



UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO



División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Licenciatura en Químico Farmacéutico Biológico

INFORME FINAL DEL SERVICIO SOCIAL

Proyecto: Obtención, evaluación fisicoquímica y reológica del co-procesado, sílice-ibuprofeno obtenido en lecho fluido para la elaboración de tabletas por compresión directa.

Laboratorio de Farmacotecnia N-110

Asesora interna: Dra. Luz María Melgoza Contreras (19683)

Asesora externa: MCF. Betzabeth Jaime Escalante (2203800268)

Alumno: Gutiérrez Calvillo Moisés

Matricula: 2193069075

Periodo: 05 de Marzo del 2024 al 04 de Septiembre del 2024

INDICE

Introducción	2
Marco teórico	3 - 34
Planteamiento del problema y justificación	35
Objetivos	36
Metodología y actividades utilizadas	36 - 45
Objetivos alcanzados	45 - 46
Resultados	46 - 55
Conclusión	56
Recomendaciones	57
Bibliografía	57
Anexos	67- 69

INTRODUCCIÓN

El presente proyecto se elaboró dentro del laboratorio N-110 de la UAM unidad Xochimilco. En éste se buscó obtener y evaluar las características fisicoquímicas y reológicas de un coprocesado de sílice-ibuprofeno obtenido mediante la técnica de lecho fluido, para elaborar tabletas por compresión directa. El ibuprofeno junto al paracetamol y el naproxeno son los AINES más vendidos en México, al ser uno de los fármacos más utilizados en todo el mundo, su venta se centra en tabletas de 400, 600 y 800 mg, pertenece a la clase II del BSC (Sistema de clasificación biofarmacéutica) por lo que su solubilidad es muy pobre de apenas 40 µg/L, factor que limita su disolución al ser administrado en formas sólidas.

Las tabletas son la forma farmacéutica más común, además de ser la más vendida sin embargo el uso del ibuprofeno genera problemas en la producción, dado que tiene características reológicas desfavorables al tener una alta cohesividad y adhesividad que afectan a la fabricación de comprimidos por compresión directa, es por esto que generalmente se debe granular antes de comprimirse. Por lo que es necesario buscar los mejores métodos para su uso.

A diferencia de un excipiente normal, un co-procesado mejora las características físicas, reológicas y de almacenamiento al ser tratado en condiciones especiales de temperatura y humedad, generando que los polvos interactúen a nivel de subpartículas sin afectar sus propiedades químicas, al utilizar el equipo de lecho fluido se genera un mezclado uniforme en la composición y distribución del tamaño de partícula en todo el lecho, además de ser más ventajoso que el secado en bandejas al ser significativamente más rápido y tener una eficacia térmica mayor.

Al generar un co-procesado de sílice-ibuprofeno utilizando el compuesto de sílice poroso (SBA-15), se mejorarían las condiciones de trabajo ya que la sílice es un anti aglomerante lo que disminuiría la cohesividad entre las partículas de este API y mejoraría las capacidades reológicas y así reducir fallos en los núcleos por su unión a los punzones, además de aumentar su solubilidad en medios acuosos, ya que el dióxido de silicio (sílice) puede ser fácilmente utilizado como excipiente farmacéutico

al ser biocompatible por lo que es reconocido como “Generalmente reconocido como seguro” (GRAS, por sus siglas en inglés).

La preparación del coprocesado se realizó durante tres días, el primero se realizó la inmersión de la sílice (SBA) en una solución de etanol- ibuprofeno, el segundo día se llevó a cabo el secado del SBA y almacenamiento de las muestras, finalmente al tercer día se realizó el proceso de lecho fluido para obtener el coprocesado. Una vez realizado el coprocesado se determinaron sus características reológicas en base a los lineamientos establecidos en la farmacopea, además, de la carga del fármaco obtenida.

La elaboración de las tabletas se llevó a cabo en una tableteadora rotativa (Riva Piccola B10[®]) utilizando punzones cóncavos de 13 mm. Una vez obtenidas se determinaron las características dimensionales de dureza y friabilidad de los comprimidos. Finalmente se realizaron los perfiles de disolución de las tabletas realizadas con el coprocesado (sílice-ibuprofeno) y del medicamento de referencia Motrin[®] 400mg con el fin de evaluar sus factores de similitud y diferencia (f1 y f2).

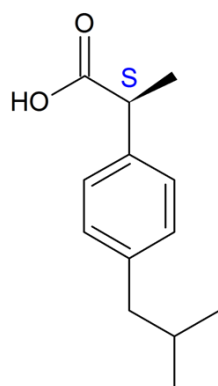
MARCO TEÓRICO

1.- Ibuprofeno

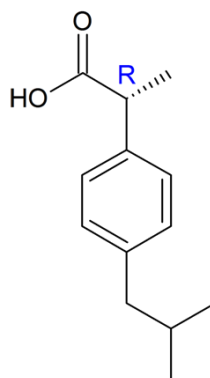
El ibuprofeno o ácido 2-[4-(2-metilpropil) fenil]propanoico, pertenece a unos de los grupos de medicamentos más utilizados actualmente denominados como antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), además de ser el segundo fármaco de esta familia más utilizado a nivel mundial, después del paracetamol. (Ortíz y Aguilar, 2023). El efecto terapéutico del ibuprofeno se basa en la inhibición de las ciclooxigenasas COX-1 y COX-2, reduciendo el proceso de inflamación. (Medina López *et al.*, 2015) Esta naturaleza ácida contribuye a su acción farmacológica, ya que inhibe las enzimas involucradas, que están involucradas en la inflamación, el dolor y la fiebre. (Marriam *et al.*, 2024)

1.1 Propiedades fisicoquímicas del ibuprofeno

El ibuprofeno se encuentra en dos estereoisómeros “Figura 1” que son denominados (S)-ibuprofeno y (R)-ibuprofeno (rotación óptica = 0°). La forma biológicamente activa del ibuprofeno es (S)-ibuprofeno, aunque aproximadamente del 30 al 70 % del (R)-ibuprofeno se convierte en la forma activa (S) dentro del cuerpo. (BASF, 2021)



(S)-Ibuprofeno: Forma biologicamente ativa



(R)-Ibuprofeno: Forma biologicamente inativa

Figura 1. Estereoisómeros biológicamente activos e inactivos del ibuprofeno (S-R).

Tabla 1. Descripción física del Ibuprofeno (FEUM, 2021).

Nombre químico	Ácido(2RS)-2-[4-(2-metilpropil) fenil] propanoico
Número CAS	15687-27-1
Fórmula molecular	C ₁₃ H ₁₈ O ₂
Peso molecular	206,28 g/mol
Apariencia física	Polvo cristalino
Color	Blanco
Intervalo de fusión	75–78 °C
pH	2.7
Solubilidad	Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en acetona y metanol

La estructura química del ibuprofeno presenta dos grupos funcionales, el grupo benceno el cual es un compuesto orgánico, insoluble en agua. (UNAM, 2016) y el

ácido propanoico, este es un líquido oleoso, incoloro, soluble en agua y en muchos disolventes orgánicos comunes como el etanol y el éter dietílico. El ácido propanoico es un ácido débil que se disocia parcialmente en solución acuosa para liberar iones H^+ al tener un grupo carboxilo (-COOH) el ibuprofeno presenta un pKa ligeramente ácido de 4.91. (Marriam *et al.*, 2024; Gruber y Mohr, 2015)

Además de tener características físicas únicas para facilitar su identificación (*Tabla 1*), sus características fisicoquímicas lo hacen un material difícil de usar dado que no es una molécula higroscópica, esta característica genera un mal comportamiento de disolución debido a su estructura hidrófoba apolar ya que entre los grupos que lo componen carecen de una diferencia de electronegatividad importante. El ibuprofeno pertenece a la clase II de acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutico (SCB) lo que indica que es un fármaco de baja solubilidad, pero alta permeabilidad y tiene una detección UV a 254 nm en una fase móvil MeOH-H₂O (70:30) (PubChem, 2024; Medina López *et al.*, 2015; Rasenack, 2002).

1.2 sistema de clasificación biofarmacéutico (SCB)

El sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) se basa en clasificar a los fármacos en función de los parámetros de solubilidad y permeabilidad intestinal y la velocidad de disolución del medicamento. Estos factores se encuentran directamente relacionados con la velocidad y cantidad absorbida de un fármaco, dando la capacidad de predecir el comportamiento de los medicamentos mediante ensayos de disolución. Actualmente la aplicación del (SCB) está enfocada en estudios de bioequivalencia, a partir de formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata. (Ochoa-Sánchez, 2018) De acuerdo con el SCB, los fármacos se pueden clasificar en cuatro categorías, basados en su solubilidad y permeabilidad: clase 1- anfifílico (alta solubilidad y alta permeabilidad), clase 2- lipofílico (baja solubilidad y alta permeabilidad), clase 3- hidrofílico (alta solubilidad y baja permeabilidad), clase 4- hidrofóbico (baja solubilidad y baja permeabilidad) (Bottini, 2022).

La solubilidad es un factor determinante para la liberación del fármaco y también para su absorción. Para que el fármaco pueda ser absorbido, este tiene que estar en la forma de solución acuosa en el sitio de absorción. La solubilidad acuosa es dependiente de las características moleculares de los fármacos y también en función de su habilidad de formar puentes de hidrógeno con una molécula de agua. La permeabilidad es la capacidad de una molécula de atravesar los compartimentos del organismo con el fin de llegar a su sitio diana dentro de la clasificación de la permeabilidad un API es altamente permeable cuando la magnitud de la absorción es superior o igual al 85% del fármaco (Bottini, 2022).

Los fármacos dentro de la clasificación tipo II tienen un factor limitante de la absorción que es la solubilidad. Para estos fármacos que presentan baja solubilidad y alta permeabilidad es recomendable optar por excipientes que favorezcan la disolución, es decir, diluyentes solubles, desecantes, agentes humectantes y agentes desintegrantes (Bottini, 2022).

2.- Tabletas o Comprimidos

De acuerdo a la FEUM en su 13ª edición los comprimidos o tabletas se definen como “Las preparaciones sólidas que contienen una dosis por unidad, de uno o más fármacos adicionados o no de aditivos para construir un medicamento y facilitar su dosificación y administración”. Las tabletas son principalmente orientadas a la liberación sistémica del fármaco, aunque también se emplea para acción local. Una tableta diseñada para liberación sistémica se disuelve en la boca del estómago o intestino permitiendo que posteriormente el fármaco atraviese a la circulación sistémica, pudiendo alcanzar así su sitio de acción (Ramírez y Ramírez, 2020).

Los comprimidos se obtienen al compactar un volumen constante de partículas por compresión del polvo constituido por uno o más principios activos y excipientes (diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes). Existen diversos tipos de comprimidos como los simples, recubiertos, no recubiertos, efervescentes, solubles,

dispersables, gastrorresistentes, de liberación modificada y para utilizar en la cavidad bucal. (Pabón y González, 2017)

La vía de administración oral es una cómoda y segura en su forma de dosificación al de tamaño reducido presenta varias ventajas, como lo es la posología inequívoca, versátil y exacta dado que cada comprimido contiene la cantidad de fármaco (s) que indica el marbete, presenta una mayor estabilidad física y microbiológica en comparación con las formulaciones líquidas, además es fácil enmascarar los olores o sabores del API utilizado al atenuar o anular su sabor mediante técnicas de recubrimiento. (FEUM, 2021; Ramírez y Ramírez, 2020)

La elaboración de comprimidos ya sean con o sin recubierto mantendrán los mismos ensayos generales a menos que se indique en la monografía del API (Ramírez y Ramírez, 2020). Dentro de la FEUM en su 13° edición los ensayos generales para tabletas de liberación inmediata se encuentran en los MGA's: 0291 (Disolución), 0299 (Uniformidad de dosis), 1041 (Friabilidad), 1051 (Dureza).

2.1 Compresión directa

La compresión directa es uno de los métodos más simples y rentables para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas ya que se puede utilizar para API termolábiles y sensibles a la humedad. Sin embargo, el flujo y las propiedades de compactación de los componentes de la fórmula son cruciales para la calidad de las tabletas. Actualmente el 80% de las nuevas formulaciones emplean granulación húmeda, ya que este es el proceso con más probabilidades de éxito para fármacos en su mayoría poco compactables y solubles (Rojas, 2015).

Las formas farmacéuticas elaboradas mediante esta técnica presentan pocos problemas de estabilidad, emplean menos excipientes y operaciones unitarias. También los cambios en los perfiles de disolución y la posibilidad de crecimiento microbiano durante el almacenamiento son menos probables en los comprimidos elaborados mediante compresión directa que en los preparados mediante otros procesos ya que los medicamentos realizados se desintegran en partículas

primarias, en lugar de gránulos, por lo tanto, pueden proporcionar una liberación más rápida del fármaco (Rojas, 2015).

