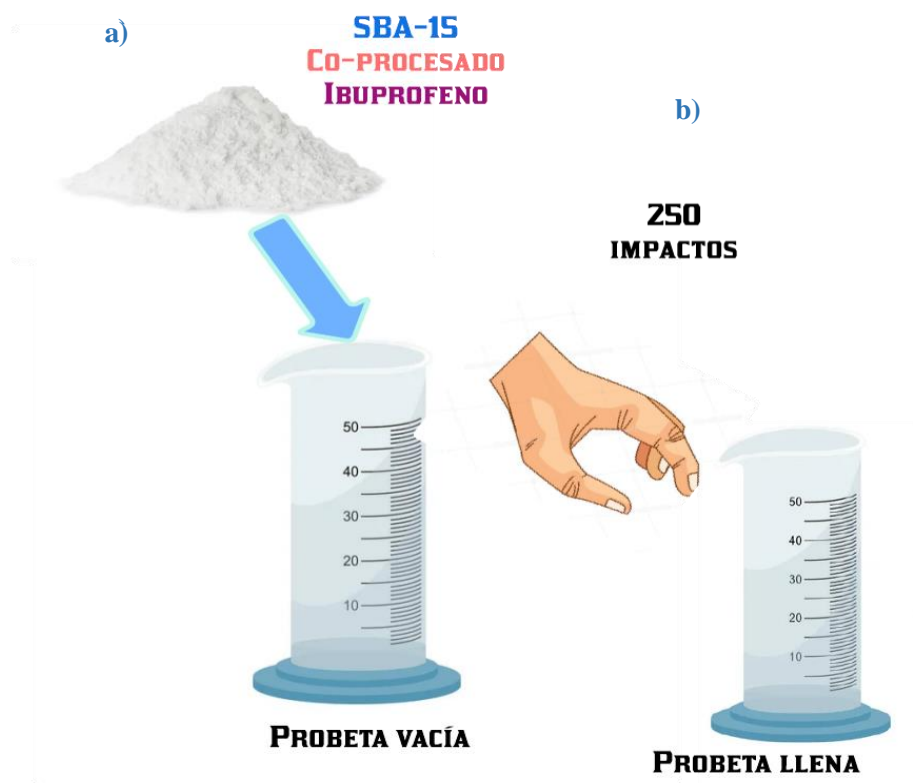
Figura 8. Medidas del embudo establecidas por la FEUM (MGA 1061)  
Fuente: Elaboración propia.

### 3.6.1.2 DENSIDAD APARENTE Y DENSIDAD COMPACTADA (MGA 1031)

La densidad aparente de un polvo es la relación de la masa del polvo sin asentar, tomando en cuenta el espacio vacío que hay entre las partículas (FEUM, 2021). Es por ello por lo que también hay factores importantes como la preparación y almacenamiento de la muestra, ya que una mala manipulación se ve reflejada en resultados de densidad aparente que no sean confiables.

Respecto a la determinación, hay tres métodos por los que se puede calcular la densidad aparente. El primer método se encuentra representado en la **Figura 9a**, consiste en pasar la muestra en un tamiz, para que posteriormente sea colocado dentro de una probeta graduada para medir el volumen del peso conocido del polvo. El segundo método consiste en medir un volumen conocido de polvo que ha sido pasado a través de un volumen conocido de un vaso, y finalmente, el tercer método también consiste en medir el volumen de polvo conocido, pero este es a través de un recipiente de medidas (FEUM, 2021).

Finalmente, la densidad compactada se obtiene por el asentamiento mecánico de la muestra de polvo al ejercer golpes al recipiente de medición que contiene la muestra utilizada en la prueba anteriormente mencionada. El primer método se encuentra representado en la **Figura 9b**, en este método se levanta la probeta a una altura de  $10 \pm 5$  cm para impactarla 250 veces sobre la superficie plana, todo esto de manera manual. El segundo método utiliza un aparato que consta de una probeta graduada y un soporte (FEUM, 2021).



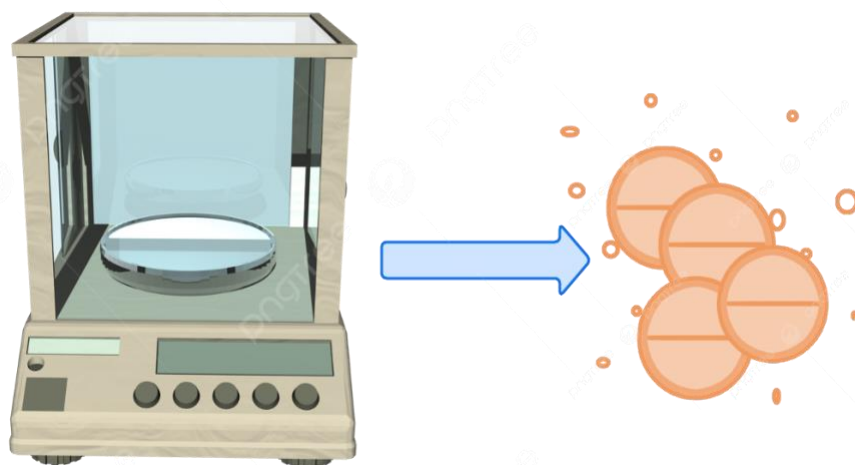
**Figura 9. Metodología de la FEUM. Densidad aparente y compactada (MGA 1061)**  
**Fuente: Elaboración propia.**

### 3.6.2 TABLETAS FABRICADAS

Las pruebas de control de calidad deben ser lo suficientemente estrictas, que garanticen la seguridad del paciente y la integridad de la forma farmacéutica cuando está expuesta en condiciones de anaquel. Otro motivo que resulta importante es tener mayor certeza de saber que la formulación cuenta con un proceso escalable (primero laboratorio, después a planta piloto, y finalmente, a nivel industrial), sin presentar alteraciones en los excipientes o en el mismo fármaco. Como primer criterio se encuentra la determinación del aspecto, ya que, a pesar de no tener un método general de análisis, resulta importante determinarlo debido a que la primera impresión también repercute en la aceptación del paciente. En esta inspección visual se busca un aspecto liso y elegante, sin presentar problemas de laminado o marcas sobre la misma tableta. Si el lote se considera aceptable en esta primera inspección, entonces se da inicio de realizar las pruebas de carácter farmacopéico.

#### 3.6.2.1 VARIACIÓN DE PESO

Esta prueba permite conocer el valor de desviación que se obtiene al fabricar las tabletas y así determinar si hay amplias variaciones de peso entre el lote. Esto es útil conocer, ya que repercute en las respuestas terapéuticas y más cuando se administra de manera constante. Es claro que en la fabricación de las formas farmacéuticas resulta imposible que los pesos de todas las tabletas sean exactamente los mismos, sin embargo, esto es tolerable cuando la desviación estándar no exceda del 5%. En la prueba se hace uso de la balanza analítica (**Figura 10**) en el que necesariamente se requiere que esté correctamente calibrada y que sea la única balanza para pesar cada una de las tabletas en la prueba (FEUM, 2021).

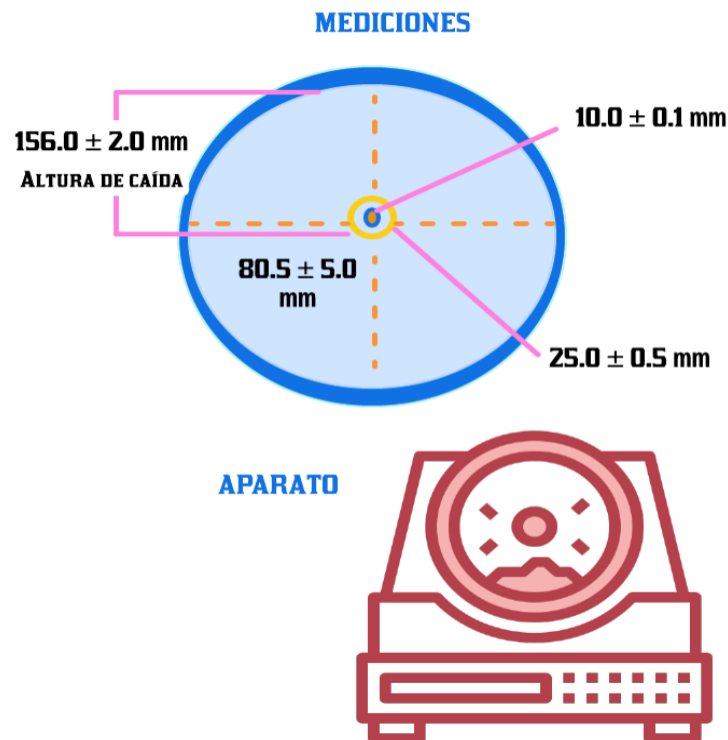


**Figura 10. Metodología de la FEUM.** Variación de peso de las tabletas.

### 3.6.2.2 FRIABILIDAD (MGA 1041)

La prueba de friabilidad permite determinar la capacidad que tienen los sólidos ante el desgaste por fricción que hay durante la manipulación al momento de envasarlo y transportarlo. Esta prueba mecánica (junto a resistencia a la fractura) indican la fuerza de unión de las partículas que hay en la tableta. Por lo tanto, las fuerzas débiles entre partículas indica mayor facilidad de fracturar la tableta ante cualquier impacto. En la **Figura 11**, se representa un tambor con las medidas correspondientes. Este tambor está hecho de material de acrílico transparente que cuenta con una tapa desmontable y un eje mecánico encargado de controlar la rotación del dispositivo.

Abarcando de manera general el procedimiento, se coloca en el interior del tambor una cantidad de tabletas que en conjunto pesen 6.5 g (siempre y cuando tengan una masa igual o menor a los 650 mg). Posterior a ello, se cierra el fragilizador y se opera para que gire a  $25 \pm 1$  rpm durante cuatro minutos. Finalmente, se hacen los cálculos necesarios y el criterio de aceptación se centra en que las tabletas no deben de perder más del 1 % de peso.



**Figura 11. Fragilizador, medidas del tambor** establecidas por la FEUM (MGA 1041)  
Fuente: Elaboración propia.

### 3.6.2.3 RESISTENCIA A LA FRACTURA (DUREZA, MGA 1051)

Esta prueba consiste en aplicar una fuerza externa hacia la tableta, con la finalidad de provocar su fractura diametral para así conocer el valor de su dureza. En la prueba se utiliza un durómetro (Figura 12), el cual, dentro de las consideraciones principales, debe tener un control preciso al momento de girar el mango, ya que de esta manera aumenta la probabilidad de contar con resultados más confiables.

Mencionando más acerca del equipo, hay dos platinas que están una en frente de la otra, donde una de ellas se encarga de generar el movimiento y la fuerza para fracturar la tableta, mientras que la otra platina permanece estática. En esta prueba se utilizan diez tabletas, las cuales se colocan de manera uniforme en la misma orientación hacia ambas platinas, asegurando que cada tableta sea sometida a las mismas condiciones de prueba. El resultado se expresa en unidades de trabajo como N (Newton), KgF (kilogramo fuerza) o Kp (kilopondio), y las durezas esperadas va a depender del tipo de tableta con la que se esté trabajando, para este caso particular, se esperan durezas de 6 a 7 KgF (FEUM, 2021).



Figura 12. Representación del durómetro para la prueba de resistencia a la fractura. (Dureza, MGA 1051)  
Fuente: Elaboración propia.

### 3.6.2.4 DESINTEGRACIÓN (MGA 0261)

La prueba de desintegración permite determinar el periodo de tiempo que tarda la forma farmacéutica en desintegrarse cuando se expone a un medio líquido a  $37 \pm 2^\circ \text{C}$  (FEUM, 2021). Dicha prueba es llevada a cabo con el uso de un desintegrador que incluye una canastilla (Figura 13), la cual cuenta con dimensiones específicas que contiene seis tubos cilíndricos para introducir las tabletas o cápsulas. Respecto al desintegrador, cuenta con el espacio suficiente para introducir un vaso de 1000 mL que mantendrá la solución amortiguadora en la que serán disueltas cada una de las tabletas a estudiar (el medio a utilizar lo especifica la monografía del principio activo, así como el respectivo pH con el que se requiere trabajar para la prueba). Con la finalidad de mantener las condiciones estables al momento de realizar la prueba, el equipo cuenta con un dispositivo que ayuda a mantener la temperatura a  $37 \pm 2^\circ \text{C}$ , y un cronómetro para saber el tiempo exacto en el que se desintegran las formas farmacéuticas. Otro componente adicional son los discos, estos son colocados después de haber agregado la tableta en el tubo cilíndrico, sin embargo, el uso de estos discos va a depender de lo que indique la monografía, ya que en algunos casos no se requiere de su uso (FEUM, 2021). En cuanto al funcionamiento del equipo, la canastilla estará en ascenso y descenso de 28 a 32 ciclos por minuto. Esta prueba concluye cuando en la malla del aparato quedan fragmentos o residuos de las tabletas o cápsulas (FEUM, 2021).

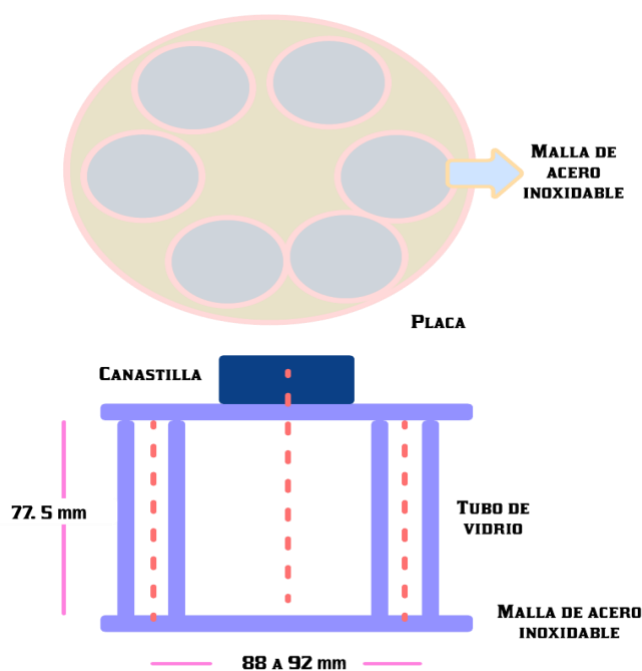


Figura 13. Mediciones de la canastilla. Establecidas por la FEUM (MGA 0261)  
Fuente: Elaboración propia.