En la compresión, la fuerza y la velocidad de compactación son los parámetros principales del proceso ya que su variación afectara al resultado del comprimido ocasionando efectos no deseados como el “capping” (fenómeno donde una de las tapas se separa del resto del comprimido) o el laminado (*Figura 2*). Por lo tanto, la fuerza de compresión es el factor dominante, a medida que la fuerza incrementa, la resistencia a la tracción o ruptura (dureza) de la tableta aumenta afectando también la friabilidad, el tiempo de desintegración y el perfil de disolución (Camilo y Garzón, 2017). Los principales parámetros que interviene en el proceso de compactación son: la velocidad de la tableteadora, la fuerza de precompresión, la velocidad del alimentador y la fuerza de compresión principal.

La velocidad de la tableteadora determina el tiempo de permanencia del punzón en contacto con la matriz y bajo velocidades superiores a la óptima pueden causar inconsistencia en el llenado de la matriz, variabilidad de peso, lo cual impacta de manera directa en la dureza, la friabilidad, la uniformidad de contenido y en la velocidad de disolución. La velocidad del alimentador afecta directamente a la uniformidad de contenido dado que pueden causar un llenado inconsistente de la matriz, por último, la variación en la fuerza de compresión puede afectar directamente a la dureza del comprimido afectando la friabilidad y disolución del mismo, cuando la fuerza de precompresión es mayor a la óptima se puede causar la laminación de las tabletas, sin embargo, fuerzas inferiores a la óptima pueden causar atrapamiento de aire y provocar el “capping” (*Figura 2*).



Figura 2.- Imagen de tabletas que ilustran los principales defectos en la fabricación de comprimidos. (De izquierda a derecha) tabletas obloides con un proceso de compactación ideal, mientras que en la parte derecha se presentan tabletas con características de capping (descabezado) y laminados (en varias porciones). (Wikipedia, 2012)

La reología del polvo utilizado es muy importante dado que la compresión directa está muy influenciada por las características del material, como la fluidez, la compresibilidad y el potencial de dilución, ya que aproximadamente el 70 % de las formulaciones comerciales contienen excipientes en fracciones más altas que los fármacos, por lo que es necesario utilizar excipientes adecuados, denominados como “directamente comprimibles” los cuales deben tener propiedades físicas adecuadas, como fluidez y compresibilidad además de cumplir con especificaciones de calidad, seguridad y funcionalidad (Villanova *et al.*, 2012).

Sin embargo, la compresión directa no es adecuada para fármacos que fluyen mal, ya que pueden aglomerarse o segregarse durante la fabricación. Además, pueden surgir problemas, como variación de peso y uniformidad de contenido, porque la mayoría de los aglutinantes de relleno disponibles comercialmente tienen un potencial de dilución limitado (Rojas, 2015).

Los polvos sólidos son altamente estables, sin embargo, son susceptibles a fenómenos como las incompatibilidades físicas o químicas. Químicamente se pueden presentar fenómenos como la eflorescencia, es decir, la pérdida de agua de

hidratación, la higroscopicidad en donde los polvos se hidratan lo que conduce a errores en la pesada, la hidrolisis también lleva a la descomposición del fármaco. Por otra parte, las incompatibilidades físicas son producidos por agentes externos como el oxígeno, la luz, la temperatura los cuales pueden afectar a los polvos tanto física como químicamente (Gallo, 2019).

2.3 Tabletas de ibuprofeno

Actualmente los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen 68 % de los medicamentos que se adquieren sin receta médica. En este grupo se incluyen fármacos muy comunes, como ácido acetilsalicílico (aspirina), ibuprofeno, diclofenaco, ketorolaco, indometacina, naproxeno y paracetamol, entre otros (Yarim, 2020). La formulación de estas formas farmacéuticas requiere de una regulación y controles de calidad estipulados como los que se encuentran en la farmacopea en su 13ª edición, que estipula que las tabletas elaboradas contendrán no menos del 95% y no más del 105% del fármaco indicado en el marbete, además de cumplir con las diversas pruebas para el control de calidad del medicamento como los perfiles de disolución y pruebas de intercambiabilidad en las que se deberá utilizar un medicamento de referencia avalado por COFEPRIS (*Figura 3*), en el caso las tabletas de ibuprofeno se usaran tabletas de Motrin® en sus presentaciones de 400 mg, 600 mg, 800 mg.

Numero	Fármaco(s)	Forma Farmacéutica (consideración de uso)	Concentración	Fracción (Art. 228 LOS)	Denominación Distintiva	Registro Sanitario	Titular	Indicación terapéutica
785	HIOSCINA, Butilbromuro de / PARACETAMOL	Solución	(2 mg / 100 mg) / mL	VI	BUSCAPINA DUO	028M90 SSA	SANOFI-AVENTIS DE MÉXICO, S.A. DE C.V.	Dolor espasmódico gastrointestinal del lactante.
786	HIOSCINA, Butilbromuro de / METAMIZOL SÓDICO	Solución (Inyectable)	(20 mg / 2.5 g) / 5 mL	IV	BUSCAPINA COMPOSITUM	51405 SSA	SANOFI-AVENTIS DE MÉXICO, S.A. DE C.V.	Analgésico, antipirético, antiespasmódico.
787	HIOSCINA, Butilbromuro de, (Butilbromuro) / IBUPROFENO	Tableta	20 mg / 400 mg	VI	BUSCAPINA FEM	547M96 SSA	SANOFI-AVENTIS DE MÉXICO, S.A. DE C.V.	Analgésico, antiespasmódico.
788	HIOSCINA, Butilbromuro de / METAMIZOL SÓDICO	Tableta	10 mg / 250 mg	IV	BUSCAPINA COMPOSITUM	52046 SSA	SANOFI-AVENTIS DE MÉXICO, S.A. DE C.V.	Analgésico, Antiespasmódico.
789	HIPROMELOSA	Solución	20 mg / 1 mL y 5 mg / 1 mL	IV	METICEL OFTENOL	61986 SSA	LABORATORIOS SOPHIA, S.A. DE C.V.	Lubricante ocular.
790	IBUPROFENO	Suspensión	2 g / 100 mL	VI	ADVIL	265M98 SSA	GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARE MÉXICO, S. DE R.L. DE C.V.	Auxiliar en el alivio del dolor y la fiebre.
791	IBUPROFENO	Tableta (Liberación prolongada)	800 mg	IV	MOTRIN RETARD	390M90 SSA	PFIZER, S.A. DE C.V.	Antiinflamatorio con acción analgésica.
792	IBUPROFENO	Tableta	400 mg, 600 mg y 800mg	IV	MOTRIN	74737 SSA	PFIZER, S.A. DE C.V.	Antiinflamatorio con acción analgésica.

Figura 3.- Listado de medicamentos de referencia aprobados por COFEPRIS en el listado 2024-1.

3.- Definición e historia de la reología

La reología es una ciencia relativamente nueva dado que ni siquiera tiene 100 años de existir parte de las palabras griegas *reos*, “fluir” y *logos*, “estudio” por lo que se le denomina como la ciencia del flujo y la deformación de la materia. Su origen está dado por los profesores Marcus Reiner y Eugene Bingham al tratar de descubrir las propiedades del flujo de los fluidos tomando en cuenta dos propiedades fundamentales la viscosidad y la elasticidad (Rojas *et al.*, 2012). La reología es aplicable a todos los materiales desde los sólidos, líquidos y gases, describiendo la interrelación entre las fuerzas incluyendo las deformaciones a las que se someten los materiales a través del tiempo.

El aumento en los avances de las maquinarias y métodos de detección ha mejorado la calidad en la evaluación de las propiedades viscoelásticas de los materiales, que hasta el momento se limitaban a la caracterización y clasificación de fluidos y semisólidos. El aumento de las pruebas *in vitro* para las diversas formas farmacéuticas más el aumento en el uso de polímeros dentro de las formulaciones (Marriott, 2018) ha ayudado a dar una mayor relevancia a los estudios reológicos con el fin de evaluar la idoneidad de los polvos empleados.

3.1 La reología como parámetro físico

El campo de la reología se extiende desde la mecánica de los fluidos Newtonianos, por una parte, hasta la elasticidad de Hooke por otra. Comenzando con la Ley de Newton de la viscosidad, y los fluidos que la cumplen se llaman fluidos Newtonianos (todos los gases y la mayor parte de los líquidos sencillos, se comportan de acuerdo a esta ley). (Rojas *et al.*, 2012)

La viscosidad de un fluido se puede describir simplemente como su resistencia al flujo o movimiento (Marriott, 2018). A medida que transcurre el tiempo el fluido gana cantidad de movimiento, y finalmente se establece el perfil de velocidad en régimen estacionario (Velocidad laminar). Una vez alcanzado dicho estado estacionario de movimiento es preciso aplicar una fuerza constante F para conservar el movimiento,

por lo que se deduce que la densidad de flujo viscoso sigue la dirección del gradiente negativo de la velocidad, es decir, que sigue la dirección de velocidad decreciente (de una región de alta velocidad a otra de baja velocidad). El gradiente de velocidad puede considerarse, por consiguiente, como una "fuerza impulsora" de cantidad de movimiento.

Ecuación de Estado		
Mecánica Racional	Sólido euclidiano (perfecto)	$\gamma = 0$
Elasticidad	Sólido elástico de Hooke (lineal)	$\tau = G \gamma$
REOLOGIA	Sólido elástico no lineal	$\tau = G(\gamma) \gamma$
	Medios reológicamente complejos (viscoelásticos, tixotrópicos, etc.)	$\tau = \tau(\gamma, \dot{\gamma}, t, \dots)$
	Fluido viscoso no lineal, no Newtoniano	$\tau = \eta(\dot{\gamma}) \dot{\gamma}$
Hidrodinámica	Fluido viscoso lineal, Newtoniano	$\tau = \eta \dot{\gamma}$
Aerodinámica	Fluido de Pascal (perfecto)	$\tau = 0$

Figura 4. - Abanico reológico muestra las ecuaciones utilizadas para definir las características reológicas de un material, donde los símbolos utilizados representan: Esfuerzo de Corte (τ), tiempo (t), proporcionalidad es la viscosidad (η), módulo de elasticidad (G), deformación (γ) y velocidad de deformación ($\dot{\gamma}$) (Rojas *et al.*, 2012).

Para un sólido elástico perfecto, se puede utilizar la ley de Hooke (Figura 4), la cual establece que el esfuerzo de corte es proporcional al desplazamiento dividido entre el espesor. El comportamiento de flujo de un material viscoplástico se distingue por la aparición de un esfuerzo de corte umbral, por debajo del cual el material no fluye de forma viscosa, sino más bien como un sólido elástico. Una vez excedido el umbral, el flujo adquiere características viscosas; o sea, fluye como un líquido (Rojas *et al.*, 2012).

3.2 Características reológicas ibuprofeno

El ibuprofeno puede presentar diferentes densidades dependiendo el tamaño de partícula que posea (Tabla 2), sin embargo, los parámetros químicos de los diferentes polvos de ibuprofeno puro serán idénticos entre sí (BASF, 2021).

Tabla 2. Diferencias entre los tipos de ibuprofeno utilizados comercialmente. (BASF, 2021).

Tipo de ibuprofeno	Tamaño de partícula	Densidad compactada
Ibuprofeno 25	entre 20 μm y 33 μm	0.48 g/ml
Ibuprofeno 38	entre 33 μm y 45 μm	0.60 g/ml
Ibuprofeno 50	entre 45 μm y 60 μm	0.60 g/ml
Ibuprofeno 70	entre 60 μm y 85 μm	0.68 g/ml

La forma cristalina común del ibuprofeno presenta desventajas en cuanto a las propiedades que afectan a las propiedades de fabricación. El flujo del polvo es malo debido a la alta cohesividad y adhesividad generando una alta tendencia a que los punzones se peguen. Debido al mal comportamiento de compactación, en la mayoría de los casos el ibuprofeno debe granularse antes de comprimirse. Si el ibuprofeno se cristaliza en etanol y metanol, el flujo de polvo aumenta. Si se utiliza hexano, los cristales muestran el peor flujo de polvo y producen los comprimidos más blandos. Mientras que el ibuprofeno cristalizado en metanol y etanol muestra un hábito cristalino poliédrico, la cristalización en hexano da como resultado cristales en forma de agujas (Rasenack, 2002).

3.3 Reología como control de calidad farmacéutico

El uso de técnicas reológicas apropiadas en el desarrollo de medicamentos no solo sirve para predecir su desempeño *in vivo* sino también seguir los cambios en las características durante el almacenamiento ya que los componentes utilizados para hacer una formulación pueden afectar las características físicas y de liberación del producto (Marriott, 2018).

La reología de polvos ayuda para mejorar el uso en las formulaciones de sobres, cápsulas o comprimidos. En todos los casos es importante que los polvos tengan buenas propiedades de flujo para lograr un llenado uniforme en el proceso de producción de la forma farmacéutica correspondiente. Las propiedades de flujo de cada uno de los componentes de la formulación se pueden consultar en bibliografía

o bien pueden ser medidas por técnicas sencillas como el ángulo de reposo, índice de Carr y cociente de Hausner (Gallo *et al.*, 2019).

La capacidad que tienen los polvos para fluir dependerá de la resistencia que opone el polvo al movimiento diferencial entre las partículas (fricción interparticular), donde la composición del granulado, el tamaño de partícula y la humedad son factores que influyen en la velocidad de flujo y se define como el tiempo necesario para que fluya una cantidad específica de polvo a través de un embudo de vidrio o acero inoxidable colocado a una altura determinada.