### 3.6.2.5 DISOLUCIÓN (MGA 0291)

La prueba de disolución es un método que brinda información del porcentaje de liberación del fármaco a partir de la forma farmacéutica. Esta prueba es de carácter obligatorio para todas las tabletas destinados a la vía oral, a excepción de los efervescentes (FEUM, 2021). Asimismo, es ideal para evaluar aquellos fármacos con propiedades de disolución muy bajas (clase II y clase IV en el SCB) para determinar si es necesario hacer modificaciones en su formulación. De tal manera que en esta prueba se vea reflejada una liberación óptima, independientemente de si se espera que se libere el fármaco de manera prolongada o inmediata.

Ahora bien, para llevar a cabo la prueba, se utiliza como equipo un disolutor que contenga seis vasos. En función del tipo de forma farmacéutica, la farmacopea establece el aparato que se empleará en el análisis de disolución. Actualmente se especifican siete aparatos diferentes, los cuales son: aparato 1 (canastilla), aparato 2 (paleta rotatoria), aparato 3 (cilindro reciprocante), aparato 4 (celda de flujo), aparato 5 (paleta sobre disco), aparato 6 (cilindro rotatorio), y aparato 7 (disco reciprocante). En la **Figura 14**, se representa el aparato 2 con ejes de paleta rotatoria en el que la hélice agitadora es de  $4 \pm 1$  mm de espesor y  $19 \pm 0.5$  mm de alto. Asimismo, el equipo necesariamente debe contar con seis vasos llenos del medio que especifique la monografía, baño de agua, regulador de velocidad y temperatura. Luego, se coloca cada tableta dentro de cada vaso para tomar alícuotas en intervalos de tiempo establecidos.



Figura 14. Disolutor con ejes de paletas rotatorias (Aparato 2).  
Fuente: Elaboración propia.

### **3.7 VALIDACIÓN DEL MÉTODO**

De acuerdo con la USP, la validación de un procedimiento analítico es el proceso que, mediante estudios de laboratorio, se establece si se cumplen con las características y requisitos necesarios para alguna aplicación de tipo analítico, es decir, la validación del método establece si los parámetros de calidad satisfacen con lo que se requiere. Esto es a través de realizar pruebas experimentales que den resultados cercanos a los valores de referencia reportados en la bibliografía.

Detallando más acerca de la justificación de validar métodos analíticos, ayudan a demostrar que el método es confiable, lo cual minimiza considerablemente el número de fallos, por ende, también disminuyen las repeticiones y esto favorece al ahorro de costos. Otra razón importante es acerca de que permite cumplir las exigencias legales de las Buenas Prácticas de Laboratorio (Aguirre, 2017). Para que un método de análisis sea validado, se requiere de la evaluación de parámetros, los más comunes son: linealidad, precisión, exactitud, robustez, límite de detección y límite de cuantificación (Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, 2002). En este apartado se menciona específicamente tres parámetros que fueron puestos en práctica para este trabajo:

#### **➤ LINEALIDAD**

Se define como la habilidad para obtener resultados que son directamente proporcionales a la concentración del analito presente en la muestra, esto es en un rango establecido. La linealidad se aplica en todos los métodos de tipo cuantitativo: valoración de contenido del principio activo, velocidad de disolución y cuantificación de impurezas (USP, 2013).

#### **➤ PRECISIÓN**

Es el grado de concordancia entre resultados individuales que son obtenidas en múltiples muestreos de una muestra que es considerada como homogénea. En la precisión, se pueden determinar diferentes parámetros, los cuales son: repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad (USP, 2013).

En la repetibilidad se estudia la variabilidad del método efectuando una serie de análisis en la muestra. Esto es llevado a cabo con un mismo analista, mismo aparato, mismos reactivos, mismo laboratorio y en un tiempo estrecho (Aguirre 2001). En precisión intermedia se determina preparando una muestra de la concentración alta, media y baja para hacer el análisis por triplicado. Esto es realizado por dos analistas, en diferentes días (USP, 2013). Finalmente, en reproducibilidad se requiere de laboratorios, equipos y reactivos diferentes para determinar si el método puede ser repetido sin presentar gran variabilidad (Aguirre, 2001).

➤ **EXACTITUD**

Es la concordancia o cercanía del valor obtenido experimentalmente con el valor que es considerado como real o de referencia (USP, 2013). Existen diversas maneras para determinar este parámetro, la cual puede evaluarse a través de pruebas de un estándar de referencia, mezcla de excipientes (placebo con cantidad agregada conocida) o se puede deducir este resultado con los datos de linealidad y especificidad (Aguirre, 2001).

La validación en muchos casos resulta ser compleja durante la parte experimental por las variables a tomar en cuenta, pero no llevarla a cabo puede perjudicar la toma de decisiones dentro de un laboratorio y los métodos analíticos no serían reproducibles ni indispensables. Asimismo, en caso de no validar correctamente hace que los datos pueden ser cuestionados por parte de las auditorías y en casos más extremos, la falta de validación puede verse como consecuencia en la liberación de productos que no cumplen con los estándares de seguridad, lo que pone en riesgo la salud.

#### **4. OBJETIVO GENERAL**

Elaborar tabletas por compresión directa con un co-procesado de sílice-ibuprofeno y evaluar sus perfiles de disolución.

##### **4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1) Caracterizar mediante pruebas reológicas (velocidad de flujo, ángulo de reposo, densidad aparente, densidad compactada, índice de Carr e índice de Hausner) las propiedades de flujo de la materia prima de ibuprofeno, SBA-15 y del co-procesado sílice-ibuprofeno.
- 2) Fabricar tabletas con punzones planos de 13mm del co-procesado sílice-ibuprofeno.
- 3) Realizar las pruebas dimensionales, variación de peso, friabilidad, resistencia a la fractura y desintegración para evaluar la calidad de las tabletas obtenidas.
- 4) Realizar los perfiles de disolución de las tabletas elaboradas para comparar los factores de similitud y de diferencia entre las formulaciones.
- 5) Validar el método de cuantificación de la disolución mediante la linealidad, precisión y exactitud.

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1 FABRICACIÓN DEL CO-PROCESADO**

En este estudio se emplearon tres materias primas: el ibuprofeno cristalino (99%), óxido de sílice (SBA-15) y el co-procesado de ibuprofeno-SBA-15.

El coprocesado se fabricó mediante la técnica de secado por aspersión (Spray Dry) a partir de una suspensión etanólica. Primero, el ibuprofeno se disolvió en etanol, luego se agregó el óxido de sílice (SBA-15) y se dejó reposar durante 8 horas. La mezcla se secó por aspersión (Pilotech) utilizando una boquilla de dos fluidos con un diámetro de 75 µm. Las condiciones del proceso fueron temperatura 70°C, velocidad de alimentación 0.5 L/min, flujo de extracción 1.32 L/h, presión de alimentación 3.4 Kg/cm<sup>2</sup>. La eficiencia del proceso fue del 70%. El polvo obtenido fue valorado mediante espectroscopia UV-Vis.

Este coprocesado presentó una composición de 84.56% de ibuprofeno y 15.44% de óxido de sílice (SBA-15). Es decir, 1g del co-procesado contiene 0.8456 g de ibuprofeno.

### **5.2 PRUEBAS REOLÓGICAS**

Las presentes pruebas se llevaron a cabo conforme a lo que dicta la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), edición 2021. Las muestras trabajadas para las pruebas reológicas fueron tres: fármaco (ibuprofeno), SBA-15 (sílice) y el co-procesado (sílice-ibuprofeno). Cabe a mencionar que, para pruebas reológicas, se realizó cada prueba por triplicado.

#### **5.2.1 VELOCIDAD DE FLUJO (MGA 1061) – MÉTODO 1**

Sobre el soporte sólido se colocó un embudo de acero inoxidable en el que se mantuviera lo más fijo posible a una distancia de 12.5 cm con respecto a la superficie de trabajo. Luego, se colocó un tapón dentro del embudo para bloquear el orificio (esto con la finalidad de no permitir que el polvo fluyera antes de tiempo).

Posteriormente, se añadieron 50 gramos de polvo y una vez colocada la muestra, se retiró el tapón con la finalidad de permitir que la muestra fluyera libremente, contando a la par el tiempo que tardaba el polvo para caer a la superficie.

De acuerdo con la siguiente fórmula, se calculó la velocidad de flujo (vf):

$$\text{Velocidad de flujo} = P/t$$

**Donde:**  
*P* = Peso en gramos  
*t* = Tiempo en segundos

Fórmula 1. Velocidad de flujo (FEUM, 2021).

### 5.2.2 ÁNGULO DE REPOSO

Al concluir la prueba de velocidad de flujo y al tener la muestra en la superficie formando un cono, se midió con un vernier de la marca VWR Stainless (modelo Y305206) la altura del polvo, así como el diámetro de la base del lecho.

El ángulo de reposo (AR) se calculó con la siguiente fórmula:

$$\text{Ángulo de reposo} = \tan^{-1} (2h)/D$$

**Donde:**  
*h* = Altura del lecho de los polvos  
*D* = Diámetro del lecho de los polvos

Fórmula 2. Ángulo de reposo (FEUM, 2021).

Los datos obtenidos en el ángulo de reposo se interpretaron usando como referencia la **Tabla 1**, descrita por la FEUM:

Tabla 1. Interpretación de los resultados, MGA 1061 – Ángulo de reposo (FEUM, 2021).

Interpretación de los valores de ángulo de reposo	
Ángulo de reposo	Capacidad de flujo
25° a 30°	Excelente
31° a 35°	Buena
36° a 40°	Adecuada (No necesita ayuda)
41° a 45°	Aceptable (Puede demorarse)
46° a 55°	Pobre (Es necesario someter a vibración)
56° a 65°	Muy pobre
>66°	Extremadamente pobre

### 5.2.3 DENSIDAD APARENTE (MGA 1031) – MÉTODO 1

Se añadió sin compactar la cantidad necesaria de polvo en el que abarcara los 60 mL en una probeta de vidrio graduada de 100 mL. Se pesó la probeta para reportar el resultado del volumen aparente sin asentar ( $V_o$ ).

Se calculó la densidad aparente usando la fórmula:

**Densidad aparente =  $M/V_o$  Donde:**

**$M$**  = Masa del polvo (g)

**$V_o$**  = Volumen del polvo sin asentar (mL)

Fórmula 3. Densidad aparente (FEUM, 2021).

Al concluir con el cálculo, se utilizó la probeta (incluida la muestra) para determinar el cálculo de la densidad compactada.

### 5.2.4 DENSIDAD COMPACTADA

Se utilizó la misma muestra de la prueba anteriormente mencionada, sólo fue necesario cubrir la boca de la probeta con ayuda de papel parafilm. Posteriormente, se levantó la probeta a una altura de  $10 \pm 5$  cm sobre la superficie y se impactó de manera constante (durante 250 veces sobre la misma zona de trabajo). Al concluir los impactos, se reportó el resultado del volumen final compactado ( $v_f$ ).

Se calculó la densidad compactada usando la fórmula:

**Densidad compactada =  $M/V_f$**

**Donde:**

**$M$**  = Masa del polvo (g)

**$v_f$**  = Volumen final por asentamiento (mL)

Fórmula 4. Densidad compactada (FEUM, 2021).

Finalmente, con los datos de densidad compactada, se calcularon el índice de Carr (compresibilidad) y el índice de Hausner:

$$\text{Índice de Carr} = 100 (V_0 - V_f) / V_0$$

**Donde:**

**V<sub>0</sub>** = Volumen aparente sin asentar

**V<sub>f</sub>** = Volumen final asentado

**Fórmula 5. Índice de Carr (FEUM, 2021).**

$$\text{Índice de Hausner} = V_0/V_f$$

**Donde:**

**V<sub>0</sub>** = Volumen aparente sin asentar

**V<sub>f</sub>** = Volumen final asentado

**Fórmula 6. Índice de Hausner (FEUM, 2021).**

Una vez teniendo los resultados de los índices, de acuerdo con la **Tabla 2** descrita por la FEUM se determinaron las propiedades de flujo de cada muestra que fue evaluada. Cabe agregar que el índice de Carr también es conocido como índice de compresibilidad.

**Tabla 2. Interpretación de los resultados, MGA 1031 – Densidad aparente y Densidad compactada (FEUM, 2021).**

<b>Interpretación de los valores de índice de Hausner e índice de Carr</b>		
<b>Índice de compresibilidad</b>	<b>Propiedad de flujo</b>	<b>Índice de Hausner</b>
5 a 11	Excelentes	1.00 a 1.11
12 a 17	Buenas	1.12 a 1.18
18 a 22	Aceptables	1.19 a 1.34
26 a 31	Pobres	1.35 a 1.45
35 a 38	Muy pobres	1.46 a 1.59
>38	Extremadamente malas	>1.60

### **5.3 FABRICACIÓN DE TABLETAS**

Se realizó la formulación para la fabricación de tabletas de 750 mg, con punzones planos de 13 mm y a 700 psi. Asimismo, se añadió la Polyplasdone® XL (Crospovidona NF) como excipiente adicional para favorecer la desintegración de las tabletas al estar en contacto con el agua. Todo este proceso fue llevado a cabo con el uso de la prensa hidráulica de la marca CARVER, ubicada en el laboratorio N-110 de la UAM-Xochimilco.

En la **Tabla 3** se encuentran los componentes mezclados para la fabricación de las tabletas junto a sus respectivas cantidades para realizar el lote de 20 gramos.