Existen algunos índices que permiten evaluar las capacidades reológicas de los polvos, uno de ellos es la velocidad de flujo y otro el ángulo de reposo. La velocidad de flujo de un polvo es una manifestación de sus propiedades reológicas se define como el desplazamiento de una cantidad de muestra por unidad de tiempo. El ángulo de reposo es una manifestación de la fricción entre partículas y de la resistencia al movimiento, se define como aquel que corresponde al ángulo máximo formado entre la superficie de un cono de polvo y el plano horizontal. El ángulo de reposo está en función de la forma, la distribución del tamaño de partícula y la rugosidad de la superficie de las partículas del polvo, por ejemplo, partículas esféricas y lisas tienen mejores propiedades de flujo (FEUM, 2021).

Otras características reológicas importantes que tomar en cuenta son la densidad aparente y compactada. La densidad aparente se expresa en gramos por mililitro (g/mL), midiendo la relación de la masa de una muestra de polvo sin asentar y su volumen, incluida la contribución del volumen del espacio vacío entre las partículas. Las propiedades que determinan la densidad aparente de un polvo dependen de la preparación, el tratamiento y el almacenamiento de la muestra, es decir de la forma en que se manipuló. Las partículas se pueden compactar para tener un intervalo variable de densidades aparentes; sin embargo, la más ligera perturbación del lecho de polvo puede producir un cambio de la densidad aparente. La densidad compactada se obtiene después de golpear mecánicamente un recipiente de medición graduado que contiene la muestra de polvo utilizada en la prueba de

densidad aparente, siendo su valor mayor a esta última por la reducción de volumen (FEUM, 2021).

Dado que las interacciones entre las partículas que afectan las propiedades que determinan la densidad aparente de un polvo también afectan el flujo del polvo una comparación entre la densidad aparente y la densidad por asentamiento puede proporcionar una medida de la importancia relativa de estas interacciones en un polvo determinado. A menudo este tipo de comparación se usa como índice de la capacidad del flujo del polvo, por ejemplo, el índice de compresibilidad o índice de Hausner. El índice de compresibilidad (Carr) y el índice de Hausner son medidas que expresan la propensión de un polvo a la compresión, son medidas de la capacidad de asentamiento de un polvo y permite evaluar la importancia relativa de las interacciones entre partículas. En un polvo que fluye libremente dichas interacciones son menos relevantes y la densidad aparente y la densidad por asentamiento tendrán valores más cercanos (FEUM, 2021).

4.- Excipientes farmacéuticos

Los excipientes son cualquier sustancia (excepto el fármaco o profármaco) cuya seguridad se evalúa y, en adelante, puede incluirse en el medicamento, con intenciones variadas, como ayudar en la preparación; proporcionar estabilidad física, química y microbiológica al producto (Villanova *et al.*, 2012). Es decir, son sustancias inertes que se mezclan con principio(s) activo(s) para conformar los medicamentos y así darles consistencia, forma, sabor u otras cualidades que faciliten su dosificación y uso (AEMPS, 2021). Estos componentes pueden tener un origen natural, inorgánico, sintético o semisintético (Rojas, 2015).

Dentro de los diferentes tipos de materia prima utilizados en la preparación de formulaciones el uso de excipientes y aditivos en cualquier preparado farmacéutico deben cumplir los siguientes requisitos: no deben ser dañinos en la cantidad usada, no deben agregarse en cantidad mayor a la requerida para dar el efecto deseado, su presencia no debe interferir con la biodisponibilidad, eficacia terapéutica o

seguridad del preparado y no debe obstaculizar las pruebas y ensayos que determinan el cumplimiento de las monografías farmacopeicas (FEUM, 2021). Aunque los aditivos pueden o no ser empleados, puesto que sólo se utilizan según sea el caso y si el producto requiere de una mayor conservación, agregar color, mejorar el aroma, entre otras modificaciones de sus propiedades organolépticas. (DVA, 2018).

El uso de excipientes dentro de las formulaciones conlleva análisis cualitativos, cuantitativos y reológicos (Gallo, 2019). Actualmente los excipientes más utilizados dentro de las formulaciones solidas son las siguientes: Los diluyentes tienen el propósito de que el comprimido o tableta tenga un tamaño más práctico para su producción, su función es la de dar volumen al medicamento, los aglutinantes promueven la cohesión de los comprimidos, los deslizantes son agentes que mejoran las propiedades de flujo, aumentándolo a través de la reducción de fricción intermolecular, los desintegrantes facilitan el rompimiento de la tableta al entrar en contacto con los fluidos del tracto gastrointestinal al aumentar el área de superficie de contacto promoviendo la disolución por último los lubricantes previenen la adherencia del material de la tableta a las superficies de la tableteadora (matriz, punzones), facilitando la eyección de la misma (AEMPS, 2021) (Ramírez y Ramírez, 2020).

El uso de nuevos excipientes para mejorar la biodisponibilidad del fármaco y optimizar las características de fabricación de los comprimidos, así como otras formas farmacéuticas genera el interés de desarrollo de nuevos excipientes multifuncionales (Villanova *et al.*, 2012). La necesidad de mejorar sus propiedades fisicoquímicas, estabilidad y extender sus usos, hace necesaria su modificación por distintos métodos físicos, químicos o enzimáticos (Sulbarán *et al.*, 2018).

4.1 Excipientes coprocesados

Actualmente se busca reducir el número de excipientes utilizados en las formulaciones para minimizar el costo y mejorar el procedimiento de fabricación (Swadhin, 2023). Generando la búsqueda un relleno-aglutinante ideal que pueda reemplazar múltiples excipientes y mejorar las capacidades de velocidad de las prensas de comprimidos, la higroscopicidad y al mismo tiempo, ayuden a modular la solubilidad, la permeabilidad o la estabilidad de las moléculas del fármaco (Rojas, 2015).

A partir de esta premisa surge el desarrollo de los excipientes coprocesados, éstos surgieron inicialmente por la industria alimentaria para mejorar las características de los ingredientes, como el glucomanano y el galactomanano coprocesado. El coprocesamiento de excipientes en la industria farmacéutica se introdujo a principios de la década de 1990 con la celulosa microcristalina y el carbonato de calcio coprocesados (Rojas, 2015). Sin embargo, hasta ahora, sólo se han publicado unos pocos artículos que comparan las propiedades de los excipientes coprocesados disponibles comercialmente (Krysztof *et al*, 2023).

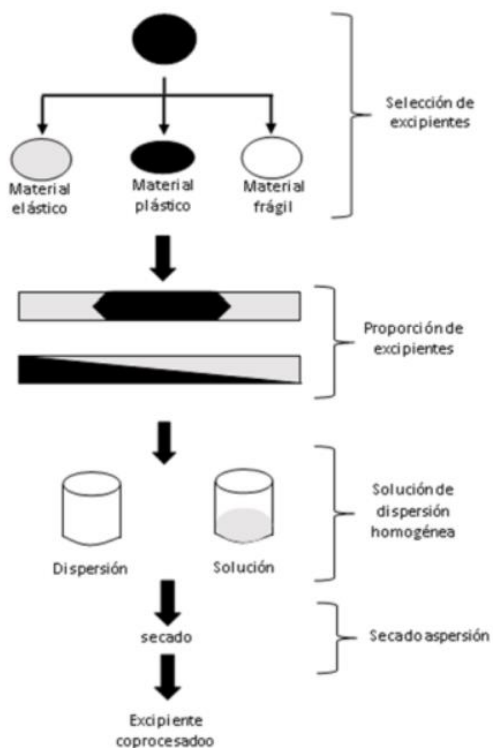
Los excipientes coprocesados comprenden una mezcla de dos o más excipientes que interactúan a nivel de partícula sólida, sin reacciones químicas dando lugar a un excipiente con una funcionalidad mejorada (Swadhin, 2023), esta combinación no conduce a la formación de enlaces covalentes (Conceição, 2020). El coprocesamiento proporciona una sinergia funcional, además de enmascarar las propiedades indeseables de los componentes individuales. Las partículas del componente menor se pueden incorporar en la superficie o dentro del núcleo de las partículas del excipiente (Rojas, 2015), además los cambios generados pueden ser compendiales (con un significado preciso en el producto final) o no compendiales lo que conduce al desarrollo de excipientes con propiedades superiores a los disponibles convencionalmente (Bhatia *et al.*, 2022).

Los cambios en las características fundamentales de los excipientes, como el tamaño de partícula, la morfología, la porosidad, la densidad y el área superficial, pueden superar algunas limitaciones de las formulaciones de tabletas, como mala

fluidez y compresibilidad, alta sensibilidad a la humedad, malas propiedades de desintegración, resistencia mecánica insuficiente, bajo potencial de dilución, débil características de mezcla y propiedades organolépticas inadecuadas (Swadhin, 2023). Por esta razón, se emplean como relleno, aglutinante y desintegrante dentro de las formulaciones sólidas de administración oral, con la ventaja de tener una menor sensibilidad a la humedad y al lubricante generando tiempos de fabricación menores además de un mejor procesamiento mecánico (Avila, 2023).

Los coprocesados se pueden considerar como excipientes de alta funcionalidad debido a que tienen propiedades que no se pueden lograr mediante una simple mezcla simplificando la formulación y procesos de fabricación (Conceição, 2020). Mejorando la fluidez aumentando la redondez de las partículas, compresibilidad mediante la combinación de materiales con diferente plasticidad y fragilidad por lo que la selección adecuada de uno de ellos se vuelve crucial en el proceso de formulación (Sajal *et al.*, 2024)

Existen ciertos requisitos para desarrollar con éxito un coprocesado empezando con la selección de excipientes identificando de manera cuidadosa sus características y funcionalidad para formar el coprocesado (Bhatia *et al.*, 2022). Este proceso requiere una homogeneización previa de los excipientes, seguida de un paso de coprocesamiento. Siempre que los dos materiales cumplan con los requisitos farmacocinéticos, el producto coprocesado no necesita estudios de toxicidad requeridos para una nueva entidad química (Rojas, 2015). Los pasos para la producción de excipientes coprocesados se muestran en la *Figura 5* y se pueden distinguir 4 etapas:



1. Selección del grupo de excipientes a coprocesar estudiando cuidadosamente el material (elástico, plástico o frágil), características físicas y requisitos de funcionalidad.
2. Elegir las proporciones requeridas de excipientes.
3. Evaluar el tamaño de partícula requerido para el coprocesamiento.
4. Seleccionar el método adecuado para el coprocesamiento (selección del secado adecuado).

Figura 5. Metodología para la elaboración de un coprocesado (Avila, 2023).

Las tecnologías más utilizadas para el coprocesamiento de excipientes son el secado por aspersion, la congelación por aspersion, la extrusión en caliente, la co-molienda, la aglomeración, la co-precipitación y la co-cristalización. Siendo el secado por dispersión la técnica más utilizada en la elaboración de coprocesados actualmente, este es un proceso en el que una dispersión acuosa o no acuosa de materiales se rocía a través de una boquilla a altas presiones y las gotitas formadas se secan rápidamente con aire caliente y se separan y recogen como polvo, esta técnica se ha aplicado ampliamente para preparar gránulos de flujo libre, aglomerados o partículas esféricas en un rango estrecho de tamaño de partícula. Una variación del proceso de aglomeración se lleva a cabo en un sistema de granulación de lecho fluidizado (Sajal *et al.*, 2024; Rojas, 2015).

5.- Lecho fluidizado

Existen diferentes regímenes de fluidización dependiendo de la velocidad del gas y el tipo de partículas, dado que condiciona el comportamiento de estas en el recipiente. Por orden creciente de la velocidad del gas se conocen los siguientes tipos: lecho fijo, régimen burbujeante y lecho fluido (tabla 3) (Montes, 2022)

Tabla 3.- Tabla comparativa entre los diferentes tipos de fluidización (Escobar, 2017)

Regímenes de fluidización		
Lecho fijo	Régimen burbujeante	Lecho fluido
La velocidad del gas no supera la velocidad mínima de fluidización de las partículas, en consecuencia, no se produce fluidización de las mismas.	El gas tiene una velocidad superior a la de mínima fluidización. Aparecen burbujas de gas que ascienden a través del lecho.	Los sólidos se mezclan debido a la turbulencia creada por el desplazamiento de las burbujas de gas y por el arrastre que se crea en la parte posterior de las mismas. Se establecerá un flujo de sólidos ascendente en el lecho y otro flujo descendente que recorrerá las paredes del reactor dando un comportamiento similar a un fluido.

El tamaño de las partículas sólidas que pueden ser fluidizadas puede variar en tamaños comprendidos entre 1 μm y 6 cm. La distribución de tamaños de los sólidos de trabajo y la diferencia de densidad entre las partículas y el gas utilizado determina el comportamiento de los sólidos en el proceso de fluidización (Montes, 2022). Además, el mezclado entre los sólidos y el gas resulta en condiciones uniformes de temperatura, composición y distribución de tamaño de partícula en todo el lecho (Muñoz Ruiz *et al.*, 2001).

Se ha demostrado que el secado de lecho fluido (en vertical u horizontal) es más ventajoso que el secado de bandejas, en cuanto a su eficacia térmica (relación entre la mínima energía teórica de entrada requerida para secar un material y la que se utiliza para el secado), además de ser significativamente más rápido tanto en el secado como en el tiempo de manejo. Para evitar las cargas eléctricas y la consiguiente explosión fortuita, los lechos fluidos suelen disponer de dispositivos conectados a tierra de carga estática (Muñoz Ruiz *et al.*, 2001).

5.1 Funcionamiento del lecho fluidizado

El secado por lecho fluidizado se utiliza en materiales en forma de partículas, en este método las condiciones son adecuadas para una rápida transferencia de masa y calor (Martines *et al.*, 2010). En los gasificadores de lecho fluidizado, el agente gasificante circula por el interior en dirección ascendente tal que un lecho de sólido inerte, que se añade a su interior, se encuentra en estado de fluidización donde las partículas están contenidas en un recipiente cuya base está perforada, lo que permite que un fluido pase a través del lecho de sólidos desde abajo (*Figura 6*), por tanto, el sólido pulverizado es mantenido en suspensión mediante el gas.

Las reacciones al interior del lecho son exotérmicas y endotérmicas, desarrolladas en fase sólida y gaseosa, lo cual hace al proceso complejo debido a su propia naturaleza (Quintero *et al.*, 2020). El fluido utilizado puede ser un líquido o un gas donde el factor importante es la turbulencia producida por la fluidización, además si se utiliza aire caliente, las condiciones turbulentas provocan altas tasas de transferencia de calor entre las partículas de polvo y por lo tanto el disolvente utilizado se evapora de la superficie del granulo producido (Aulton y Satyanarayana, 2018).

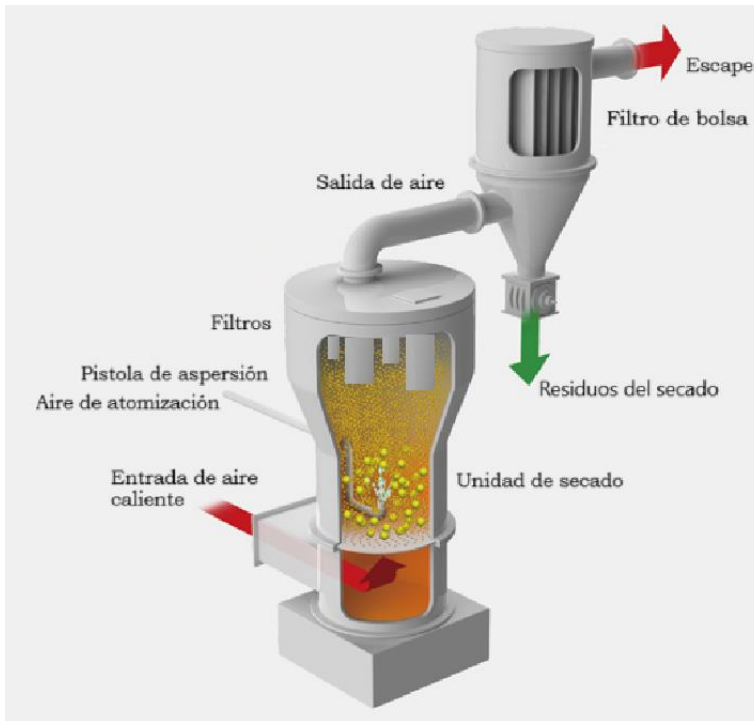


Figura 6.- Entrada y salida de aire durante el proceso de fluidización de un lecho fluido (Okawara, 2024).

Por lo tanto, la transferencia de calor y masa es relativamente eficiente en un secador de lecho fluidizado, y el proceso, incluso para un lote de fabricación grande, tarda entre aproximadamente 20 y 40 minutos (Aulton y Satyanarayana, 2018)

5.2 Formación del gránulo

El proceso de aglomeración implica la adición de una dispersión acuosa de un aglutinante a una mezcla de excipientes previamente mezclada, seguido de secado y tamizado. La aglomeración no forma partículas esféricas de pequeño tamaño, en cambio aumenta el tamaño de partícula y la densificación y como resultado mejora el flujo. El aglutinante húmedo una vez seco forma puentes sólidos que mantienen unidas las partículas debido al enlace de hidrógeno permanente creado por el aglutinante (*Figura 7*). Las variables que afectan el proceso son: volumen y concentración del agente aglutinante, caudal de alimentación, presión del aire de atomización, entrada y temperatura del aire de secado y carga de la cámara de aglomeración, donde el mayor inconveniente de este proceso es la adhesión del material a las paredes de la cámara de aglomeración (Rojas, 2015)

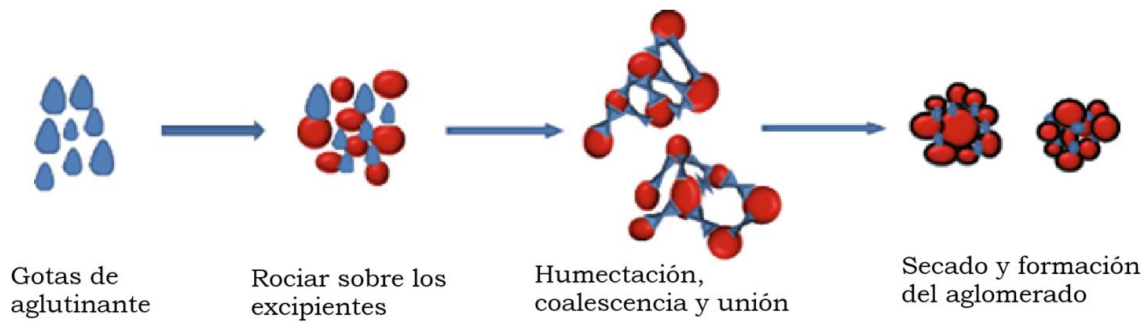


Figura 7.- Formación de un gránulo a través del proceso de lecho fluido (Rojas, 2015).

En el caso del lecho fluidizado el polvo se coloca en el fondo de la cámara de aglomeración y luego se suspende en la cámara mediante una corriente de aire de alta velocidad que fluye desde el fondo hasta la parte superior de la cámara. Luego, el polvo fluidizado se rocía con una solución aglutinante desde una boquilla ubicada en la parte superior de la cámara (Figura 8). El aglomerado una vez enfriado se recoge del fondo de la cámara. Este proceso es rápido y permite una rápida formación de aglomerados (Rojas, 2015).

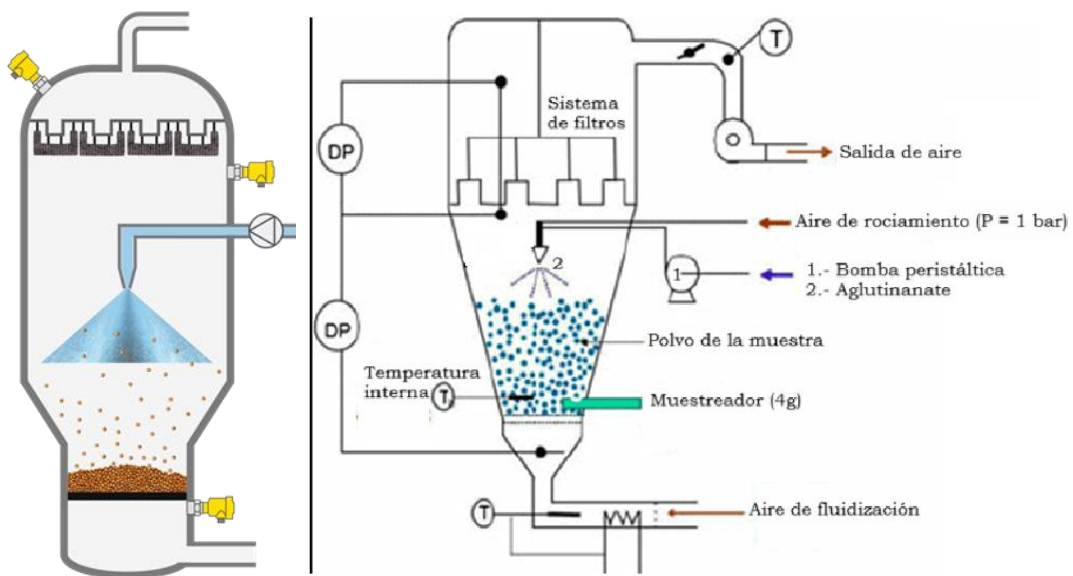


Figura 8.- Funcionamiento de un lecho fluidizado (VEGA, 2024; YINDA, 2024)

Las ventajas al usar el lecho fluido son que el secado se produce a un ritmo constante, además de que la temperatura de un lecho fluidizado es uniforme en todo

momento (como resultado de la turbulencia) y se puede controlar con precisión. Un efecto favorable de la turbulencia del lecho es que provoca un ligero desgaste en la superficie del gránulo produciendo un producto más esférico. Sin embargo, el movimiento constante junto al aire caliente puede provocar la generación de cargas de electricidad estática, esto puede ser peligroso si no se toman las medidas necesarias dado que las mezclas con un fino polvo de materiales orgánicos como el almidón y la lactosa y/o los disolventes volátiles pueden explotar violentamente si se enciende por chispas causadas por las cargas estáticas (Aulton y Satyanarayana, 2018).

6.- Liberación de fármacos y cinética de liberación

La prueba de disolución es una prueba de control de calidad fisicoquímica para evaluar fármacos durante el desarrollo. Tiene el potencial de evaluar el desempeño *in vitro* de formas farmacéuticas orales sólidas, ya que evalúa la liberación de la sustancia activa en el medio de disolución a lo largo del tiempo (Braz, 2017). El perfil de disolución se construye analizando la cantidad de fármaco liberado en múltiples tiempos a lo largo del ensayo, de modo que al final se define una curva que representa la forma en que ocurre la disolución durante todo el proceso (Rodríguez, 2021). Debido a la criticidad de la disolución en el desempeño del producto, la prueba de disolución de punto único establecida en la monografía es adecuada para asegurar que no hay cambios de calidad y rendimiento en el producto, además de dar información importante al ser comparado con los medicamentos de referencia establecidos resaltando los factores de diferencia f_1 y de similitud f_2 , y la eficiencia de la disolución (ED) (Camilo y Garzón, 2017).

El factor de diferencia (f_1) Se usa para comparar los perfiles de disolución de dos productos, uno de referencia y otro de prueba este factor calcula la diferencia porcentual (%) entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre las dos curvas, por lo general, los valores de f_1 de hasta 15 (0-15) aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas (FDA, 2018).

El factor de similitud (f_2) compara y determina numéricamente qué tan parecidos son dos perfiles de disolución entre sí, utiliza los porcentajes temporales disueltos de los medicamentos, y cuando presenta valores comprendidos entre 50 y 100 es indicativo de similitud de las curvas y la ED caracteriza la liberación del fármaco (Rodríguez, 2021).

6.1 Intercambiabilidad

La industria farmacéutica que busca la aprobación para comercializar un medicamento genérico debe presentar datos que demuestren que la formulación genérica proporciona la misma calidad, eficacia y seguridad que el medicamento innovador. Por lo tanto, la mayoría de los medicamentos genéricos administrados por vía oral están aprobados en función de los resultados de uno o más estudios fisicoquímicos y biofarmacéuticos para demostrar bioequivalencia y posterior intercambiabilidad (Rodríguez, 2021).

6.2 Liberación del fármaco

Una disolución es una mezcla homogénea formada por dos o más sustancias puras que no reaccionan químicamente entre sí. Una de estas sustancias es el disolvente y la otra (o las otras) es el soluto. La distinción entre soluto y solvente es un poco arbitraria, pero por lo general se toma el soluto como el componente que está en menor cantidad y el solvente como el componente que está en mayor cantidad en la disolución. En el proceso de disolución intervienen tres tipos de fuerzas de atracción intermoleculares: soluto-soluto, solvente-solvente y soluto-solvente, la formación de una solución puede verse como un proceso escalonado en el que se consume energía para superar las atracciones soluto-soluto y solvente-solvente, a menudo, pero no siempre, se produce un cambio de energía interna al absorber o evolucionar el calor. Cuando se forma una solución a partir de la distribución uniforme de las moléculas de soluto en un solvente, siempre se produce un aumento de la dispersión de la materia (Flowers *et al.*, 2022; Álvarez, 2024).

El proceso de liberación de un fármaco puede llevarse a cabo mediante diversos mecanismos, por ejemplo: difusión y relajación o hinchamiento de las cadenas

poliméricas (Aragón *et al.*, 2010). La difusión ocurre cuando un fármaco atraviesa el polímero que forma el sistema de liberación, estimulado por el gradiente de concentración con el medio circundante (*Figura 9*).