**Tabla 3. Formulación de las tabletas de 750 mg.**

Formulación			
Componentes de la formulación	Función principal	Porcentaje (%)	Gramos (g)
Co-procesado (sílice-ibuprofeno)	Principio activo	93.5	18.7
Estearato de magnesio	Lubricante	0.5	0.1
Crospovidona	Desintegrante	6	1.2
Total		100%	20 gramos

## 5.4 PRUEBAS REALIZADAS EN LAS TABLETAS

Al concluir el proceso de fabricación para la obtención de tabletas, se realizaron las siguientes pruebas descritas por la FEUM para su control de calidad:

### 5.4.1 ASPECTO Y DIMENSIONES

Se tomó cada una de las tabletas con la finalidad de inspeccionar minuciosamente el aspecto, de tal manera que no presentara marcas del punzón o problemas de laminado que llegaran a repercutir en las pruebas a realizar. Posteriormente, con el uso de un vernier se midió el diámetro y la altura de 10 tabletas, con esos datos se calculó la desviación estándar y el coeficiente de variación para determinar si había diferencias significativas (no mayores al 5%).

### 5.4.2 VARIACIÓN DE PESO

En la balanza analítica de la marca METTER TOLEDO (modelo AB204-S/FACT), se pesaron 20 tabletas de manera individual y con los resultados se calculó el promedio, así como la desviación estándar. En la **Tabla 4**, se muestran los límites de aceptación en la variación de peso para las tabletas. Para este trabajo se requiere que la desviación no exceda del 5%.

Tabla 4. Límites de aceptación en la variación de peso en tabletas. (FEUM, 2021).

Límites de aceptación para el lote de tabletas		
Peso de la tableta	Desviación máxima para las 18 tabletas	Desviación máxima para las 20 tabletas
< 80 mg	10%	20%
80 – 250 mg	7.5%	15%
>250 mg	5%	10%

#### 5.4.3 FRIABILIDAD (MGA 1041)

En la balanza analítica se pesaron en conjunto las tabletas para reportar el resultado del peso inicial. Posteriormente, estas fueron colocadas al interior del fragilizador de la marca TEMSA (modelo JTR-04) y una vez cerrada la tapa, se establecieron las condiciones del aparato, el cual tenía que girar sobre su propio eje a 25 rpm durante 4 minutos. Después de haber sometido las tabletas a esta prueba, se pesó en conjunto cada lote para reportar el resultado del peso inicial y peso final después de haber sido sometidas a los impactos del equipo.

El porcentaje de friabilidad fue calculado con la siguiente fórmula:

$$(P_i - P_t) / P_i * 100$$

**Donde:**

*P<sub>i</sub>* = Peso total de las unidades antes de colocarlas en el friabilizador

*P<sub>t</sub>* = Peso total de las unidades después de la prueba de friabilidad

Fórmula 7. Friabilidad - Porcentaje de pérdida del peso (FEUM, 2021).

#### 5.4.4 RESISTENCIA A LA FRACTURA (DUREZA, MGA 1051)

Se tomaron 10 tabletas al azar y cada una fue colocada en el durómetro (PHARMA ALLIANCE GROUP, PAH 01) para conocer los valores de sus durezas. Se aplicó una fuerza constante al momento de usar el durómetro para obtener resultados precisos. Después, con los resultados (expresados en KgF) se calculó el promedio, desviación estándar y el coeficiente de variación. Para esta prueba se requirió que la desviación no excediera del 2% y que el promedio de las durezas estuviese dentro de los valores de 6 a 7 KgF.

#### 5.4.5 DESINTEGRACIÓN (MGA 0261)

En el desintegrador de la marca MAYASA (modelo DTM38-2) se colocó un vaso de precipitado de 1000 mL conteniendo 500 mL de agua a  $37 \pm 2^\circ\text{C}$  de temperatura. Posterior a ello, se colocó la canastilla para depositar cada tableta en cada uno de los seis tubos y se añadieron los discos cuidadosamente en cada tubo. Durante todo el proceso se utilizó un cronómetro para registrar el tiempo necesario en el que todas las tabletas se desintegraron completamente, es decir, el momento en que la canastilla quedó libre de residuos de tabletas en cada uno de los seis tubos.

#### 5.4.6 DISOLUCIÓN (MGA 0291)

La monografía del ibuprofeno indicaba que, para la preparación del medio, se requería de hidróxido de sodio (NaOH) 0.1M, y fosfato monobásico de potasio ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) 0.1M, para obtener una solución amortiguadora de fosfatos a pH de 7.2. Con el uso del potenciómetro de la marca ROCA (modelo PHS-3CU) se verificó el pH requerido (7.2). Una vez teniendo la solución a la temperatura ( $37 \pm 2^\circ\text{C}$ ) y al pH adecuado, en la boquilla del matraz se colocó un embudo con una manguera conectada a la llave de vacío para desgasificar el medio. El tiempo aproximado para todo este proceso fue de 30 a 40 minutos. Finalmente, en cada vaso se colocaron 900 mL del medio, de manera que se mantuviera un flujo laminar para evitar la formación de burbujas.

Para realizar la prueba de disolución, se utilizó el aparato 2: eje de paletas y un disolutor HANSON RESEARCH (modelo 72RL). Se colocó una tableta en cada vaso del disolutor. Se operó el equipo a 50 rpm durante 60 minutos con temperatura de  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ , y con ayuda de jeringas se tomaron 3mL de muestras cada 20 minutos de cada vaso (con reposición del medio). Posterior a ello, las muestras se filtraron empleando acrofiltros de acetato de celulosa de  $45\mu\text{m}$  (DISMIC<sup>®</sup> 25cs) y se colocaron en tubos de ensayo para leer en el espectrofotómetro UV-Vis (VARIAN 50, Cary 50), a una longitud de onda de 223 nm. El objetivo era alcanzar una disolución del 85% del fármaco en un máximo de 60 minutos. En la **Tabla 5** se detallan los criterios específicos que debían cumplirse para el ibuprofeno.

Tabla 5. Condiciones requeridas para realizar la prueba de disolución. (FEUM, 2021).

Condiciones para la prueba de disolución	
Tipo de aparato	Aparato 2 – paletas
Cantidad de vasos	6
Revoluciones por minuto (rpm)	50 rpm
Temperatura del medio	37°C
Volumen del vaso	900 mL
Medio de disolución	Fosfatos pH 7.2
Tiempo de muestreo	20, 40 y 60 minutos
Espectroscopia	UV-Vis
Longitud de onda ( $\lambda$ )	223

Se calculó el porcentaje del principio activo disuelto usando la fórmula:

$$\% \text{ de fármaco disuelto: } Ct \times 100 / m$$

**Donde:**

**Ct** = Concentración del fármaco (mg/mL o  $\mu\text{g/mL}$ ) de la muestra en un tiempo determinado.

**m** = Cantidad total del fármaco en la forma de dosificación (mg o  $\mu\text{g}$ )

Fórmula 8. Porcentaje de fármaco disuelto.

Asimismo, en esta prueba se realizaron los perfiles de disolución para hacer una comparativa entre las tabletas del co-procesado y el medicamento de referencia de la marca Motrin® y así determinar si presentaban similitud o diferencia en la liberación del fármaco. Estos valores se calcularon con las siguientes fórmulas:

**Factor de diferencia ( $f_1$ )**

$$F_1 = \frac{\sum(R - T)}{\sum(R)} \cdot 100$$

**Donde:**

**R** = Concentración (mg) del medicamento de referencia

**T** = Concentración (mg) del medicamento de prueba

Fórmula 9. Cálculo del factor de diferencia.

Cuando  $f_1$  tiene un valor entre 0 y 15, se considera que no hay diferencias entre los perfiles de disolución, por lo tanto, la liberación del fármaco de ambas formulaciones es similar con respecto al tiempo y se consideran como intercambiables. Esto es preferentemente cuando el valor es más cercano a 0.

Por otro lado, también se hace un cálculo del  $f_2$ :

#### Factor de similitud ( $f_2$ )

$$F_2 = 50 \cdot \text{Log} \left( \frac{1}{\sqrt{1 + \frac{\sum(R - T)^2}{n}}} \cdot 100 \right)$$

**Donde:**

**R** = Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de referencia en el  $i$ -ésimo tiempo de muestreo.

**T** = Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de prueba en el  $i$ -ésimo tiempo de muestreo.

Fórmula 10. Cálculo del factor de similitud (NOM-177).

Cuando  $f_2$  tiene un valor entre 50 y 100 se considera que hay similitud entre los perfiles de disolución.

## 5.5 VALIDACIÓN DEL PROCESO DE DISOLUCIÓN

Con la finalidad de tener mayor confiabilidad en los procesos, se validó a través de los parámetros de linealidad, precisión y exactitud para determinar si se cumplían o no los criterios de aceptación requeridos.

### 5.5.1 LINEALIDAD

Para hacer la solución stock se pesaron 0.0167 g de ibuprofeno y se añadieron en un matraz de 25 mL, llevándolo al aforo con la solución de fosfatos a pH 7.2.

Posteriormente, el matraz se colocó al sonicador (COLE-PARMER, 8893) durante 40 minutos para disolver el ibuprofeno y así obtener una solución homogénea sin presencia de partículas dispersas del fármaco. Cabe a resaltar que el matraz se tapó con papel parafilm para evitar colocar la tapa del matraz.

Al concluir la sonicación, con el uso de una micropipeta con capacidad de 100-1,000  $\mu\text{L}$ , se tomaron alícuotas representadas en la **Tabla 6** para realizar la curva de calibración con las absorbancias obtenidas.

**Tabla 6. Alícuotas tomadas para la curva de calibración.**

Datos para validar linealidad	
Alícuotas tomadas ( $\mu\text{L}$ )	Concentración (mg/mL)
300	0.0201
250	0.0167
200	0.0134
150	0.01
100	0.0067

Cada alícuota fue tomada por triplicado, es decir, en total se tomaron 15 muestras, de las cuales cada una fue añadida en matraces de 10 mL, llevando al aforo todas con la solución de fosfatos. Se leyeron las 15 muestras en orden de concentración creciente en el espectrofotómetro UV-Vis a 223 nm. Se realizó una curva de calibración en Excel, donde se representó la concentración (mg/mL) en el eje de las abscisas y los valores de las absorbancias en el eje de las ordenadas.

### 5.5.2 PRECISIÓN

Se preparó la solución stock anteriormente mencionada y se tomó la alícuota de mayor, media y menor concentración en matraces de 10 mL para aforar con el medio de fosfatos, todo esto por triplicado. Por último, estas muestras se leyeron en el espectrofotómetro UV-Vis a 223 nm y con las absorbancias obtenidas se calculó la desviación estándar. Dicha metodología fue llevada a cabo en dos días diferentes y con dos analistas diferentes para determinar mediante el valor de desviación estándar si había diferencias significativas.

### 5.5.3 EXACTITUD

La metodología consistió en preparar el placebo analítico en el que la concentración debe ser equivalente a una muestra analítica por sextuplicado. Se adicionó la cantidad de analito correspondiente al 100% de la muestra y se determinó la cantidad recuperada del analito.

De manera general, se esperaron los siguientes resultados (**Tabla 7**) para concluir que la metodología de la validación fue llevada a cabo de manera que se evitara grandes desviaciones durante la experimentación, y, por lo tanto, concluir que la metodología es ideal para validar el método de cuantificación de la disolución.

**Tabla 7. Resumen de los resultados esperados para validación.**

Parámetros generales		
Parámetro evaluado	Nombre del criterio	Símbolo
Linealidad del sistema	Coeficiente de correlación	$r \geq 0.99$
	Coeficiente de determinación	$r^2 \geq 0.98$
	Coeficiente de variación	$CV \leq 1.5\%$
Precisión del sistema	Desviación estándar	$S \leq 2\%$
	Coeficiente de variación	$CV \leq 1.5\%$
Precisión del método	Coeficiente de variación	$CV \leq 3\%$
Exactitud	Porcentaje de recuperación	$\%R = 97 \text{ a } 103\%$
	Coeficiente de variación	$CV \leq 2\%$

CV = Coeficiente de variación,  $r$  = Coeficiente de correlación,  $r^2$  = Coeficiente de determinación,  $S$  = Desviación,  $\%R$  = Porcentaje de recuperación.

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.1 PRUEBAS REOLÓGICAS

Los resultados de las pruebas reológicas realizadas para el ibuprofeno (principio activo), SBA-15 (sílice) y del co-procesado (sílice e ibuprofeno) se muestran en la **Tabla 8, 9 y 10**, junto a sus respectivos promedios, así como también los valores de cada una de las repeticiones. Esto con el objetivo de demostrar a mayor detalle que los valores se mantuvieron constantes. Posteriormente, la interpretación de cada uno de los resultados se menciona también en cada apartado conforme se describen los datos de cada prueba planteada en la metodología.

#### 6.1.1 VELOCIDAD DE FLUJO (MGA 1061)

Comenzando con la prueba de velocidad de flujo, en la **Tabla 8** se encuentran el tiempo que tardó cada una de las muestras en caer del embudo hacía la superficie de trabajo.

**Tabla 8. Resultados de velocidad de flujo de las muestras de ibuprofeno, SBA-15 y del co-procesado.**

Parámetros	Ibuprofeno			SBA-15			Co-procesado		
	Repeticiones			Repeticiones			Repeticiones		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Velocidad de flujo (s)	153	126	144	7.81	6.38	6.52	6.32	5.92	5.38
Promedio (s)	141			6.90			5.87		

Haciendo el análisis conforme el orden de la tabla, el ibuprofeno mostró el valor promedio más alto (141 segundos), esto quiere decir que presentó dificultad para caer sobre la superficie, ya que gran parte de esta muestra se adhirió en el embudo de acero inoxidable y sólo una pequeña cantidad de polvo pudo fluir libremente para caer sobre la superficie de trabajo. Al ver ese comportamiento, se optó por dar ligeros golpes en el embudo para facilitar la fluidez del ibuprofeno y que así se lograra caer toda la muestra. Cabe agregar que los golpes se realizaron con el uso de una regla, de manera que no se ejerciera tanta fuerza, sólo fue constante el movimiento para obtener el tiempo más cercano a lo que se vio en la parte experimental.