La difusión simple es el fenómeno en el que las moléculas o iones que conforman un sólido, gas o fluido con dos o más componentes pasan directamente a través de la membrana, a favor del gradiente de concentración (ley de Fick). En este proceso un gas o un soluto disuelto se expande como consecuencia del movimiento aleatorio (energía cinética) de sus moléculas hasta llenar todo el espacio disponible (equilibrio estacionario), por lo cual no requiere atravesar una membrana, pues la concentración del soluto, así como el gradiente y el flujo de difusión, varían con el tiempo de un punto a otro en el material, generando acumulación o agotamiento de las sustancias que difunden. Este principio difusional da sentido a la liberación controlada de fármacos. En dosis homogéneas, un fármaco disuelto o embebido en un polímero sólido, tiende a difundirse hacia su superficie (Virginia *et al.*, 2002; Álvarez, 2024).

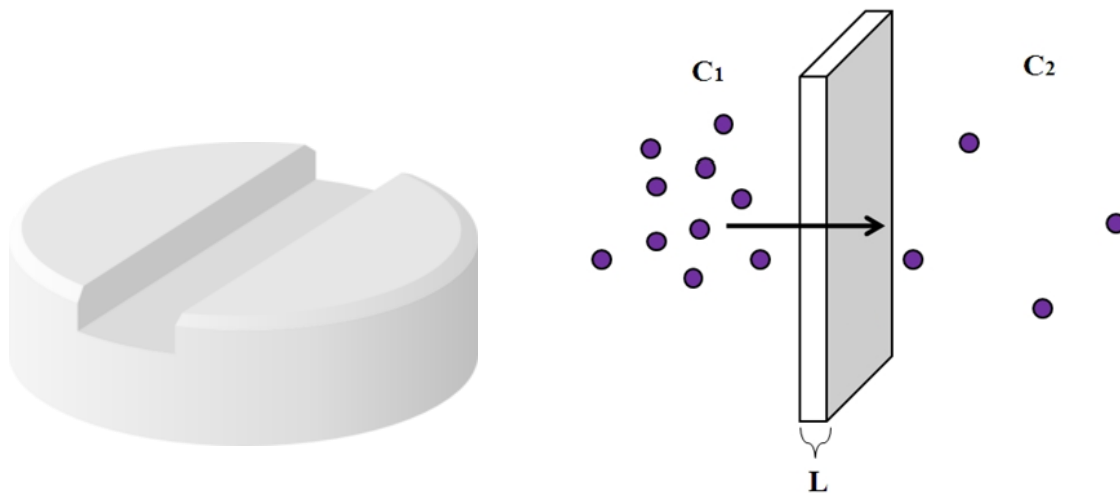


Figura 9.- Liberación por difusión simple (ley de Fick) en la imagen de la derecha C₁ es la zona de mayor concentración de fármaco, L es el grosor de la membrana semipermeable y C₂ es la zona de menor concentración de fármaco (Bolivar, 2020).

Los coeficientes de difusión se ven más afectados por el peso molecular de los polímeros utilizados que por la viscosidad del fluido utilizado para el perfil de

disolución. Los coeficientes de difusión dependen de la movilidad de los segmentos de la cadena polimérica. Cuanto más pequeño el tamaño de la sustancia difundida, menor es el movimiento que se necesita en los segmentos. Por lo tanto, es más fácil para las moléculas pequeñas encontrar suficiente espacio para la difusión (Virginia *et al.*, 2002).

Cuando el proceso de liberación de fármacos ocurre mediante un proceso controlado por el hinchamiento de un polímero (*figura 10*), la matriz polimérica que inicialmente se encuentra en estado cristalino, sufre una transición vítrea y se forma un hidrogel. Este proceso está relacionado con la difusión de un fármaco desde y a través de dicho polímero, bajo difusión a contracorriente de agua o fluido biológico hacia el interior del polímero. Generalmente, el proceso de difusión de solutos desde sistemas en equilibrio de hinchamiento cumple con la ley de Fick (Aragón *et al.*, 2010). La forma más ampliamente utilizada para predecir solubilidades en polímeros ha sido el empleo de los parámetros de solubilidad. La similitud del parámetro de solubilidad entre la sustancia activa y el polímero puede favorecer la compatibilidad y la solubilidad. Sin embargo, el número de enlaces de hidrógeno y la polaridad también son factores importantes a tener en cuenta, además del tipo de polímero utilizado (Hidrófobo o hidrófilo) (Virginia *et al.*, 2002).

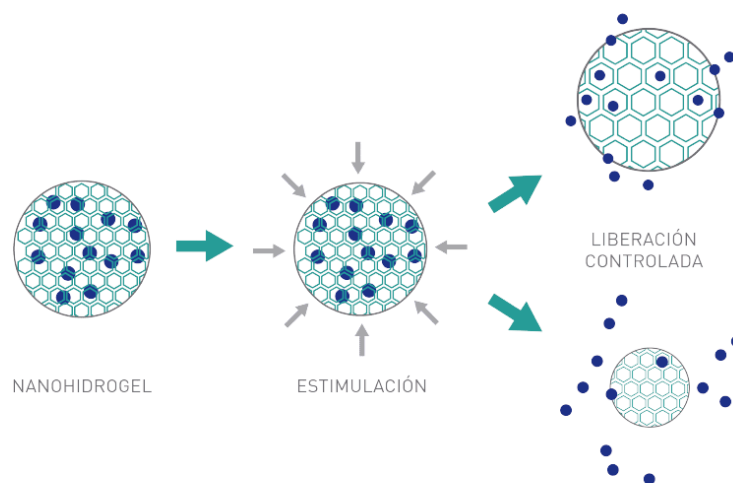


Figura 10.- Liberación del fármaco por hinchamiento (arriba) o relajación (abajo) de la matriz polimérica.

La velocidad de disolución se puede definir como la cantidad de fármaco que se disuelve en cada unidad de tiempo, a partir de una forma sólida de dosificación en condiciones estándar de temperatura, composición del medio e interfase sólido/líquido. El ensayo debe realizarse en condiciones de mínima concentración, condiciones sumidero o de gradiente máximo: "sink", de modo que la concentración de fármaco en el fluido de disolución no rebase nunca el 20% de su concentración a saturación (Marival, 2004). La USP 33^a edición define como "Q" al porcentaje de fármaco disuelto a un tiempo "t" determinado para medicamentos de liberación convencional y en más de un tiempo para preparados de liberación controlada, los resultados se expresan en función de la potencia declarada del producto (100%).

6.3 Cinética de liberación de fármacos

La cinética de liberación del fármaco está gobernada por sus propiedades físicas, particularmente por su peso molecular y su solubilidad en la matriz polimérica y en agua; por las propiedades físicas de la matriz; por su geometría; y por la cantidad de fármaco incorporado. La velocidad de difusión depende del área superficial y de la densidad de la membrana, así como de la solubilidad y del coeficiente de difusión del fármaco. Si hay suficiente fármaco para mantener una concentración interna mayor que la del medio externo, la velocidad de difusión del fármaco a través de la membrana se mantiene constante (Virginia *et al.*, 2002). El uso de modelos matemáticos de liberación de fármacos (Tabla 4) nos ayuda a describir y predecir de manera eficiente el comportamiento que va a tener un fármaco al ser liberado, estos ayudan a los investigadores a desarrollar u optimizar el desarrollo de una formulación farmacéutica con una menor cantidad de estudios experimentales, lo que se traduce en ahorro de tiempo y dinero, los modelos más utilizados son los siguientes (Heredia, 2021):

Tabla 4.- Modelos matemáticos aplicados en la cinética de liberación farmacéutica (Heredia, 2021).

Modelos cinéticos	Descripción	Formula
Orden cero	Este modelo considera una situación ideal en donde la cinética de liberación del agente activo es producto de un fenómeno de disolución independiente de la concentración. Lo que resulta en una liberación constante y continúa en el tiempo.	$Q_t = K_0 t$ <p>Donde:</p> <p>Q_t = Es la tasa de liberación del fármaco en el tiempo</p> <p>K_0 = Es la constante de velocidad</p> <p>t = tiempo</p>
Modelo de primer orden	El modelo de primer orden a diferencia del anterior presenta una liberación de fármaco dependiente de la concentración. En este modelo el fármaco se libera de manera proporcional a la cantidad de fármaco que queda en el interior de la forma farmacéutica utilizada.	$\ln Q_t = \ln Q_\infty (1 - e^{-K_1 t})$ <p>Donde:</p> <p>Q_t = Es la tasa de liberación de droga en el tiempo</p> <p>Q_∞ = Es la fracción total de fármaco liberado</p> <p>K_1 = Es la constante de primer orden</p> <p>t = Tiempo</p>
Modelo Hixson-crowell	Este modelo se desarrolló considerando la variación del diámetro y superficie bajo la premisa de que el área regular de las partículas es proporcional	$Q_0^{\frac{1}{3}} - Q_t^{\frac{1}{3}} = K_{HC} t$ <p>Donde:</p> <p>Q_0 = Cantidad inicial del fármaco en la matriz</p> <p>Q_t = Cantidad de fármaco liberado en el tiempo</p>

	a la raíz cúbica de su volumen. Los sistemas que se ajustan correctamente a esta expresión matemática tienden a hinchar su superficie y liberar el fármaco por disolución en el medio circundante.	K_{HC} = Constante de liberación t = Tiempo
Modelo de Higuchi	Es un modelo semi empírico basado en la segunda ley de Fick donde: La concentración inicial del fármaco en la matriz es mucho mayor que la solubilidad del fármaco, el hinchamiento de la matriz y la disolución son insignificantes y la difusividad del fármaco es constante.	$Q_t = Kt^{\frac{1}{2}}$ Donde: Q_t = Es la velocidad de liberación del fármaco en el tiempo K = Es constante de disolución de Higuchi t = Tiempo
Modelo de Korsmeyer-Peppas	Este modelo es una generalización de la ecuación de Higuchi y se utiliza para analizar la liberación desde sistemas poliméricos, cuando el mecanismo de liberación no es conocido o cuando hay más de un	$Q_t = K_r t^n$ Donde: Q_t = Es la velocidad de liberación del fármaco en el tiempo K_r = Constante de liberación, característica para las interacciones fármaco-fármaco

	fenómeno de transporte involucrado, conocido como el valor n (Figura 11).	t = Tiempo n = Es el exponente de liberación que indica el mecanismo de velocidad de liberación (Figura 11)
Modelo de Weibull	A pesar de no contar con bases cinéticas o parámetros físicos, esta ecuación ha demostrado ajustarse correctamente a la cinética de liberación de varias formulaciones farmacéuticas.	$m = 1 - \exp\left[-\frac{(t - T_i)^b}{a}\right]$ <p>Donde:</p> <p>m = La fracción acumulada del fármaco</p> <p>a = Define el tiempo escala del proceso</p> <p>t = La solución en el tiempo</p> <p>T_i = Representa el tiempo de retraso antes del inicio del proceso de disolución o liberación</p> <p>b = El tipo de caso (1,2,3)</p>

Tabla 4.- Valores del exponente n en el modelo de Korsmeyer-Peppas (Heredia, 2021).

Exponente n			Mecanismo de transporte principal
Películas finas	Cilindros	Esferas	
$n \leq 0,5$	$n \leq 0,45$	$n \leq 0,43$	Difusión fickiana
$0,5 < n < 1$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Transporte anómalo
$n = 1$	$n = 0,89$	$n = 0,85$	Hinchamiento, Transporte Caso II
$1 < n$	$0,89 < n$	$0,85 < n$	Transporte Super Caso II

Los criterios de aceptación de los diversos modelos matemáticos son casi siempre los mismos, donde se encuentran principalmente dos parámetros: el coeficiente de determinación también llamado R², es un valor estadístico que sirve para medir la bondad de ajuste de un modelo de regresión. Para calcular este coeficiente, se deben estimar tres valores importantes: La suma de cuadrados debido al error o

SSE por sus siglas en inglés, la suma de cuadrados debido al residual (SSR, “Sum Square of Residual), la suma de cuadrados totales, conocida como SST (Heredia, 2021).

Un segundo parámetro que tomar en cuenta es el criterio de Información de Akaike, (AIC, por sus siglas en inglés, “Akaike Information Criteria”), este método selecciona el mejor modelo entre un conjunto de modelos candidatos proporcionado por el usuario y ofrece información de manera relativa, que cuantifica simultáneamente la precisión y sencillez del modelo propuesto. En cierto modo, no se busca el modelo que mejor ajusta sino el modelo que menos información pierde de todos los modelos considerados por lo que un menor valor de AIC indica que o bien el modelo se ajusta mejor a los datos experimentales o que es menos complejo, por lo que se toma como un valor importante en la selección del modelo. Como la estimación se hace en función de los datos experimentales, esta distancia es siempre relativa y dependiente del conjunto de datos experimentales. Por tanto, un valor individual de AIC no es interpretable por sí solo, y los valores AIC sólo tienen sentido cuando se realizan comparaciones utilizando los mismos datos experimentales (Martínez *et al.*, 2009; Heredia, 2021).

7.- Sílice

Cuando el silicio se une con el oxígeno crea un compuesto llamado dióxido de silicio (SiO_2), también conocido como sílice, es generalmente de color blanco o incoloro y no es soluble en agua ni en etanol, además es incompatible con agentes reductores fuertes y ácidos alcalinos fuertes. La sílice cristalina es un componente natural que se encuentra en forma abundante en rocas, suelo y arena. La producción nacional de sílice, en 2015, fue de 1.7 millones de toneladas, donde los principales estados productores son Veracruz (62%), Coahuila (29%), y Nuevo León (7%) (Secretaría de economía, 2017; ATSDR (s. f.), 2020; Possehl, s. f., 2021; Ruiz-Rico *et al.*, 2018).

El óxido de silicio es un componente inorgánico muy útil debido a sus propiedades, entre las cuales se pueden citar las siguientes: es químicamente inerte en un rango

muy amplio de pH además, de ser un ingrediente inerte. Esto quiere decir que no reacciona con otros ingredientes que esté usando en su mezcla, o con sustancias en el cuerpo por lo que es reconocido como “Generalmente reconocido como seguro” (GRAS, por sus siglas en inglés), por lo que es ampliamente utilizado en la industria farmacéutica (MINCIT, 2018; Secretaría de economía, 2017; Excipientes Farmacéuticos. (s. f.), 2024).

7.1 Sílice como excipiente farmacéutico

El dióxido de silicio (SiO_2) es un excipiente multifuncional. Existe en grado natural y sintético, pero ambos tienen la misma composición química se presenta como un material muy fino y ligero, actúa como agente espesante universal y agente antiaglomerante (agente de libre circulación) en polvos. Es de uso frecuente, ya que aumenta la fluidez y evita el apelmazamiento en la maquinaria (Excipientes Farmacéuticos. (s. f.), 2024; García *et al.*, 2008).

Los antiaglomerantes son sustancias utilizadas para mejorar las calidades de flujo de las fórmulas para evitar la tendencia de las partículas a adherirse unas a otras. Garantiza que el producto fluye libremente a través de la maquinaria, sin pegarse a la misma. También ayuda a una rápida compresión, gracias a su resistencia al astillamiento y pegado. (Excipientes Farmacéuticos. (s. f.), 2024)

El óxido de silicio tiene la capacidad de absorber líquidos sin aglomerarse, debido a su alta porosidad tienen la capacidad de absorber la humedad de su entorno, hasta 300g de líquido por cada 100g de sílice; por lo general se emplean hasta al 2%, suficiente para cubrir la superficie de los sólidos que se desea proteger dado que puede aumentar la estabilidad de fármacos sensibles a la humedad (Factores y mercadeo S.A., 2020)

7.1.1 Excipiente común Aerosil® (sílice coloidal)

Dentro de los excipientes que contienen sílice, el más utilizado es el Aerosil®, es utilizado principalmente como agente antiaglomerante, estabilizador de emulsión, deslizante, etc. La sílice coloidal hidrófoba tiene partículas primarias de tamaño

nanométrico y una gran superficie específica que proporcionan características de flujo deseables en polvos secos utilizados en la formación de tabletas y el llenado de cápsulas (Raymond *et al.*, 2009).

Es un polvo muy voluminoso que se adiciona en muy pequeña cantidad, actúa en la formulación como lubricante facilitando el deslizamiento del material pulverulento, tiene una alta capacidad como adsorbente si los principios activos son pastosos o higroscópicos. En comprimidos de ibuprofeno, Aerosil® puede reducir la liberación del compuesto activo hasta un grado mayor que los dióxidos de silicio hidrófilos al no ser humedecido por el medio de disolución (Drechsler *et al.*, 2011; Raymond *et al.*, 2009)

7.2 Partículas mesoporosas de sílice

El uso de sílice en el creciente desarrollo farmacéutico ha llevado al desarrollo de partículas mesoporosas de sílice (PMS). Las PMS presentan unas propiedades fisicoquímicas que permiten su uso como soportes para la encapsulación de moléculas bioactivas. Estas estructuras, están organizadas de manera que se crean poros entre 2 y 50 nm, lo que supone un gran volumen de poro (0,6-1 cm³/g) que permite cargar los soportes con una molécula de interés, y un área superficial específica elevada (700-1.000 m²/g) (Ruiz-Rico *et al.*, 2018; Marriam Yamin, 2024).

La carga y liberación de fármacos de nanopartículas de sílice se observó una carga eficaz del fármaco con una adherencia horizontal del fármaco sobre las superficies de sílice, lo que mejora las capacidades de unión. Otras características importantes a destacar de estos soportes son la capacidad de las PMS de proteger su carga frente a la degradación producida por agentes externos que tienen lugar durante el procesado y el almacenamiento este hecho favorece la absorción de los compuestos bioactivos en su forma nativa, lo que evita problemas relacionados con la inestabilidad o con propiedades sensoriales desagradables. (Ruiz-Rico *et al.*, 2018; Marriam Yamin, 2024).

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Más de 30 millones de personas consumen diariamente antiinflamatorios no esteroides (AINE) en el mundo y este consumo se ve incrementado año tras año. En México, la industria farmacéutica se encuentra entre las cinco más importantes del país (Brielsa *et al.*, 2020) (INEGI, 2016). Los AINEs constituyen uno de los grupos terapéuticos de más amplia prescripción en nuestro país y en el mundo; tan sólo en México se cuenta con más de 300 registros de medicamentos que dentro de su formulación contienen al principio activo denominado paracetamol. En el estado de Hidalgo los volúmenes de ventas generadas en farmacias de AINEs oscilan entre 6 y 30 kg al año donde el consumo principal se centra en cinco principios activos (naproxeno, paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico y diclofenaco), de estos el ibuprofeno se encuentra por debajo del naproxeno y paracetamol (Rodríguez *et al.*, 2015; Ríos *et al.*, 2018).

Dentro del país la venta de ibuprofeno se centra en genéricos, distribuidos en diversas formas farmacéuticas de las cuales las más vendidas son las tabletas de liberación inmediata con dosis variadas (400, 600 y 800 mg). Sin embargo, el uso del ibuprofeno se ve limitado por sus características reológicas desfavorables, como el alto grado de cohesividad y adhesividad, limitando su capacidad de elaborar comprimidos por compresión directa, además de que es prácticamente insoluble en agua dificultando los perfiles de disolución.

El desarrollo de un coprocesado mediante la técnica de lecho fluido favorece la unión del fármaco (ibuprofeno) con la sílice (SBA-15), además de ser un proceso rápido y eficiente donde todas las condiciones del equipo se encuentran controladas. La generación de un coprocesado de sílice-ibuprofeno mejora las condiciones de trabajo, ya que la sílice es un anti aglomerante que disminuye la cohesividad entre las partículas del fármaco y mejora las capacidades reológicas aumentando su solubilidad en medios acuosos y evitando el fallo de los núcleos por su unión a los punzones.

3.- OBJETIVO GENERAL

Evaluar las características fisicoquímicas y reológicas de un coprocesado de sílice-ibuprofeno preparado mediante la técnica de lecho fluidizado.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Preparar el coprocesado de sílice-ibuprofeno mediante el uso de lecho fluidizado.
2. Evaluar de acuerdo con la FEUM las características reológicas del coprocesado fluidizado de sílice-ibuprofeno.
3. Elaborar tabletas por compresión directa empleando el coprocesado de sílice- ibuprofeno.
4. Determinar las características dimensionales, de dureza y de friabilidad en los comprimidos.
5. Evaluar la velocidad de liberación del ibuprofeno en los comprimidos mediante el perfil de disolución para comparar factores de similitud.

4.- METODOLOGÍA Y ACTIVIDADES REALIZADAS

4.1 Preparación del coprocesado de sílice-ibuprofeno mediante el uso de lecho fluidizado

El proceso se desarrolló durante tres días, en los cuales se empleó el compuesto de sílice poroso (SBA-15) en proporción 1:3 de sílice e ibuprofeno,

El primer día se realizó el proceso de inmersión buscando no sobrepasar la solubilidad de saturación ibuprofeno/etanol, la cual es de 0.2 g/mL. Por lo tanto, se preparó primero una solución de ibuprofeno 0.15 g/mL en etanol, para lo cual 164.34 g de Ibuprofeno fueron disueltos en 1098.48 g de etanol. Luego se añadieron 30 g de SBA-15, formando así una suspensión, esta se mantuvo en agitación continua a temperatura ambiente durante 8 h.

El segundo día se realizó el proceso de filtración y secado, donde el preparado se filtró utilizando una membrana de acetato de celulosa de 45 µm, el SBA humectado se guardó en un desecador a temperatura ambiente y el restante del ibuprofeno disuelto en el etanol se colocó en una botella ámbar para su resguardo.

El tercer día se colocó el SBA-15 seco en la cámara de fluidización y en la bomba peristáltica la solución/suspensión etanólica de ibuprofeno para su aspersion. El equipo de lecho fluidizado tuvo la válvula de aire a 40 atm, la temperatura de operación entre los 48 - 56 °C con una velocidad de 5 rpm de rociamiento mediante una bomba peristáltica (para evitar sobre humectación) durante 1 hora con 15 minutos (Tabla 5)

Tabla 5.- Condiciones de trabajo del equipo (lecho fluidizado)

Tiempo (min)	Temperatura de secado °C	Rpm de la bomba	Temperatura de salida °C
0	55.7	5	54
15	53.7	3	49
30	54.5	3	48
30	50	3	48

Una vez realizada la carga del fármaco se determinó el rendimiento del proceso mediante la ecuación:

$$\left(\frac{g \text{ obtenidos}}{g \text{ iniciales}} \right) * 100 = \% \text{ de rendimiento}$$

4.1.2 Valoración de la carga en el composito

Una vez realizada la carga completa del ibuprofeno en el SBA-15 se realizó la cantidad cargada de fármaco, primero se pesó 0.5g del composito (SBA-15-Ibuprofeno) y se diluyó utilizando 50 mL de etanol en un matraz volumétrico de 50 mL, posteriormente se sónico durante 25 minutos para homogenizar para posteriormente filtrar utilizando una membrana de acetato celulosa de 45 µm. Se tomo una alícuota de 500 µL del filtrado diluido en 10 mL de etanol para ser leído en un espectrofotómetro a 254 nm. La extrapolación de los datos obtenidos se dio

utilizando la ecuación de la recta ($y = 11.28x - 0.0062$) para determinar la carga obtenida.

4.2 Evaluación reológica de acuerdo con los métodos farmacopeicos

4.2.1 Velocidad de flujo

La velocidad de flujo de un polvo es una manifestación de sus propiedades reológicas, se define como el desplazamiento de una cantidad de muestra por unidad de tiempo para medir esta característica se utiliza el procedimiento de la MGA 1061. Esta prueba se realiza por triplicado y en simultaneo con el ángulo de reposo (FEUM 2023).

Se tomo el tiempo (t) con un cronometro desde que se destapo la parte inferior del embudo hasta que salieron las últimas partículas de polvo. La fórmula utilizada fue la siguiente:

$$V_f = \frac{p}{t}$$

Donde:

Vf= Velocidad de flujo

p= Peso en gramos

t= Tiempo

4.2.2 Ángulo de reposo

Se colocó un embudo de vidrio o acero con el orificio interior bloqueado, sobre un soporte con una distancia de 12.5 cm con respecto a la superficie de prueba, posteriormente se introdujo una muestra sin comprimir de 50 ± 0.25 g de polvo dentro del embudo, finalmente se destapó la parte inferior del embudo para permitir el flujo de la muestra a una superficie plana (hoja milimétrica). Una vez liberado el polvo mediante un vernier digital se tomaron las medidas del polvo y posteriormente se calculó, el ángulo de reposo (AR) mediante la siguiente formula:

$$AR = \frac{\tan^{-1}(2h)}{D}$$

Donde:

D= Diámetro del lecho de polvo

h= Altura del lecho de polvos

El promedio de las tres pruebas se puede interpretar con la *tabla 6*.

Tabla 6. Capacidad de flujo y su correspondiente ángulo de reposo (FEUM, 2021).

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

El ángulo formado entre la superficie del cono y el plano horizontal se denomina ángulo de reposo. Su valor numérico es indicativo de la capacidad de fluir del polvo.

4.2.3 Índice de Carr y Hausner

Se pesa una probeta de 100mL vacía para posteriormente ser llenada con una muestra del polvo hasta el 60% de su capacidad, una vez llena se pesó para poder calcular la densidad aparente del polvo sin asentar, una vez realizado el cálculo se impacta la probeta con la muestra 100 veces sobre una superficie plana a un ritmo suave y constante con una altura de 1 cm para medir la densidad compactada del polvo expresada en (g/mL) o en (g/cm³) (FEUM, 2021). Con los datos obtenidos se determinó el índice de compresibilidad y el índice de Hausner.

El índice de compresibilidad (Carr) indica el grado de fluidez y se calcula por la fórmula:

$$IC = \frac{100(V_0 - V_f)}{V_0}$$

El índice de Hausner analiza el carácter cohesivo y la compresibilidad del polvo, utiliza la siguiente fórmula:

$$IH = \frac{V_0}{V_f}$$

Donde:

V_0 = Volumen aparente sin asentar

V_f = Volumen final asentado

Los resultados de ambos índices se interpretaron con la *tabla 7*.

Tabla 7. Valores resultantes del índice de Carr y de Hausner. (FEUM, 2021).