En conclusión, el promedio del triplicado para el ibuprofeno es un indicativo de la mala propiedad de flujo. Esto permite comprobar de manera experimental que este polvo no fluyó de manera constante ni rápida.

Ahora bien, comentando acerca de los resultados del SBA-15 y del co-procesado, hubo una ligera diferencia de tiempo, siendo el co-procesado el de mejor flujo (5.87 segundos). Esto nos indica que el co-procesado mejoró la velocidad de flujo del ibuprofeno con la ayuda de las propiedades que posee la sílice, ya que también aportó la nula adhesión a las superficies de metal (en este caso en las paredes del embudo). Esto permite deducir que la sílice es un coadyuvante ideal para mejorar esta gran problemática que hoy en día sucede con la mayoría de los fármacos (Manzano & Vallet, 2020).

Por lo tanto, las únicas muestras que pasaron la prueba de velocidad de flujo fueron el SBA-15 y el co-procesado. Sin embargo, se requiere también ahondar del análisis de los resultados de la prueba de ángulo de reposo para finalmente llegar a la conclusión de cuál de las tres muestras presenta propiedades de flujo óptimas para el proceso de fabricación.

### 6.1.2 ÁNGULO DE REPOSO (MGA 1061)

Continuando con los resultados de la siguiente parte de este Método General de Análisis (1061), se midió el lecho del polvo de cada una de las muestras. En la **Tabla 9**, se especifica de la misma manera que en la tabla anterior, los resultados de cada repetición y el promedio de cada triplicado. Asimismo, para la interpretación de estos datos, se utilizó la **Tabla 1** para analizar la capacidad de flujo que tenía cada muestra de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).

**Tabla 9. Resultados del Ángulo de reposo de las muestras de ibuprofeno, SBA-15 y del co-procesado.**

Parámetros	Ibuprofeno			SBA-15			Co-procesado		
	Repeticiones			Repeticiones			Repeticiones		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Ángulo de reposo (°)	59.66	59.66	55.80	35.21	30.31	29.56	28.24	34.11	30.31
Promedio	56.78			31.69			30.88		

Como se comentó en el apartado del marco teórico, a mayor valor de ángulo indica alta cohesividad entre las partículas de polvo, por lo tanto, se considera de flujo pobre. Mientras que, menores valores de ángulo indican que la propiedad de flujo es buena. Si se habla a nivel químico acerca del flujo de un polvo, se refiere al movimiento de las partículas de manera constante gracias a los enlaces a las que están asociados y a los arreglos espaciales de sus átomos, así como la interacción que se va generando; dando como resultado el polimorfismo con diferentes propiedades de flujo por su tamaño de partícula. En el caso del ibuprofeno, cuenta con el promedio de ángulo más alto a diferencia de las demás muestras ( $56.78^\circ$ ). Esto se debe a que su mala propiedad de flujo influye desde la estructura cristalina de sus partículas, las cuáles cuentan con estructuras más compactas y forman enlaces intermoleculares que dificultan la fluidez. El segundo motivo se debe a las cargas superficiales que repercuten con la atracción o repulsión entre las partículas, y finalmente, el tercer motivo es la diferencia tan amplia del tamaño de partículas entre esa misma muestra (Sánchez *et al.*, 2023).

Respecto a los resultados del SBA-15 y del co-procesado, nuevamente no hubo una diferencia tan amplia ( $31.69^\circ$  y  $30.88^\circ$ ). Sin embargo, algo destacable por mencionar son sus valores de ángulo, ya que estos muestran resultados menores y esto hace referencia a que la propiedad de flujo está dentro de los rangos esperados ( $31^\circ$  a  $35^\circ$ ). En el caso del SBA-15, el promedio del ángulo de reposo fue de  $31.69^\circ$ , lo cual, conforme a lo que especifica la **Tabla 1**, su capacidad de flujo es considerada como buena. Por otro lado, el promedio del co-procesado fue de  $30.88^\circ$ , estableciendo que su capacidad de flujo es excelente. En pocas palabras, con estos resultados favorables se puede deducir que el co-procesado es ideal para añadirlo en la tableteadora o prensa hidráulica sin que haya mucha adhesión en los punzones o en la matriz.

Por añadidura, en la **Figura 15** se muestran las barras de resultados de las tres muestras, se puede apreciar que el ibuprofeno presentó un valor demasiado alto, al igual que una diferencia mayor al 20% a comparación de las otras dos muestras.

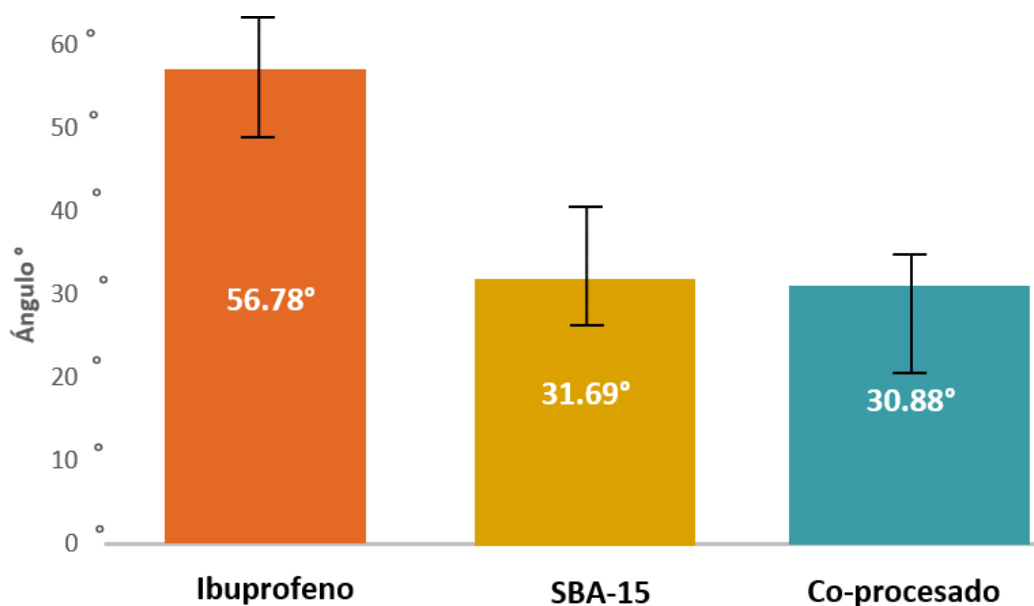


Figura 15. Representación de barras de los valores de ángulo de reposo. (n=3)

### 6.1.3 DENSIDAD APARENTE Y DENSIDAD COMPACTADA (MGA 1031)

En la **Tabla 10** y **Tabla 11** se muestran los resultados de la prueba para determinar y comprobar lo que se ha analizado en los resultados anteriores acerca de las propiedades de flujo de cada muestra. Se puede observar que en los datos de la **Tabla 10** no hay presencia de variabilidad entre sus triplicados que sean significativos, sólo con considerados como datos introductorios para esta prueba.

Tabla 10. Resultados de densidad aparente y compactada del ibuprofeno, SBA-15 y co-procesado.

Parámetros	Ibuprofeno			SBA-15			Co-procesado		
	Repeticiones			Repeticiones			Repeticiones		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Densidad aparente (g/mL)	0.55	0.55	0.55	0.50	0.50	0.50	0.55	0.55	0.55
Promedio	0.55			0.50			0.55		
Densidad compactada (g/mL)	0.68	0.68	0.68	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67
Promedio	0.68			0.67			0.67		

Los datos de índice de Carr e índice de Hausner (**Tabla 11**) fueron calculados con las **Fórmulas 5** y **6**, tomando como referencia la densidad aparente y compactada, previamente determinadas.

**Tabla 11. Resultados del índice de Carr e índice de Hausner de las muestras de ibuprofeno, SBA-15 y del co-procesado.**

Parámetros	Ibuprofeno			SBA-15			Co-procesado		
	Repeticiones			Repeticiones			Repeticiones		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Índice de Carr (%)	26.6	28	30	13.6	13	12	9	10.6	10
Promedio	28.2			12.86			9.86		
Índice de Hausner	1.36	1.38	1.42	1.15	1.14	1.14	1.09	1.11	1.11
Promedio	1.38			1.14			1.10		

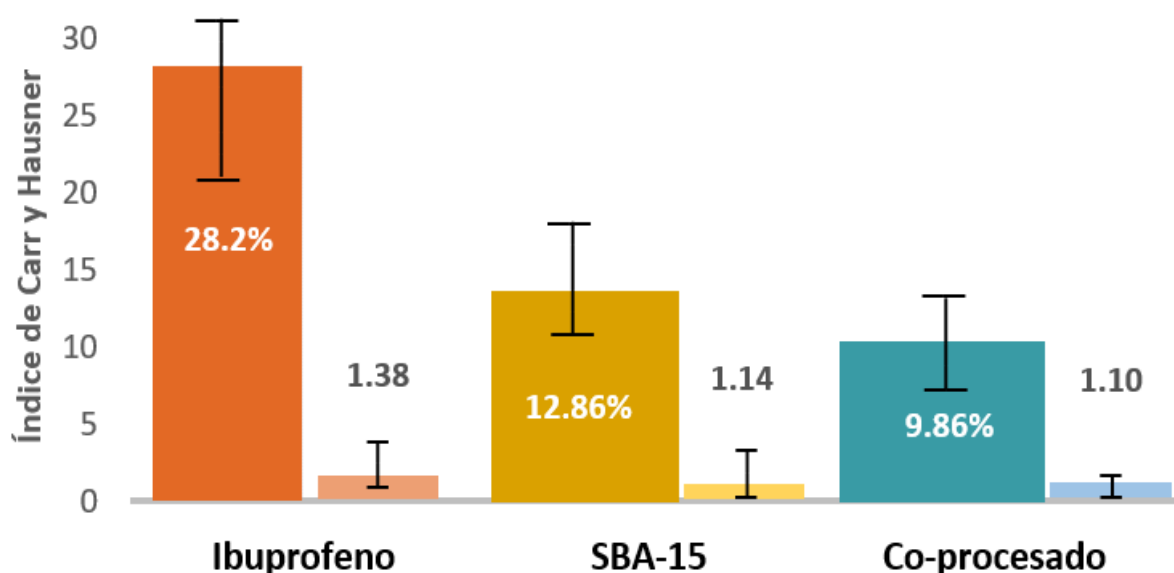
Ahondando acerca de los resultados del Índice de Carr e Índice de Hausner, se tomó como referencia la **Tabla 2** descrita por la FEUM, en el que, a modo de simplificar, en el índice de Carr se considera aceptable cuando el valor está entre 5 a 22. Valores más altos, indica que hay escasez de esta propiedad. Por otro lado, en el índice de Hausner se considera la propiedad de flujo aceptable cuando el valor está entre 1.00 a 1.34, valores que rebasen a este intervalo, indican que la propiedad de flujo es pésima y que se requiere de procesos adicionales para ser formulado.

Dicho lo anterior, comenzando con el análisis del ibuprofeno, el promedio de los triplicados para el índice de Carr (compresibilidad) dio como resultado 28.2%, esto significa que su propiedad de flujo es considerada como pobre (de acuerdo con la clasificación de la FEUM). Esto se fundamenta tomando en cuenta ahora el resultado del índice de Hausner que dio un valor de 1.38. Con esta interpretación, se puede considerar que el ibuprofeno fue el único que no cumplió ninguna de las pruebas reológicas llevadas a cabo. Por lo tanto, de carácter obligatorio se recomienda que se utilicen ciertas técnicas útiles para llevar a cabo su fabricación en formas farmacéuticas sólidas.

En cuanto al resultado del índice de Carr para la sílice, se obtuvo como promedio 12.86% y el cálculo del índice de Hausner dio 1.14, esto quiere decir que la propiedad de flujo es buena. Con esto se puede mencionar que el uso de la sílice sería una alternativa prometedora para futuras investigaciones, ya que favorece las propiedades hacía aquellos fármacos con ausencia de fluidez.

Nuevamente, la muestra que destacó por sus resultados tan favorables es el co-procesado, dando un índice de Carr de 9.86% y un índice de Hausner de 1.10, los cuales son indicativos de que las propiedades de flujo son excelentes. Por ello, con mayor certeza se puede dar pauta al proceso de fabricación de tabletas.

En conclusión, las pruebas reológicas se podrían considerar como el primer paso para adecuarnos a las necesidades que el principio activo requiera, ya que inclusive hay otra serie de variables que deben ser tomadas en cuenta para así evitar altos costos de producción, y algo mucho más importante es no comprometer la salud del paciente en darle algún medicamento que no ha sido estudiado a través de este tipo de pruebas que deben seguirse durante todas las etapas de su desarrollo. En la **Figura 16** se muestra la representación de los promedios de las tres muestras. Los colores tenues indican los valores de índice de Hausner y los colores intensos representan los índices de Carr.



**Figura 16.** Representación de barras de los valores de índice de Carr e índice de Hausner. (n=3)

## 6.2 PRUEBAS REALIZADAS EN LAS TABLETAS

Como se indicó en el apartado de metodología, el co-procesado se comprimió en la prensa hidráulica (Carver®) para obtener tabletas de sílice-ibuprofeno. Estas tabletas se realizaron a 600 psi con punzones planos de 13 mm de diámetro y a partir de esta fabricación se reportaron los resultados. Cabe agregar que los datos de las siguientes tablas se reportaron exclusivamente los datos estadísticos para determinar si cumplen la prueba. En el apartado de **ANEXO** se muestran las tablas que incluyen los datos crudos.

### 6.2.1 ASPECTO Y DIMENSIONES

El aspecto de cada una de las tabletas cumplió con lo requerido, ya que ninguna presentó marcas del punzón o problemas de laminado. La apariencia de las tabletas era lisa, ligeramente brillante y no se fracturaba.

Por otro lado, los datos estadísticos del promedio, desviación estándar y coeficiente de variación se encuentran en la **Tabla 12** junto al parámetro requerido para el cumplimiento de la prueba. Respecto a los datos crudos de la altura (h) y el diámetro ( $\phi$ ) de las 10 tabletas se encuentran en **Anexo 1**.