Índice de compresibilidad	Propiedades de flujo	Índice de Hausner
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

4.3 Elaboración de tabletas por compresión directa

El coprocesado obtenido y caracterizado se mezcló con un disgregante (Crospovidona) y un aglutinante (Hidroxipropilcelulosa “HPC”), los cuales se someterán a las siguientes actividades unitarias:

- El pesado de el/los principio/s activo/s de la formulación constituye la primera etapa en el proceso de obtención de un polvo medicinal.
- Mezclado para obtener una mezcla homogénea, esencial para lograr dosis uniformes (uniformidad de contenido del fármaco) en las mezclas de fármacos sólidos.
 - mezclado en bolsas o frascos: este método implica sacudir la mezcla de polvos en bolsas de polietileno o frascos de vidrio/plástico con cierre hermético (Gallo. 2019)
- Finalmente se comprimirá en una tableteadora rotativa Riva Piccola B10 utilizando punzones cóncavos de 13 mm.

4.4 Determinación de las características dimensionales en las tabletas

A las tabletas se les realizarán pruebas de control de calidad farmacopeicas para asegurar una fabricación correcta.

4.4.1 Dureza

De acuerdo a la MGA 1051. Las tabletas realizadas se colocaron en un durómetro, entre las platinas del aparato y posteriormente se aplicó la fuerza suficiente para provocar la ruptura. Estas mediciones se realizaron a diez comprimidos, el promedio de las muestras se expresó como el resultado general del lote, también se registró el valor máximo y mínimo de las fuerzas medidas. El valor obtenido se expresó en Kp (FEUM,2021). Al ser comprimidos por compresión directa la dureza se debe encontrar entre 8-12 Kg*f o Kp (kilopondio).

4.4.2 Friabilidad

En base a la MGA 1041. Se pesaron una cantidad de tabletas cuya masa fuera igual a 6.5g totales, una vez medida la muestra se incorporó en el aparato fiabilizador (tambor), una vez cerrada la tapa se giró durante 4 minutos a 25 ± 1 rpm.

Una vez terminado el tiempo de pesar la muestra nuevamente y se calculó el porcentaje de polvo perdido mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de friabilidad} = \frac{P_i - P_t}{P_i} * 100$$

Donde:

P_i = Peso total de las unidades antes de poner en el fiabilizador.

P_t = Peso total de las unidades después de la prueba de friabilidad.

La prueba sólo se podría pasar si el porcentaje obtenido es menor al 1 %, aunque si las unidades se observan unidades agrietadas, laminadas, segmentadas o rotas, se considera que el producto no pasa la prueba, si el producto no pasa la prueba se puede repetir dos veces más.

4.5 Valoración de las tabletas y uniformidad de contenido

Con base en el MGA 0299 “Uniformidad de contenido” se puede demostrar por los métodos de variación de masa o uniformidad de contenido para medicamentos con uno o más fármacos dentro de su formulación. Para ambos métodos se pesaron 10 tabletas, triturándolas mediante un mortero hasta obtener un polvo fino y uniforme, del cual se tomaron las muestras necesarias.

4.5.1 Método de uniformidad de contenido (Valoración)

Con el polvo obtenido del método anterior se pesó la cantidad equivalente a 200 mg de ibuprofeno para realizar los estudios de variación de masa y uniformidad de contenido.

Para el método de uniformidad de contenido, se calculó el contenido de principio activo equivalente a una dosis correspondiente, utilizando las ecuaciones de la tabla 8 se calculó el factor de correlación F con el que se determinó si las tabletas realizadas contenían el principio activo necesario, después se calculó el valor de aceptación utilizando los valores de la tabla 8.

Tabla 8.- Valores y términos utilizados en el método de variación de masa y uniformidad de contenido (FEUM, 2021)

Variable	Símbolo	Fórmula	Valor
% de fármaco obtenido	T		100% teórico
Muestra	x_n		1
Tamaño de la muestra	n		10
Promedio de la muestra	\bar{x}	$\frac{x}{n}$	
Desviación estándar	s	$\sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$	$\geq 2 \%$
Coefficiente de variación	CV	$\frac{(100 * s)}{\bar{x}}$	$\geq 3 \%$

Factor de correlación	F	$F = A/P$ Donde: A = Contenido de principio activo en una unidad de dosis promedio obtenido con el método de la valoración del principio activo. P = Contenido de principio activo en una unidad de dosis promedio obtenido con el método especial de la Uniformidad de contenido.	a) El factor de corrección solo se podrá aplicar si F no es menor que 1.030, ni mayor que 1.100, o no es menor que 0.900 ni mayor que 0.970. b) Si F se encuentra entre 0.970 y 1.030 la corrección no es necesaria. c) Si F se encuentra entre 1.030 y 1.1000 o entre 0.900 y 0.970, calcular el contenido de principio activo multiplicando por F cada uno de los contenidos obtenidos con el método especial.
Constante de aceptabilidad	k	Si n es = a 10 entonces Si n es = a 30 entonces	2.4 2.0
Valor de aceptación	VA	$(M - \bar{x} + ks$	
M (caso 1), aplicado	M	Si $98.5 \geq x \leq 105$ % entonces	$M = \bar{x}$ (VA = Ks)

cuando $T \leq$ 101.5 %		Si $x \leq 98.5\%$ entonces	$VA = 98.5 - \bar{x} + Ks$
----------------------------	--	-----------------------------	----------------------------

4.5.2 Método de variación de masa

Se basa en la medición individual de la masa de las unidades de prueba y el cálculo de variación entre ellas, relacionada al contenido de principio activo y suponiendo una distribución homogénea de éste. Se pesaron 10 tabletas individualmente y se calculó el contenido de principio activo en cada una, donde el 100% fue la cantidad de principio activo teórica en cada una, finalmente se calculó el valor de aceptación para cada preparado farmacéutico reemplazando el contenido individual de las unidades por el contenido estimado de dosis en cada una ($x_1, x_2, x_3...x_n$) y el promedio de las muestras (X_i) se utilizó en la siguiente ecuación.

$$X_i = m_n * A_m$$

Donde

m_n = Masas individuales analizadas ($m_1, m_2, m_3...m_n$)

A= Contenido de PA (porcentaje de la cantidad declarada)

m= Media de las masas individuales

4.6 Evaluación de la velocidad de liberación del ibuprofeno en los comprimidos

4.6.1 Perfil de disolución

Con base a la MGA 0291. Se utilizó el aparato 2 (paleta o propela) mencionado en la misma, otro punto importante es que se realizaron dos perfiles de disolución uno con Motrin® 400mg y el otro con las tabletas elaboradas con el coprocesado.

Primero se realizó un buffer de fosfatos con un pH 7.2 como medio de disolución, se calentó hasta los 37°C y se desgasificó para poder realizar el perfil de disolución. Después se llenaron los vasos de disolutor hasta los 900 mL y se colocaron 6 tabletas a 50 rpm durante 60 minutos.

Se tomaron muestras cada 15 minutos hasta finalizar el perfil de disolución se filtraron todas las muestras y se leyeron en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 223 nm, con las absorbancias obtenidas se calculó, la cantidad de fármaco liberado (Q), donde el valor de Q debe ser como mínimo igual a 80% al finalizar el perfil, este valor se obtuvo con la siguiente ecuación:

$$Q = \frac{100 CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{M}$$

Donde:

- C=Cantidad de ibuprofeno por mililitro, en la solución de referencia
- D=Factor de disolución de la muestra
- Am=Absorbancia de la muestra
- Aref=Absorbancia de la solución de referencia
- M=Cantidad de ibuprofeno indicada en el marbete

4.6.2 Factor de diferencia (f1)

El factor de diferencia (f1), se calculó mediante el programa DDsolver con los datos obtenidos en el perfil de disolución, los valores de f1 hasta 15 (0-15) aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas de la liberación del fármaco lo que indica bioequivalencia entre las tabletas.

4.6.3 Factor de similitud (f2)

El factor de similitud (f2), se calculó mediante el programa DDsolver con los datos obtenidos en el perfil de disolución, cuando presenta valores comprendidos entre 50 y 100 es indicativo de similitud de las curvas de la liberación del fármaco lo que indica bioequivalencia entre las tabletas.

5.- METAS ALCANZADAS

1. Se elaboró el coprocesado de sílice-ibuprofeno utilizando el lecho fluido
2. Se mejoraron las características reológicas del ibuprofeno mediante el coprocesado realizado

3. Se elaboraron tabletas por compresión directa utilizando el coprocesado de sílice-ibuprofeno mejorando la disolución del fármaco y evitando su adherencia a los punzones y matrices de la tableteadora
4. Se validaron las tabletas elaboradas de acuerdo a los requerimientos farmacopeicos aprobando los parámetros establecidos en éstas
5. Mediante perfiles de disolución se determinó que la liberación del fármaco (ibuprofeno) cumplía con una liberación igual o mayor al 80%
6. Se calcularon los valores f1 y f2 dados por el perfil de disolución y se comparó con un medicamento de referencia (Motrin® 400mg), dando como resultado una diferencia entre los perfiles por lo que no se consideran bioequivalente

6.- Análisis de resultados

6.1 Preparación del coprocesado de sílice-ibuprofeno mediante el uso de lecho fluidizado

La mayoría de los procesos mediante este método tienen una pérdida de masa mayor al 5% además de que se necesita el uso de un aglutinador dentro de la solución esparcida para obtener la formación del granulo, sin embargo, la preparación del coprocesado sílice-ibuprofeno no requirió de ningún aglutinante durante su producción y mostró un rendimiento final del 96.46% por lo que se consideró como exitoso. La condición del equipo que se debió cuidar principalmente fue la temperatura de secado para evitar la sobre humectación del polvo evitando así la generación de grumos o variaciones en la carga de la sílice por parte del ibuprofeno. La valoración de la carga en el composito (SBA-Ibuprofeno) se realizó mediante espectrofotometría UV-Vis empleando etanol como disolvente, por lo que se leyó a 264 nm dando como resultado un contenido de ibuprofeno del 95 %, por lo que en un gramo de composito 950 mg serian de ibuprofeno y 50 mg de SBA.

6.2 Evaluación reológica de acuerdo con los métodos farmacopeicos

Las características reológicas de los polvos se midieron en base a las MGA 1031 y 1061 con la finalidad de determinar una mejora en las propiedades del ibuprofeno al realizar el coprocesado dando los siguientes resultados (*tabla 9*):

Tabla 9.- Características reológicas de los polvos iniciales (SBA e Ibuprofeno) y el coprocesado final.

Características reológicas	SBA-15	Ibuprofeno	Co-procesado	Datos de referencia
Densidad aparente	0.243 g/cm ³	0.405 g/cm ³	0.4 g/cm ³	-
Densidad compactada	0.297 g/cm ³	0.486 g/cm ³	0.493 g/cm ³	-
Índice de Compresibilidad	18.33	16.66	18.88	12-17 buenas 18-22 aceptables
Índice de Hauser	1.22	1.2	1.23	1.19-1.34 aceptables
Angulo de reposo	19.01°	45.41°	29.19°	25-30° Flujo excelente
Velocidad de flujo	6.95 g/s	3.37 g/s	4.9 g/s	-

A pesar de que el coprocesado contiene un 95% de ibuprofeno, las características reológicas deficientes del fármaco como su alto grado de cohesión a las superficies y necesidad de ayuda externa para fluir libremente se vio disminuida gracias a la sílice (SBA), presentando mejores características de flujo, aunque dando un volumen ligeramente más amplio teniendo un índice de compresibilidad aceptable. Tanto la velocidad de flujo como el ángulo de reposo presentaron características excelentes por lo que se intuye que la cohesión del ibuprofeno disminuyó haciendo viable su uso para compresión, esto puede deberse al hecho de que el lecho fluidizado genera gránulos durante su proceso, dándole una forma más circular y uniforme al polvo elaborado.

6.3 Elaboración de tabletas por compresión directa

Con base a sus propiedades reológicas se determinó la mejor formulación (Tabla 10) para su compresión directa, siendo la siguiente la formulación final:

Tabla 10.- Componentes y porcentajes utilizados en la formulación final.

Componente	Porcentaje
Composito (co-procesado)	85 %
Hidroxipropilcelulosa (HPC)	10 %
Crospovidona	5 %

Para determinar el peso final del composito se empleó la siguiente relación en la que se consideró el contenido de ibuprofeno en el composito, la pureza del ibuprofeno y el porcentaje de excipientes en la formulación. Tomando como referencia un gramo del composito, se determinó el peso mínimo que deberían tener las tabletas para contener 400 mg de ibuprofeno. La determinación de la cantidad de ibuprofeno en 1 g de composito tomando en consideración que la valoración de ibuprofeno en el composito fue de 95% y se buscan formular tabletas que contengan 400 mg de ibuprofeno el cálculo se realizó de la siguiente manera:

$$\%_{Ibu \text{ en composito}} = \left(\frac{0.850 \text{ g}_{composito}}{1 \text{ g}_{composito}} \right) \times 95\%_{Ibuprofeno}$$
$$\%_{Ibu \text{ en composito}} = 80.75\%$$

Por lo que el contenido de ibuprofeno general de la mezcla será de:

80.75 % del composito – 15 % de los polvos agregados = 65.75 % de ibuprofeno

Por lo que: $65.75 \times 10 = 657.5$ mg de ibuprofeno por gramo en la mezcla.