**Tabla 12. Datos estadísticos de la altura (h) y el diámetro ( $\phi$ ) de las tabletas (n=10).**

Datos estadísticos de la altura y diámetro				
	Promedio	DE	CV %	Criterio de aceptación
Altura mm (n=10)	5.51	5.1	0.94%	CV < 5 %
Diámetro mm (n=10)	13.20	2.9	0.22	
Cumple / No cumple	Cumple			

La variación observada en cuanto a la altura y el diámetro de las tabletas se encontró dentro de los valores establecidos por la FEUM. Esto fue comprobable con el coeficiente de variación, ya que no excedió el valor al 5%, por lo tanto, esto es un indicativo de que la pérdida de polvo al momento de haber fabricado las tabletas fue baja y que el pesado de cada tableta fue de manera constante, es decir, se realizó de manera que no presentara alguna desviación.

Con base en los resultados, las tabletas se fabricaron de manera óptima, de manera que fueran visualmente aceptables sin presentar problemas de rigidez, laminado o con diferentes valores de altura y diámetro. Se puede hacer nuevamente énfasis que el co- procesado mejoró las propiedades de flujo, permitiendo someter el polvo a la matriz y a los punzones de la prensa hidráulica para obtener tabletas que no presentaran diferentes diámetros por la pérdida de muestra.

### 6.2.2 VARIACIÓN DE PESO

En la **Tabla 13** se muestran los resultados estadísticos del peso de las 20 tabletas. Los datos crudos se encuentran descritos en **Anexo 2**. Ahora bien, respecto al criterio de aceptación para esta prueba, se considera aceptable una desviación máxima hasta el 5%, esto se especifica en la **Tabla 4** para tabletas con pesos mayores a 250 mg.

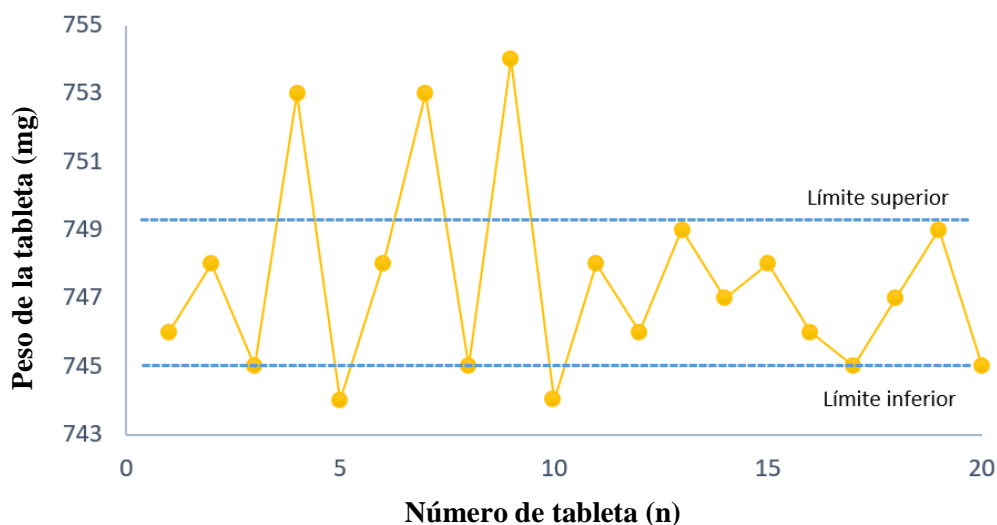
**Tabla 13. Datos estadísticos del peso (mg) de las tabletas (n=20).**

Datos estadísticos del peso de las tabletas				
Peso mg (n=20)	Promedio	DE	% CV	Criterio de aceptación
	747.5	2.94	0.39%	Desviación < 5%
Cumple / No cumple	Cumple			

Comenzando con el análisis, los pesos de las 20 tabletas no presentaron valores altos de desviación estándar (2.94) y tampoco en el coeficiente de variación (0.39%). Con esta información se concluye que no hay desviaciones relevantes en las tabletas respecto al peso. Asimismo, relacionando los resultados del apartado anterior, se puede mencionar que hay mayor certeza de que la uniformidad del lote fabricado se mantendrá constante en las siguientes pruebas.

Con el objetivo de representar los datos del peso de las tabletas, en la **Gráfica 1** se encuentra el límite inferior y el límite superior, esto con la finalidad de saber qué tabletas tuvieron pesos mayores o menores a los 750 mg. Esto es útil observar, ya que los valores que excedan de los 750 mg podrían repercutir en dosis elevadas para el paciente y, en dado caso de que la administración de dicho medicamento sea muy recurrente, puede provocar daños gástricos en el mejor de los casos.

Por otro lado, aquellos valores de peso que sean menores pueden repercutir en el nulo o poco efecto terapéutico. Son algunas de las razones por la que dicha prueba debe realizarse con el objetivo de cumplir los estándares establecidos por las autoridades sanitarias para determinar qué mejoras pueden desarrollarse durante la fabricación y que a la par no repercuta en tener grandes pérdidas de la mezcla que se planea tabletear. Por ello, siempre se buscan tamaños de partícula menor para mejorar las propiedades de flujo y optimizar el proceso de fabricación cuando se requiere trabajar con formas farmacéuticas sólidas.



Gráfica 1. Representación de los valores del peso de las tabletas (n=20).

### 6.2.3 FRIABILIDAD (MGA 1041)

La siguiente prueba permitió conocer la resistencia que oponen las tabletas de fracturarse ante impactos, tales como: golpes o caídas. Estos son accidentes que rutinariamente ocurren al momento de ya estar en manos del individuo que consume el medicamento, por ende, se requiere que las tabletas sean lo suficientemente resistentes para no fracturarse fácilmente. Por tal motivo, el objetivo de esta prueba es determinar si la fabricación de las tabletas a una presión de 600 psi es un valor aceptable para someter a las tabletas ante impactos sin perder gran cantidad del peso.

En la **Tabla 14** se reportaron los valores del peso inicial, y posteriormente, el peso final de las tabletas. Esto fue del antes y después de haberlas sometido al fragilizador durante 4 minutos a 25 rpm. Una vez teniendo los valores, se calculó el porcentaje de pérdida de peso con la **Fórmula 7** para determinar si la friabilidad no excedía del 1%.

**Tabla 14. Resultado del porcentaje (%) de friabilidad.**

Resultados de la prueba de friabilidad		
Pesos de las tabletas	Porcentaje de pérdida (%)	Cumple / No cumple
<b>Peso inicial (g)</b>	0.70 %	Cumple
3.7384		
<b>Peso final (g)</b>		
3.7119		

El porcentaje de pérdida fue del 0.70 %, esto quiere decir que las tabletas no presentaron pérdidas mayores al 1%. Respecto a la inspección visual, no hubo presencia de núcleos fracturados por los impactos a los que fueron sometidas las tabletas durante 4 cuatro minutos. Presentaron el aspecto liso que se había visto desde la primera inspección visual, por ende, se cumple la prueba de friabilidad al presentar un porcentaje confiable para dar pauta a las siguientes pruebas.

#### 6.2.4 RESISTENCIA A LA FRACTURA (MGA 1051)

Esta es otra de las pruebas que permitió determinar la resistencia de la tableta ante caídas o golpes sin presentar alteraciones físicas. En la **Tabla 15** se encuentran los resultados estadísticos y en el **Anexo 3** se muestran los valores de dureza (expresados en KgF) de las 10 tabletas estudiadas para esta prueba.

**Tabla 15. Datos estadísticos de la dureza (KgF) de las tabletas (n=10).**

Datos estadísticos de la dureza de las tabletas				
Dureza KgF (n=10)	Promedio	DE	% CV	Criterio de aceptación
	6.91	2.51	3.63%	6-7
<b>Cumple / No cumple</b>	Cumple			

Como primer parámetro a tomar en cuenta para esta prueba, son valores de dureza dentro del rango de 6 a 7 kgF.

Estos valores resultan ser idóneos para esta formulación, ya que, de haber buscado valores más altos, la formulación estaría encaminada con otros objetivos, tales como someter los lotes a un recubrimiento. Por consiguiente, al tener un promedio de 6.91 KgF se considera que la dureza es lo suficientemente adecuada para garantizar que la tableta no sufrirá problemas de abrasión y desgaste ante cualquier impacto físico.

Abarcando de manera más particular, los datos de desviación (2.51) y coeficiente de variación (3.63%) se encuentran dentro del parámetro de cumplimiento. Esto permitió comprobar que la formulación se trabajó con la presión requerida en la prensa hidráulica y que logró cumplir ambas pruebas en las que se requiere conocer la resistencia de sus núcleos.

#### **6.2.5 DESINTEGRACIÓN (MGA 0261)**

Los resultados de esta prueba se encuentran representados en la **Tabla 16**. Cabe agregar que el tiempo de cada uno fue reportado cuando las partículas pequeñas de la tableta fueron capaces de pasar a través de la malla. Asimismo, en este apartado se hace alusión a la función que tuvo la crospovidona en las formulaciones.

La crospovidona es un polímero derivado de la polivinilpirrolidona (PVP) ampliamente utilizado en la industria farmacéutica por su función como superdesintegrante, es decir, facilita la rápida disgregación del medicamento (en este caso la tableta) para liberar el principio activo. Esta desintegración es rápida gracias a la propiedad que tiene la crospovidona de absorber el agua hasta llegar a la etapa de hinchamiento, lo que provoca la ruptura de la forma farmacéutica para tener una liberación inmediata del principio activo (Hosey & González, 2017). Respecto a sus propiedades, este superdesintegrante se presenta como un polvo blanco, tiene una estructura porosa, cuenta con una gran área superficial que favorece a su capacidad de hinchamiento, es higroscópica y su pH ronda entre los valores de 5 a 7 (PubChem, 2023). Asimismo, no presenta incompatibilidades con la mayoría de los principios activos y es estable a temperaturas menores de los 70°C (Hosey & González, 2017).

Tabla 16. Resultado del tiempo de desintegración de las tabletas (n=3).

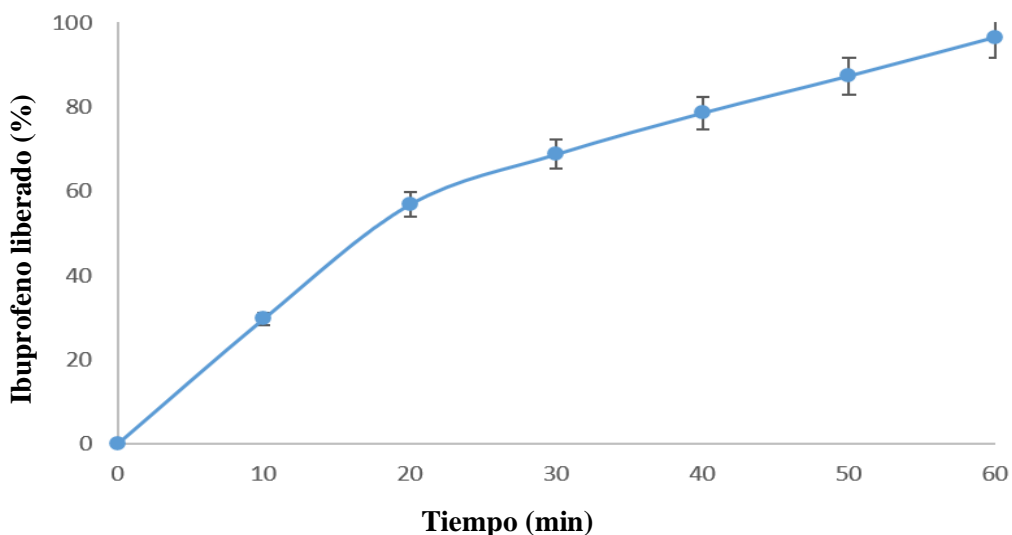
Datos de la desintegración de las tabletas				
Tiempo de desintegración	Tableta 1	Tableta 2	Tableta 3	Criterio de aceptación
	10 minutos con 34 segundos	9 minutos con 27 segundos	10 minutos con 17 segundos	< 15 minutos
Cumple/ No cumple	Cumple			

El tiempo que cada tableta tardó en desintegrarse fue menor a los 15 minutos, por consiguiente, se hace énfasis en la importancia del uso de los excipientes que funcionan como desintegrantes. Estos son necesarios en cualquier formulación, debido a que mejoran la liberación del principio activo de la forma farmacéutica cuando se requiere que la liberación sea rápida para provocar un efecto terapéutico temprano. Sin embargo, también influyen otros factores que están relacionados con la edad y salud del paciente.

Además, se hace énfasis de que esta prueba sólo permite dar resultados cualitativos, es decir, no brindan información que permita profundizar la cantidad de fármaco disuelto o la cinética de su liberación para hacer una comparación con la liberación de otro medicamento que ya esté a la venta. A causa de esto, la siguiente prueba es la que permite conocer el porcentaje de liberación del fármaco en condiciones más estandarizadas de temperatura, pH, agitación, entre otros factores. Se considera fundamental llevarla a cabo para evaluar el comportamiento del fármaco al momento de ser liberado de la forma farmacéutica en la que se encuentra.

### 6.2.6 DISOLUCIÓN (MGA 0291)

En la prueba de la disolución (**Gráfica 2**) se muestran los datos del porcentaje de fármaco liberado durante los 60 minutos en los que se sometió a prueba para las tabletas del co-procesado de sílice-ibuprofeno. Cabe mencionar que estos datos pasaron por una serie de procesos, tal como la filtración para ser leídos a 223 nm en el espectrofotómetro UV-Vis, así como también se hizo la reposición del medio en cada muestra tomada para tener mayor control de la cantidad que se tomaba en cada vaso del disolutor.

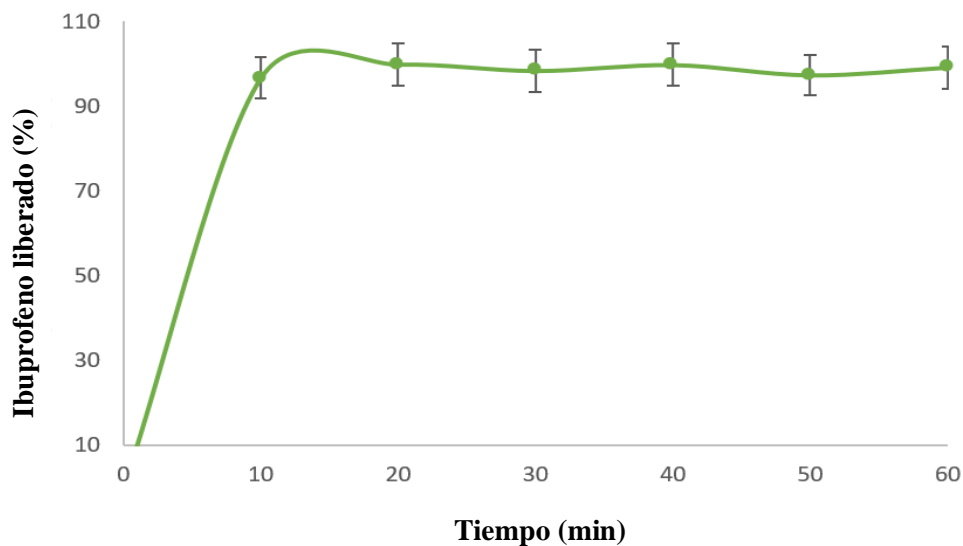


**Gráfica 2. Porcentaje de liberación del ibuprofeno (co-procesado) a los 60 minutos.**

En el gráfico de disolución, se demuestra que la liberación del fármaco fue del 96.5% a los 60 minutos, por lo tanto, el porcentaje que se añadió de crospovidona en la formulación (6%) fue un valor adecuado para tener una liberación que se encontrara dentro del tiempo establecido, ya que también fue constante conforme iba pasando el tiempo. Con este valor se permitió incluir en el estudio un medicamento de referencia para saber el porcentaje de liberación.

Para fines de este trabajo se realizó el mismo estudio de disolución *in vitro* para el Motrin® de 600 mg, este medicamento se tomó como referencia para compararlo con las tabletas del co-procesado. El objetivo de este estudio permitió determinar si ambos presentaban similitudes en la liberación del ibuprofeno o si hay diferencias que deben de ser trabajadas para futuras investigaciones (en el caso de las tabletas de sílice-ibuprofeno), ya que se ha mencionado en apartados anteriores que las tabletas del co-procesado han dado resultados satisfactorios en dureza, desintegración y friabilidad, pero otro de los parámetros relevantes es conocer su perfil de disolución, ya que ayuda a darnos una idea de cómo es su comportamiento al estar en condiciones estandarizadas.

En la **Gráfica 3** se muestran los resultados de liberación del fármaco del medicamento de referencia (Motrin®).

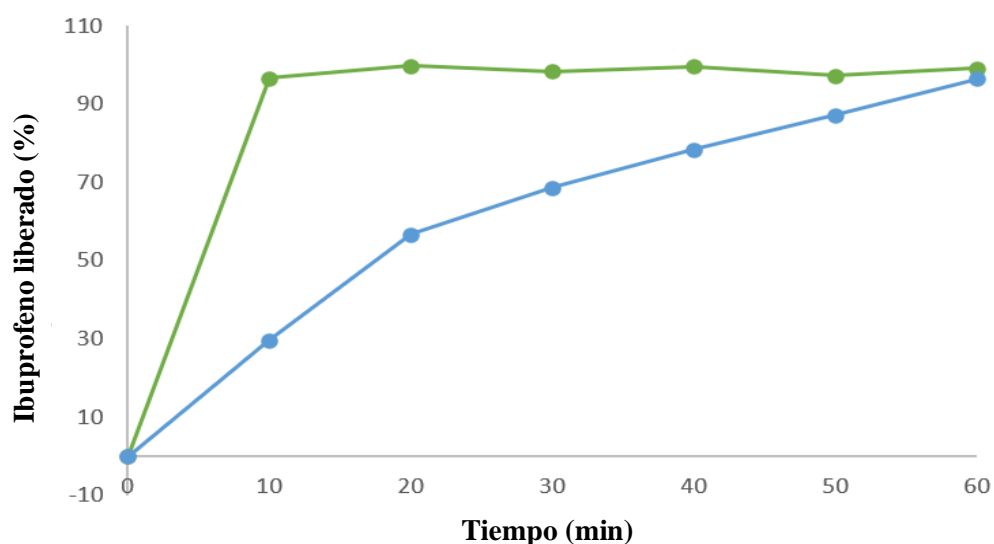


**Gráfica 3. Porcentaje de liberación del ibuprofeno (Motrin®) a los 60 minutos.**

La liberación de ibuprofeno en el medicamento de referencia tuvo un valor tan significativo desde los primeros 10 minutos (liberación del 96.63%), por ende, el tiempo que tardó fue menor para liberar gran parte del fármaco. Este porcentaje resulta idóneo cuando se trata de analgésicos como es el caso del ibuprofeno, ya que se busca un efecto terapéutico rápido al momento de administrarlo. Sin embargo, cabe hacer énfasis en que esta prueba es considerada como una primera etapa para dar comienzo a realizar estudios de disolución *in vivo* para determinar qué parámetros farmacocinéticos se ven favorecidos.

En la **Gráfica 4** se muestra el perfil de disolución para ambas formulaciones del co-procesado y del medicamento de referencia (Motrin®). En esta gráfica se logra observar con mayor detalle el comportamiento que cada uno tuvo conforme el tiempo, ya que en el caso de la gráfica verde (medicamento de referencia) se logra ver que su liberación no fue constante, es decir, del minuto 20 al minuto 30 hubo ligera desviación en la cantidad de fármaco disuelto. Esto puede deberse a que la concentración llega a ser elevada a tal grado de que el espectrofotómetro llega a ser menos preciso con las lecturas de las muestras.

En las tabletas del co-procesado hubo una liberación lenta en comparación con las tabletas del Motrin® esto en parte puede favorecer a una absorción más gradual y sostenida del fármaco, lo que puede mantener niveles terapéuticos en el cuerpo durante un periodo de tiempo más prolongado. Esto puede ser de gran utilidad cuando se requiere una concentración constante del principio activo para ser efectivo sin llegar a presentar efectos secundarios y adversos para las personas que lo consuman frecuentemente.



**Gráfica 4. Perfil de disolución de ambas formulaciones.**

Respecto al cálculo del factor de similitud ( $f_2$ ) y el factor de diferencia ( $f_1$ ), en la **Tabla 17** se muestra el resultado calculado. Esto permitió determinar si la liberación es similar con respecto al medicamento de referencia. Cabe agregar que para  $f_2$  se esperan valores que estén dentro del rango de 50 a 100 para considerar que hay similitud en ambos perfiles y para  $f_1$  se requieren valores de 0 a 15 para concluir que no hay diferencias.

**Tabla 17. Resultado del factor de similitud ( $f_2$ ).**

Factor de similitud ( $f_2$ ) y factor de diferencia ( $f_1$ )		
Valor $f_2$	Valor $f_1$	Cumple / No cumple
23.8	29.3	No cumple la similitud en los perfiles de liberación

El resultado es 23.8 y 29.3, esto quiere decir que hay diferencia entre los perfiles de disolución de las tabletas del co-procesado y el medicamento de referencia. Esto se debe a que la liberación del fármaco (en el caso del Motrin®) ocurrió al momento de haber comenzado la prueba de disolución, logrando alcanzar la liberación del 85% de ibuprofeno en menos de 10 minutos, mientras que para la formulación del co-procesado requirió más de 40 minutos para alcanzar un porcentaje mayor al 80%. Con esta información se llega a la conclusión de que la formulación del co-procesado cumple con la prueba de disolución, pero no presenta una liberación similar con el medicamento de referencia.

### 6.3 VALIDACIÓN DEL MÉTODO

En la **Tabla 18** se encuentran los resultados generales de la validación para la cuantificación del ibuprofeno en el medio de disolución. Esto con la finalidad de comprender el por qué el cumplimiento de los parámetros de linealidad, precisión y exactitud. Cabe agregar que estos valores son los promedios de cada uno de los resultados que se realizaron durante la parte experimental. Posterior a ello, se muestra con mayor detalle los datos en sus respectivos apartados con el objetivo de entender estos valores.

**Tabla 18. Resumen de los resultados para el parámetro de linealidad, precisión y exactitud.**

Validación				
Parámetro evaluado	Promedio	Criterio de aceptación	Cumple / No cumple	Explicación
Linealidad del sistema	$r^2 = 0.9998$ $r = 0.999$ $CV = 0.928$	$r^2 \geq 0.98$ $r \geq 0.99$ $CV \leq 1.5$	Cumple	El resultado estadístico está dentro de los valores que se requieren para considerar que el parámetro evaluado se ha cumplido acorde a lo establecido
Precisión intermedia	$CV = 0.779$	$CV \leq 1.5$	Cumple	
Precisión intermedia	-Analista 1 con $CV = 0.51$ -Analista 2 con $CV = 0.59$	$CV$ de ambos analistas $\leq 3$	Cumple	
Exactitud y repetibilidad	- $CV$ del % de recobro = 1.34 - Media del % de recobro = 97.49	$CV$ del % de recobro $\leq 3$ Media del % de recobro entre 97 a 103%	Cumple	

$CV$  = Coeficiente de variación,  $r$  = Coeficiente de correlación,  $r^2$  = Coeficiente de determinación.

### 6.3.1 LINEALIDAD

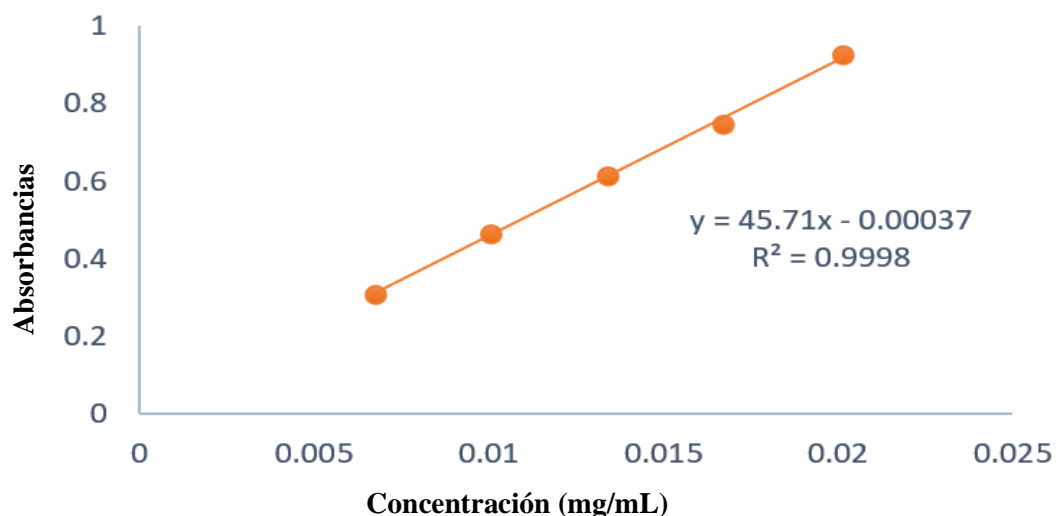
Comenzando con los resultados de validación, en la **Tabla 19** se encuentran los datos de absorbancia correspondientes a la curva de calibración para validar el parámetro de linealidad. Mencionando brevemente la metodología, las alícuotas se leyeron en el espectrofotómetro UV-Vis a una longitud de onda de 223 nm. Posteriormente, se calculó el promedio de las absorbancias para conocer los datos de desviación estándar y del coeficiente de variación, ya que son parámetros que permiten comprobar que la linealidad fue llevada a cabo dentro de los límites establecidos. Los datos de las absorbancias se encuentran en el apartado de **Anexo 4**.

**Tabla 19. Datos de las absorbancias de cada una de las curvas de calibración.**

Linealidad					
Concentración (mg/mL)	Parámetros			Datos generales	
	Promedio	DE	% CV	Pendiente	r <sup>2</sup>
0.0201	0.92	0.007	0.81	45.71	0.99
0.0167	0.74	0.007	1.01		
0.0134	0.61	0.006	1.09		
0.01	0.46	0.002	0.63		
0.0067	0.30	0.003	1.10		
<b>Cumple/ No cumple</b>	<b>Cumple</b>				

Haciendo el análisis de la presente tabla, cada una de las absorbancias dio como resultado un coeficiente de determinación de 0.99, este es un primer parámetro importante para cumplir en la validación de linealidad, ya que este dato indica la proporcionalidad que hay entre la variable del eje de las ordenadas (absorbancias) con los datos del eje de las abscisas (concentración mg/mL).

El promedio de las absorbancias de cada concentración se utilizó para realizar la curva de calibración (**Gráfica 5**), se puede observar que sigue una tendencia lineal. Esto es indicativo de tener una relación entre la concentración del analito con las absorbancias.



**Gráfica 5. Curva de calibración para validar el parámetro de linealidad.**

Con los resultados mostrados anteriormente, se puede llegar a la conclusión de que el parámetro de linealidad se cumplió. En la **Tabla 20** se demuestran los demás parámetros estadísticos junto a sus respectivos valores relevantes para validación. Estos resultados están relacionados con la curva de calibración, ya que cada uno brinda información indispensable, por ejemplo: la dispersión de los datos respecto a la curva y rango de valores probables. También ayudan a determinar la relación entre las variables del eje de las ordenadas y las abscisas, identifican la tendencia que hay entre los datos. En conclusión, estos parámetros permiten comprender la curva de calibración para tener mayor confiabilidad en que la linealidad se cumplió para este estudio.

**Tabla 20. Datos adicionales para validar linealidad.**

Parámetros de linealidad		
Parámetro	Abreviatura	Valor
Pendiente	b	45.71
Intersección	b0	0.558
Desviación estándar de residuos	S <sub>x/y</sub>	0.207
Desviación estándar de la intersección	S <sub>b0</sub>	0.258
Valor de t	t	1.16
Intervalo de confianza intersección	IC(β <sub>0</sub> )+	1.116
Intervalo de confianza intersección	IC(β <sub>0</sub> -)	-2.203
DS pendiente	S <sub>b1</sub>	4.82
Intervalo confianza pendiente	IC(β <sub>1</sub> )+	12.49
Intervalo confianza pendiente	IC(β <sub>1</sub> -)	-13.38
<b>Cumple / No cumple</b>	<b>Cumple</b>	

### 6.3.2 PRECISIÓN

En este apartado se evaluó el coeficiente de variación para determinar la precisión intermedia y la repetibilidad. En la **Tabla 21** se encuentran representados los datos que se obtuvieron al analizar la concentración alta (0.0201 mg/mL), media (0.0134 mg/mL) y baja (0.067 mg/mL) de la solución stock de ibuprofeno. Cada lectura realizada en el espectrofotómetro se realizó por triplicado para obtener los resultados estadísticos necesarios.

**Tabla 21. Resultados estadísticos de repetibilidad.**

Repetibilidad						
Concentración (mg/mL)	Absorbancias			Datos generales		
	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Promedio	DE	CV %
0.0201 (Concentración alta)	0.9099	0.9321	0.9289	0.9236	0.009	1.06 %
0.0134 (Concentración media)	0.6398	0.6378	0.6478	0.6418	0.004	0.673 %
0.067 (Concentración baja)	0.3348	0.3323	0.3294	0.3321	0.002	0.664 %
<b>Cumple / No cumple</b>				<b>Cumple</b>		

El análisis de repetibilidad muestra que los resultados del coeficiente de variación se encuentran dentro del rango aceptable ( $CV \leq 1.5\%$ ) para todas las concentraciones. Aunque las absorbancias de la concentración alta (0.0201 mg/mL) presentan la mayor diferencia entre ellas; el coeficiente de variación sigue siendo menor al valor que se especifica. Las demás concentraciones exhiben resultados muy similares, con  $CV < 1\%$ . Por lo tanto, se considera que el parámetro de repetibilidad cumple con los criterios de precisión.

Para llevar a cabo la precisión intermedia, se realizó un estudio colaborativo con otro analista. Durante dos días, ambos analistas aplicaron la misma metodología, en el mismo laboratorio y con el mismo equipo (espectrofotómetro UV-Vis) pero en días diferentes. El criterio de aceptación establecido fue un coeficiente de variación menor o igual al 3% para ambos analistas. En caso de no cumplir con el criterio, el parámetro de precisión no se puede reportar como concluido.

En la **Tabla 22** están las absorbancias obtenidas en el espectrofotómetro UV-Vis por ambos analistas, así como los promedios para calcular el porcentaje del coeficiente de variación y de esa manera poder determinar si el parámetro de precisión se siguió acorde a lo que se estableció en la **Tabla 7**.

De la misma manera a lo que se comentó en el parámetro de repetibilidad, hay coeficientes de variación que tienen un valor mayor y esto también influye en la experiencia que cada analista tiene; sin embargo, la precisión intermedia permite ampliar más la posibilidad de saber si el método es acertado a lo que se busca y permite conocer si el método es reproducible para llegar a validar en otro laboratorio.

**Tabla 22. Resultados de precisión intermedia.**

Precisión intermedia						
Analista 1						
Concentración (mg/mL)	Parámetros					
	Promedio		DE		% CV	
	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2
0.0201 (Concentración alta)	0.931	0.906	0.005	0.004	0.58%	0.49%
0.0134 (Concentración media)	0.646	0.620	0.002	0.002	0.37%	0.35%
0.067 (Concentración baja)	0.330	0.321	0.001	0.004	0.39%	0.98%
Analista 2						
Concentración (mg/mL)	Parámetros					
	Promedio		DE		% CV	
	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2
0.0201 (Concentración alta)	0.929	0.928	0.004	0.001	0.47%	0.21%
0.0134 (Concentración media)	0.616	0.613	0.003	0.004	0.48%	0.67%
0.067 (Concentración baja)	0.310	0.327	0.001	0.003	0.50%	1.25%
<b>Cumple / No cumple</b>	<b>Cumple</b>					

Ahondando acerca de los resultados de este apartado, se mantuvo un valor de desviación que se encuentra dentro de los criterios establecidos por la Guía de Validación de Métodos Analíticos.

Con estos resultados, indica que puede llevarse a cabo esta misma metodología en otro laboratorio y con otros analistas, esperando resultados confiables, así como la seguridad de que los valores estén dentro de los parámetros que se solicitan para validación.

### 6.3.3 EXACTITUD

En la **Tabla 23** se muestran los resultados del porcentaje de recobro para validar el parámetro de exactitud a través de la cantidad adicionada y la cantidad recuperada del analito (expresados en miligramos). Los resultados representados se encuentran dentro del criterio de aceptación (97 al 103 %), como primer punto se puede deducir que este parámetro también cumple al tener resultados precisos. Con el objetivo de tener más datos de esta parte experimental, se calculó el promedio, desviación estándar y el coeficiente de variación del porcentaje de recobro de cada una de las muestras.

**Tabla 23. Resultados de exactitud para la validación del método.**

Exactitud					
Cantidad adicionada (mg)	Cantidad recuperada (mg)	% Recobro	Datos generales		
			Promedio	DE	% CV
17.6	17.3	98.29	97.49	1.30	1.34
17.6	17.2	97.72			
17.6	16.8	95.45			
17.6	17.4	98.86			
17.6	17.1	97.15			
<b>Cumple/No cumple</b>	<b>Cumple</b>				

Analizando los resultados, se puede mencionar que se cumplió con el parámetro de exactitud, ya que el coeficiente de variación no excedió del 3% y el porcentaje de recobro se encuentra dentro de los rangos establecidos (97-103%). En conclusión, todos los parámetros que se realizaron para validar el método de cuantificación de la disolución se cumplieron, confirmando la eficacia del método en la práctica experimental y generando confiabilidad de que el método es reproducible para validar el ibuprofeno. Lo destacable por mencionar para futuras investigaciones es someter la solución stock a sonicación durante 30 a 40 minutos para tener resultados favorables.

## 7. METAS ALCANZADAS

Las metas alcanzadas en este trabajo se ajustaron fielmente a los objetivos planteados, lo que demuestra la efectividad en la planificación y ejecución del proyecto.

- ✓ Los resultados de las pruebas reológicas fueron ideales para caracterizar el ibuprofeno, SBA-15 y el co-procesado de sílice-ibuprofeno, ya que se obtuvieron resultados coherentes y esperados para cada muestra. Esto permitió demostrar de manera efectiva que el uso de un co-procesado es una alternativa viable para mejorar significativamente la propiedad de flujo en fármacos.

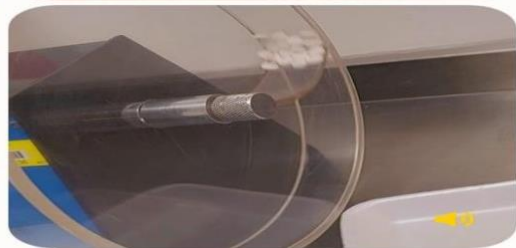


- ✓ Las tabletas del co-procesado se lograron fabricar en el laboratorio N-110 de la UAM Xochimilco, satisfaciendo los resultados esperados para cada prueba realizada. Asimismo, la nula adherencia del co-procesado en los punzones y matriz de la prensa hidráulica permitió que no se presentaran pérdidas significativas del lote.



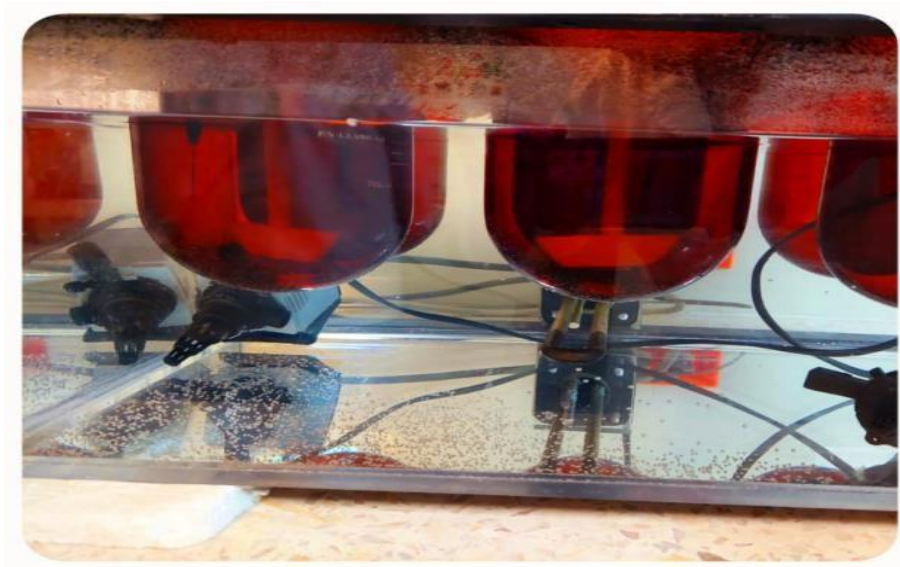


- ✓ Durante las pruebas, se lograron los resultados deseados para variación de peso ( $DE \leq 5$ ), friabilidad (% de pérdida  $< 1\%$ ), desintegración ( $< 15$  minutos) y resistencia a la fractura (6 a 7 KgF), con una mínima variación porcentual. Esto confirma que se agregó el porcentaje adecuado de crospovidona, ya que no afectó negativamente la dureza ni la desintegración de las tabletas, lo que sugiere una formulación adecuada.



- ✓ La prueba de disolución demostró una liberación eficiente del principio activo, superando el 85% de liberación para la formulación del co-procesado y del medicamento de referencia (Motrin®).

Por tal razón, la formulación del co-procesado sería prometedora para seguir profundizando su potencialidad en distintas pruebas para llegar a ser fabricado a escala industrial. Sólo se requeriría indagar más propuestas para agregar un excipiente adicional en el co-procesado y que la compresibilidad se vea mejorada.



- ✓ En la validación se alcanzaron resultados óptimos que van acorde a los criterios de aceptación para los parámetros de linealidad ( $r \geq 0.99$ ,  $R^2 \geq 0.98$ ,  $CV \leq 1.5\%$ ) precisión del sistema ( $CV \leq 1.5\%$ ), precisión intermedia ( $CV \leq 3\%$ ) y exactitud ( $\%R = 97$  a  $103\%$ ,  $CV \leq 3\%$ ). De tal manera que el método puede ser reproducible.



## 8. CONCLUSIONES

El co-procesado de sílice-ibuprofeno propuesto para la fabricación de tabletas por compresión directa, ofrece ventajas significativas lo que, lo convierte en una técnica prometedora para futuras investigaciones en el campo de la tecnología farmacéutica. En este sentido, se realizó una revisión bibliográfica para evaluar la viabilidad y eficacia del co-procesado, encontrando artículos que respaldan su potencial para optimizar el proceso de producción.

El estudio de Trisopon *et al.* (2020) demostró que el co-procesado de almidón de arroz y óxido de sílice mediante secado por aspersion induce mejoras significativas en la morfología de las partículas, lo que se traduce en propiedades de flujo óptimas. Los valores de ángulo de reposo, que oscilaron entre 28 y 30.2 corroboran esta afirmación, clasificándose como excelentes en términos de capacidad de flujo. Además, el co-procesado favoreció la compresibilidad, reduciendo la cristalinidad y generando aglomerados esféricos con mejor fluidez. Finalmente, la adición de óxido de sílice incrementó la porosidad del polvo y moduló el tiempo de desintegración, lo que sugiere su potencial como excipiente en la formulación de comprimidos.

Otro estudio de Apeji *et al.* (2020) destacó la eficacia de la sílice como excipiente para la carga de fármacos a altas concentraciones. En este contexto, el objetivo del presente trabajo fue optimizar la funcionalidad del almidón de tapioca (TS) para la compresión directa mediante coprocesamiento con gelatina (GEL) y dióxido de silicio coloidal (CSD). Los resultados mostraron que la composición optimizada del co-procesado (90% TS, 7.5% GEL y 2.5% CSD) mejoró significativamente la fluidez y compresibilidad del material en comparación con la sílice. Los comprimidos preparados con esta composición exhibieron excelentes propiedades de flujo, compresibilidad y estabilidad, con un índice de Carr de 20, friabilidad inferior al 1%. Además, los tiempos de desintegración fueron rápidos, oscilando entre 27 y 49 segundos. Estos hallazgos subrayan la importancia de desarrollar procesos innovadores para mejorar la estabilidad y biodisponibilidad de los fármacos, como el ibuprofeno, destacando el potencial de la tecnología para avanzar en la mejora de la salud humana.

## 9. PROPUESTAS DE MEJORA

Para escalar el proceso de co-procesado con sílice a nivel industrial y obtener tabletas de alta calidad es fundamental profundizar en la investigación experimental. La sílice es un componente valioso debido a sus propiedades únicas y su compatibilidad con los fármacos. Por lo tanto, se proponen las siguientes tres líneas de investigación para futuros estudios:

1. Fabricar tabletas mediante vía húmeda, utilizando un aglutinante como la polivinilpirrolidona para formar aglomerados y partículas más finas, facilitando la obtención del lote.
2. Cambiar la forma farmacéutica, se recomienda fabricar cápsulas rígidas para minimizar pérdidas del co-procesado en la tableteadora.
3. Adicionar el excipiente fosfato de calcio dibásico anhidro para facilitar la fabricación de tabletas por compresión directa. Ahora bien, con el objetivo de potenciar la interacción, se propone agregar este excipiente durante el proceso de secado por aspersion para crear un co-procesado de sílice-fosfato de calcio dibásico-ibuprofeno funcional.

## 10. REFERENCIAS

1. Abaci, A., Gedeon, C., Kuna, A., & Guvendiren, M. (2021). *Additive Manufacturing of Oral Tablets: Technologies, Materials and Printed Tablets*. *Pharmaceutics*, 13(2), 156. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020156>
2. Adams, S., & Cobb, R. (s.f). *Non-steroidal anti-inflammatory drugs*. *Progress in medicinal chemistry*, 5, 59–138. [https://doi.org/10.1016/s0079-6468\(08\)70442-9](https://doi.org/10.1016/s0079-6468(08)70442-9)
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS). *Ibuprofeno (formulaciones orales)*. [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67121/67121\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67121/67121_ft.pdf)
4. Aguirre (2017). *Validación de Métodos Analíticos*. Asociación Española de Farmacéuticos de Industria Barcelona, España.
5. Ahmad, A., Imran, M., & Sharma, N. (2023). *Precision Nanotoxicology in Drug Development: Current Trends and Challenges in Safety and Toxicity Implications of Customized Multifunctional Nanocarriers for Drug-Delivery Applications*. *Pharmaceutics*, 14(11), 2463. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112463>

6. Al-Zoubi, N., Gharaibeh, S., Aljaberi, A., & Nikolakakis, I. (2021). *Spray drying for direct compression of pharmaceuticals*. *Processes*, 9(2), 267. <https://doi.org/10.3390/pr9020267>
7. Apeji, Y., Oyi, R., Isah, B., Allagh, S., Modi, R., & Bansal, K. (2020). *Development and Optimization of a Starch-Based Co-processed Excipient for Direct Compression Using Mixture Design*. *AAPS PharmSciTech*, 19(2), 866–880. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0887-x>
8. Andrade, C., Sandarsh, S., Chethan, K. B., & Nagesh, K. S. (2010). *Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms*. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(12), 1565–1575. <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05786blu>
9. Bannigan, P., Aldeghi, M., Bao, Z., Häse, F., Aspuru-Guzik, A., & Allen, C. (2021). *Machine learning directed drug formulation development*. *Advanced drug delivery reviews*, 175, 113806. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.05.016>
10. Baumann, M., Adam, S., & Wood, D. (2021). *Engineering advances in spray drying for pharmaceuticals*. *Annual review of chemical and biomolecular engineering*, 12, 217-240. <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-091720-034106>
11. Bhatia, V., Dhingra, K., & Guarve, K. (2022). *Co-processed excipients: Recent advances and future perspective*. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. Vol. 71, ISSN 1773-2247. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103316>
12. Blain, H., Boileau, C., Lapique, F., Nédélec, E., Loeuille, D., Guillaume, C., Gaucher, A., Jeandel, C., Netter, P., & Jouzeau, J. Y. (2002). *Limitation of the in vitro whole blood assay for predicting the COX selectivity of NSAIDs in clinical use*. *British journal of clinical pharmacology*, 53(3), 255–265. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01533.x>
13. Boel, E., Koekoekx, R., Dedroog, S., Babkin, I., Vetrano, R., Clasen, C., & Van den Mooter, G. (2020). *Unraveling Particle Formation: From Single Droplet Drying to Spray Drying and Electrospraying*. *Pharmaceutics*, 12(7), 625. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12070625>
14. Bowles, J., Dziemidowicz, K., Lopez, L., Orlu, M., Tuleu, C., Edwards, J., & Ernest, B. (2018). *Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets–Part 1:*

- Manufacturability*. *AAPS PharmSciTech*, 19(6), 2598–2609. [doi:10.1208/s12249-018-1090-4](https://doi.org/10.1208/s12249-018-1090-4)
15. Chang, H., Kim, J., Rho, W., Pham, H., Lee, J., Lee, S., Jeong, D., & Jun, B. (2021). *Silica Nanoparticles*. *Advances in experimental medicine and biology*, 1309, 41–65. [https://doi.org/10.1007/978-981-33-6158-4\\_3](https://doi.org/10.1007/978-981-33-6158-4_3)
  16. Chang, S. Y., Li, W., Traeger, S. C., Wang, B., Cui, D., Zhang, H., Wen, B., & Rodriguez, A. D. (2008). *Confirmation that cytochrome P450 2C8 (CYP2C8) plays a minor role in (S)-(+)- and (R)-(-)-ibuprofen hydroxylation in vitro*. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 36(12), 2513–2522. <https://doi.org/10.1124/dmd.108.022970>
  17. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos (2002). *Guía de Validación de Métodos Analíticos*. México.
  18. Córdoba, M (2012). *Comprimidos, capítulo 27*. Obtenido del libro *Manual de Tecnología Farmacéutica* de Lozano, C., & Córdoba, D.
  19. Ershad M, Ameer MA, Vearrier D. *Ibuprofen toxicity*. StatPearls. Treasure Island. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pbidi.unam.mx:2443/books/NBK526078/>
  20. Garcia, C., Raposo, N., Seners, P., Spratt, N., Parsons, M., & Olivot, J. M. (2021). *Role of neuroimaging before reperfusion therapy. Part I - IV thrombolysis - Review*. *Revue-neurologique*, 177(8),908–918. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.10.007>
  21. Grogan, S. (2023) *Pharmacokinetics*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557744/>
  22. Grosser, T., Fries, S., & FitzGerald, A. (2006). *Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities*. *The Journal of clinical investigation*, 116(1), 4–15. <https://doi.org/10.1172/JCI27291>
  23. Grosser, T., Theken, K., & Fitz, A. (2018). *Cyclooxygenase Inhibition: Pain, Inflammation, and the Cardiovascular System*. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 102(4), 611–622. <https://doi.org/10.1002/cpt.794>
  24. Ha, M., & Paek, M. (2021). *Recent Advances in the Synthesis of Ibuprofen and Naproxen*. *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(16), 4792. <https://doi.org/10.3390/molecules26164792>

25. Honjo, H., Uwai, Y., Aoki, Y., & Iwamoto, K. (2011). *Stereoselective inhibitory effect of flurbiprofen, ibuprofen and naproxen on human organic anion transporters hOAT1 and hOAT3*. *Biopharmaceutics & drug disposition*, 32(9), 518–524. <https://doi.org/10.1002/bdd.779>
26. Hosey, J., & Gonzalez, S. (2017). *Crospovidone: a pharmaceutical filler found commonly in gastrointestinal pathology specimens*. *Histopathology*, 71(2), 331–333. <https://doi.org/10.1111/his.13220>
27. Irvine, J., Afrose, A., & Islam, N. (2018). *Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities*. *Drug development and industrial pharmacy*, 44(2), 173–183. <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1391838>
28. Katarzyna, S., Sadegh, P., Alicja, B., Mariia, S., Aleksandra, J., Cordin, A., Narjes, M., & Seid, M. (2022). *Innovations in spray drying process for food and pharma industries*. *Journal of Food Engineering*, 321, 110960–110960. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2022.110960>
29. Khalid, F., Muhammad, S., Hassan, F., Noor, R., Zaheer, K., Hassan, F., & Muhammad, I. (2019). *Possibility of extending biopharmaceutics classification system based biowaiver to BCS class II drug*. *Pak. J. Pharm. Sci*, 32(5), 2065–2073. <https://applications.emro.who.int/imemrf/Pak J Pharm Sci/Pak J Pharm Sci 2019 32 5 2065 2073.pdf>
30. Leverrier, S., Mitchell, T., Becker, E., Lecante, L., Ben, M., Homer, N., Lavoué, V., Kristensen, D. M., Dejucq, N., Jégou, B., & Mazaud-Guittot, S. (2023). *Ibuprofen is deleterious for the development of first trimester human fetal ovary ex vivo*. *Human reproduction* (Oxford, England), 33(3), 482–493. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex383>
31. Manzano, M., & Vallet-Regí, M. (2020). *Mesoporous silica nanoparticles for drug delivery*. *Advanced functional materials*, 30(2), 1902634. <https://doi.org/10.1002/adfm.201902634>
32. Martínez, Y. (2019) *Ibuprofeno. Estudios desde el punto de vista de la química orgánica*. Universidad de Guadalajara, División de ciencias básicas (28)13-15.
33. Mazaleuskaya, L., Theken, N., Gong, L., Thorn, F., FitzGerald, A., Altman, B., & Klein, E. (2015). *PharmGKB summary: ibuprofen pathways*. *Pharmacogenetics and genomics*, 25(2), 96–106. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000113>

34. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, *Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable*. Publicado por el Diario Oficial de la Federación: [https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013#gs.c.tab=0](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013#gs.c.tab=0)
35. Poozesh & Bilgili. (2019). *Scale-up of pharmaceutical spray drying using scale-up rules: A review*. International Journal of Pharmaceutics, 562, 271–292. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.03.047>
36. PubChem (2023). National Center for Biotechnology Information. Compound Summary for CID 3672, *Ibuprofen*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=Ibuprofen>
37. PubChem (2024) National Center for Biotechnology Information (2024). Compound Summary for Crospovidone. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Crospovidone>
38. Rainsford, K. (2009). *Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety*. *Inflammopharmacology*, 17(6), 275–342. <https://doi.org/10.1007/s10787-009-0016-x>
39. Rihab, B., Sanchez, N., Bataille, B., Tahmer, S., & Soulairol, I. (2021). *Development and pharmaceutical performance of a novel co-processed excipient of alginic acid and microcrystalline cellulose*. *Powder Technology*, 378, 576–584. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2020.10.027>
40. Sánchez, D., López, C., Caicedo, V., Villa, L., Peresin, S., & Martínez P. (2023). *Recent Advances in the Microencapsulation of Essential Oils, Lipids, and Compound Lipids through Spray Drying: A Review*. *Pharmaceutics*, 15(5), 1490. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051490>
41. Secretaría de Salud. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 13 ed.* México (2021).
42. Shin, D., Lee, S., Ha, M., Choi, S., Kim, W., Park, R., & Park, K. (2017). *Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation according to absorption differences in three formulations of ibuprofen*. *Drug design, development and therapy*, 11, 135–141. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S121633>

43. Shirsand, S., Aute, S., Shailashri, D., & Amruta. (2019). *Development Of Novel Co-Processed Excipients By Spray Drying Method For The Design Of Fast Dissolving Tablets*. *Manipal Journal of Pharmaceutical Sciences*, 5(2), 32–37.
44. Sundararajan, P., Moser, J., Williams, L., Chiang, T., Riordan, C., Metzger, M., Fan, Z., Wang, F., Collins, J., & Williams, J. (2023). *Driving Spray Drying towards Better Yield: Tackling a Problem That Sticks Around*. *Pharmaceutics*, 15(8), 2137– 2137. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15082137>
45. Thulluru, A., Madhavi, C., Nandini, K., Sirisha, S., & Spandana, D. (2019). *Co-processed excipients: New era in pharmaceuticals*. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Science*, 9(1), 1-5. [10.5958/2231-5659.2019.00001.8](https://doi.org/10.5958/2231-5659.2019.00001.8)
46. Trisopon, K., Kittipongpatana, N., & Kittipongpatana, O. S. (2020). *A Spray-Dried, Co-Processed Rice Starch as a Multifunctional Excipient for Direct Compression*. *Pharmaceutics*, 12(6), 518. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12060518>
47. USP 36 <1225>, (2013). *En Validación de Procedimientos Farmacéuticos*. Estados Unidos: Rockville MD.
48. Valero, G & Lozano, M (2012). *Cápsulas gelatinosas flexibles, capítulo 30*. Obtenido del libro *Manual de Tecnología Farmacéutica* de Lozano, C., & Córdoba.
49. Vlahovic, K., Lengyel, M., Kállai-Szabó, N., Borbás, B., & Antal, I. (2023). *Spray drying process parameter optimization for co-processed materials*. *Macedonian Pharmaceutical Bulletin / Makedonsko Farmaceutvski Bilten*, 69, 29–30. <https://doi.uam.elogim.com/10.33320/maced.pharm.bull.2023.69.03.014>
50. Wang, B., Xiang, J., He, B., Tan, S., & Zhou, W. (2023). *Enhancing bioavailability of natural extracts for nutritional applications through dry powder inhalers (DPI) spray drying technological advancements and future directions*. *Frontiers in nutrition*, 10, 1190912. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1190912>

## 11. ANEXOS

### ANEXO 1 – Datos de la altura y diámetro de las 10 tabletas

Tabla 24. Resultados crudos de la altura y diámetro de las tabletas.

Datos	Altura y diámetro de las tabletas (n=10)				
Tableta	1	2	3	4	5
Altura (mm)	5.54	5.49	5.47	5.56	5.49
Diámetro (mm)	13.18	13.17	13.24	13.17	13.23
Tableta	6	7	8	9	10
Altura(mm)	5.48	5.59	5.50	5.44	5.59
Diámetro (mm)	13.21	13.18	13.22	13.22	13.25

### ANEXO 2 – Datos del peso de las 20 tabletas

Tabla 25. Resultados crudos del peso de las tabletas.

Datos	Peso de las tabletas (n=20)				
Tableta	1	2	3	4	5
Peso (mg)	746	748	745	753	744
Tableta	6	7	8	9	10
Peso (mg)	748	753	745	754	744
Tableta	11	12	13	14	15
Peso (mg)	748	746	749	747	748
Tableta	16	17	18	19	20
Peso (mg)	746	745	747	749	745

### ANEXO 3 – Datos de la dureza de las 10 tabletas

Tabla 26. Resultados crudos de la dureza de las tabletas.

Datos	Dureza de las tabletas (n=10)				
Tableta	1	2	3	4	5
Dureza (KgF)	6.8	7.3	6.9	7.2	6.7
Tableta	6	7	8	9	10
Dureza (KgF)	6.5	7.2	6.8	6.9	6.8

### ANEXO 4 – Datos de las absorbancias para validar el parámetro de linealidad

Tabla 27. Resultados de las absorbancias para validar linealidad.

Concentración (mg/mL)	Absorbancias		
	Repetición		
	1	2	3
0.0201	0.9242	0.9293	0.9256
0.0167	0.7386	0.7512	0.7523
0.0134	0.6067	0.6184	0.6185
0.01	0.4653	0.4671	0.4613
0.0067	0.3027	0.3086	0.3085