Para obtener el peso de una tableta de 400 mg de ibuprofeno:

$$g \text{ de polvo para una tableta} = \left(\frac{0.400 \text{ g}_{ibuprofeno}}{0.6575 \text{ g}_{ibuprofeno}} \right) \times 1 \text{ g}_{composito}$$

g de polvo necesarios para una tableta de 400 mg de ibuprofeno = 0.6083 g

Por lo que para realizar una tableta de 400 mg de ibuprofeno es necesario que contengan 0.6083 g del composito.

Al terminar el proceso de compresión se obtuvieron tabletas de color blanco y aspecto homogéneo, las cuales no presentaron ningún defecto como el laminado o el capping, obteniendo un lote satisfactorio.

6.4 Determinación de las características dimensionales en las tabletas

6.4.1 Dureza

Prueba de dureza de acuerdo con el MGA 104, se utilizaron 10 tabletas con un peso promedio de 626.6 mg, las cuales mediante un durómetro registraron un promedio de dureza de 8.09 KgF cumpliendo con los parámetros establecidos en la MGA para tabletas por compresión directa ya que se estipula que las tabletas elaboradas por compresión directa se deben encontrar entre 8-12 Kg*f o Kp (kilopondio).

Otro dato a tomar en cuenta es la muestra mínima de dureza (6.95 KgF) y la muestra máxima de dureza (9.14 KgF) obtenidas de las 10 tabletas analizadas, los resultados de la prueba se encuentran en los anexos *tabla 17*.

6.4.2 Friabilidad

Prueba de friabilidad de acuerdo a la MGA 1041

Se utilizaron 10 tabletas que dieron un peso final de 6.1140 g, estas se introdujeron en el friabilizador durante 4 minutos a 25 rpm dando como resultado un porcentaje de 0.0278% de fiabilidad, obtenido mediante la siguiente ecuación:

$$\left(\frac{6.114 - 6.1123}{6.114} \right) * 100 = 0.0278 \%$$

Por lo que cumplen los parámetros establecidos por la farmacopea al no sobrepasar el 1% de friabilidad.

4.5 Valoración de las tabletas y uniformidad de contenido

4.5.2 Método de uniformidad de contenido (Valoración)

El método se realizó tanto para los comprimidos elaborados con el coprocesado SBA-ibuprofeno (muestra), como con las tabletas de Motrin® de 400 mg (medicamento de referencia). Se prepararon soluciones que contenían el equivalente en masa a 200 mg de ibuprofeno en una solución de metanol y agua (750:250), Se realizó una dilución de 2.5 mL en 10 mL. Posteriormente se leyó a 264 nm dando los resultados de la *tabla 11*:

Tabla 11.- Absorbancias de la uniformidad de contenido

Absorbancias	
Motrin	Coprocesado
0.8204	0.8039
0.7992	0.8076
0.7963	0.8159

Una vez leídas las muestras se realizó un análisis estadístico (*Tabla 12*) para valorar la cantidad de fármaco en las muestras (*Tabla 13*).

Tabla 12.-Análisis estadístico de las muestras

Análisis estadístico	Estándar	Tabletas
Promedio	0.8053	0.8091
Desviación Estandar	0.0131	0.0061
%CV	1.6338	0.7594

Tabla 13.- Porcentaje de fármaco en la muestra

Ibuprofeno (mg)	Valoración contenido (%)
Tabletas	Tabletas
200.9520	99.5262

El factor de correlación se obtuvo al dividir el porcentaje de fármaco obtenido en la valoración de contenido entre el peso de las tabletas registrado en la tabla 16, dando un valor de 1 por lo que no es necesaria la correlación.

4.5.2 Método de variación de masa

Se pesaron 10 tabletas individualmente y se calculó el contenido de principio activo en cada una (tabla 14), donde el 100% fue la cantidad de principio activo teórica en cada una, mediante la ecuación mostrada en la MGA 0299 se calculó el contenido de fármaco estimado en cada una de las muestras (Xi).

Tabla 14.- Peso de las tabletas (m) elaboradas junto al porcentaje de fármaco en cada una (Xi) y la cantidad de fármaco en cada muestra (mg de fármaco) además de los promedios obtenidos.

Muestra	Peso en mg (m)	Xi	mg de fármaco
1	0.628	99.7486	398.9944
2	0.63	100.0662	400.2651
3	0.622	98.7955	395.1823
4	0.612	97.2072	388.8289
5	0.631	100.2251	400.9004
6	0.635	100.8604	403.4418
7	0.634	100.7016	402.8064
8	0.62	98.4779	393.9117
9	0.63	100.0662	400.2651
10	0.624	99.1132	396.453
Promedio	0.6266	99.5262	398.1049

Las tabletas mostraron un peso promedio de 626.6 mg, con un porcentaje de fármaco promedio del 99.52% cumpliendo de esa manera las especificaciones farmacopeicas, esta especifica que las tabletas de ibuprofeno no deben tener menos del 95% de fármaco ni más del 105%.

Los datos mostrados indican que las tabletas contienen la cantidad de fármaco necesario indicado en la farmacopea, sin embargo, se debe determinar el criterio de

aceptación (tabla 14) especificado en la MGA 0299, este es obtenido utilizando los datos de la valoración del principio activo y los datos de la tabla 15.

Tabla 15.- Valores obtenidos de la valoración del principio activo (A), promedio del peso de las muestras (m), el promedio del porcentaje de fármaco en las muestras (Xi) y la desviación estándar del porcentaje de fármaco de las muestras.

A (Valoración PA)	Promedio de m	Promedio de Xi	Desviación estándar de Xi
99.8635	0.6266	99.5258	1.1286

Al tener 10 muestras el criterio de aceptación será: la desviación estándar de Xi por 2.4, de la siguiente manera:

$$\text{Criterio de aceptación} = 2.4 * 1.1286 = 2.7086$$

Por lo que las tabletas cumplen los parámetros para este estudio al estar debajo del límite máximo permitido ($L1 = 15$), donde $2.7086 < 15$.

6.6 Evaluación de la velocidad de liberación del ibuprofeno en los comprimidos

6.6.1 Perfil de disolución del coprocesado (SBA-ibuprofeno)

El promedio de las muestras obtenidas en el perfil de disolución elaborado con las tabletas elaboradas empleando el coprocesado de sílice-ibuprofeno por compresión directa se encuentra en la figura 12, durante la prueba las tabletas se desintegraron antes de los 10 minutos, lo que mostro una mejora en la disolución del Ibuprofeno.

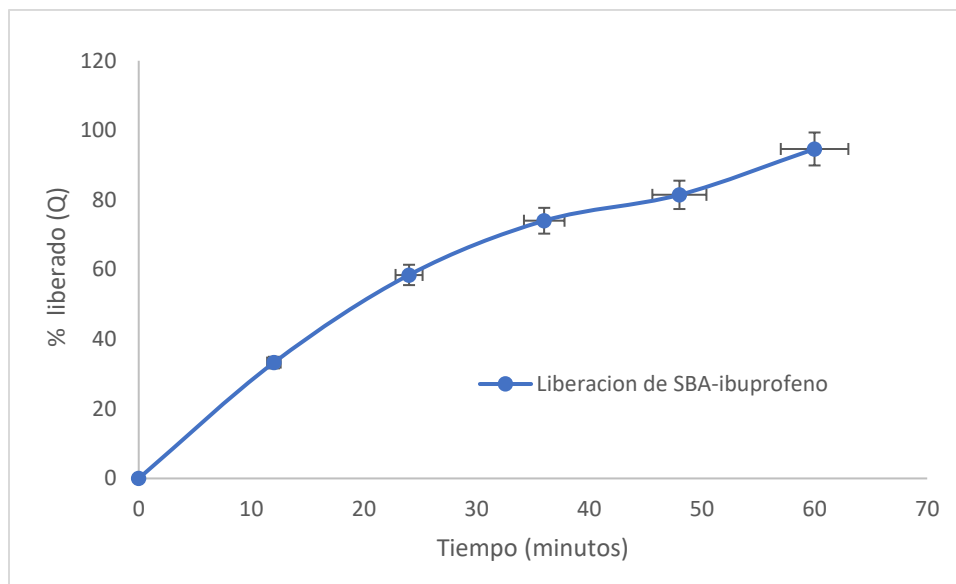


Figura 12.- Promedio del perfil de liberación de tabletas elaboradas con el coprocesado (SBA-ibuprofeno) durante 60 minutos, donde el \bar{x} del %CV = 2.3.

La liberación obtenida por las tabletas del coprocesado cumple con el valor mínimo (Q = 80%) para el API ibuprofeno, ya que logra liberar hasta el 94.65% del fármaco, al terminar la disolución.

6.6.1 Perfil de disolución del Motrin® de 400 mg

La figura 13, corresponde al promedio de los datos obtenidos en el perfil de liberación realizado con el medicamento de referencia para ibuprofeno (Motrin® de 400 mg), donde las tabletas se desintegraron antes de los primeros 5 minutos.

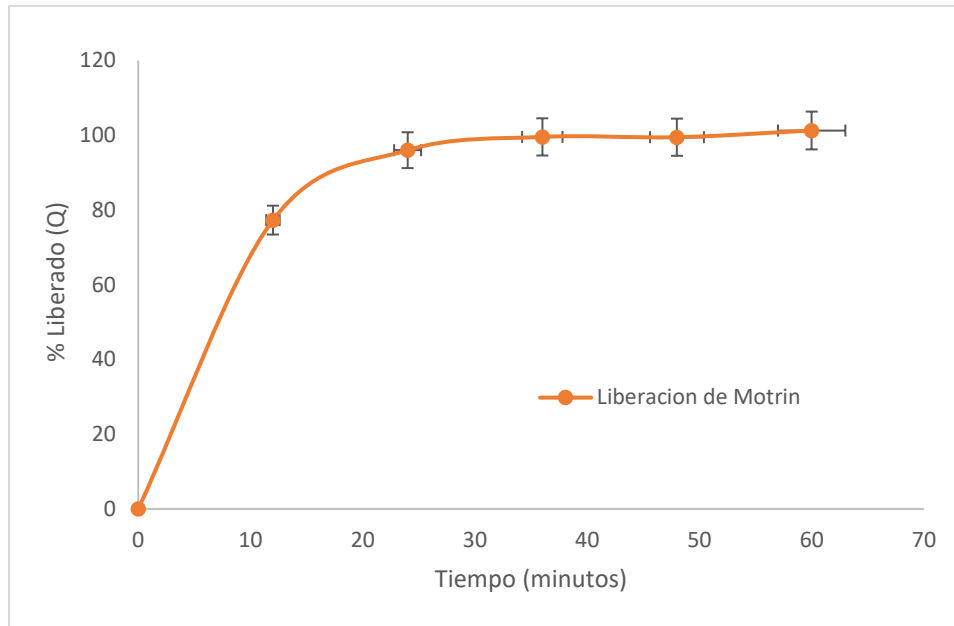


Figura 13.- Promedio del perfil de liberación de tabletas de Motrin® 400 mg durante 60 minutos, donde el \bar{x} del %CV = ± 3 .

Puesto que el Motrin® se considera el perfil de referencia se basará en este para obtener los factores de f_1 y f_2 para determinar la intercambiabilidad con las tabletas elaboradas del coprocesado.

6.6.2 Modelo matemático

En cuanto a la cinética de liberación obtenida el análisis con DDSolver indica que el comprimido elaborado con el coprocesado sigue la cinética de Hixson-Crowell al tener una R ajustada de 0.9937 y un AIC de 15.2746 siendo este entre todos los modelos el menor por lo que el modelo se ajusta mejor a este, sin embargo, los modelos de Peppas y Weibull tienen una R ajustada alta (0.9899) esto nos ayuda a conocer que el valor de n (0.609) lo que indica un transporte anómalo por hinchamiento que se correlaciona con el modelo de Hixson al ser este una variación entre el área de la superficie de las tabletas y el tamaño de partícula, por lo que al desintegrarse la matriz el fármaco se libera no por difusión si no por disolución. La curvatura en el perfil de disolución se explica mediante el modelo de Weibull ya que la β del modelo da un valor de (1.128) indicando una curva sigmoide ascendente.

Al analizar la figura x mediante el programa DDsolver se puede determinar que su cinética de liberación es de primer orden, al tener una R ajustada de 0.9791 y un AIC de 15.1165 nos indica que la liberación se ajusta al modelo plantado.

6.6.3 Factores de similitud

Los valores de diferencia y similitud (f_1 y f_2) se analizaron utilizando el programa DDsolver al ser comparadas ambas disoluciones (Figura 14) se puede comprobar que no pueden ser intercambiables al tener un valor de f_1 (27.8) mayor al permitido (hasta 15), además de tener un valor de f_2 (26.52) menor a 50 lo que indica la diferencia total entre los perfiles de disolución elaborados, por lo que los comprimidos elaborados con el coprocesado SBA-ibuprofeno pueden ser denominados genéricos mas no intercambiables con el medicamento Motrin® 400 mg.

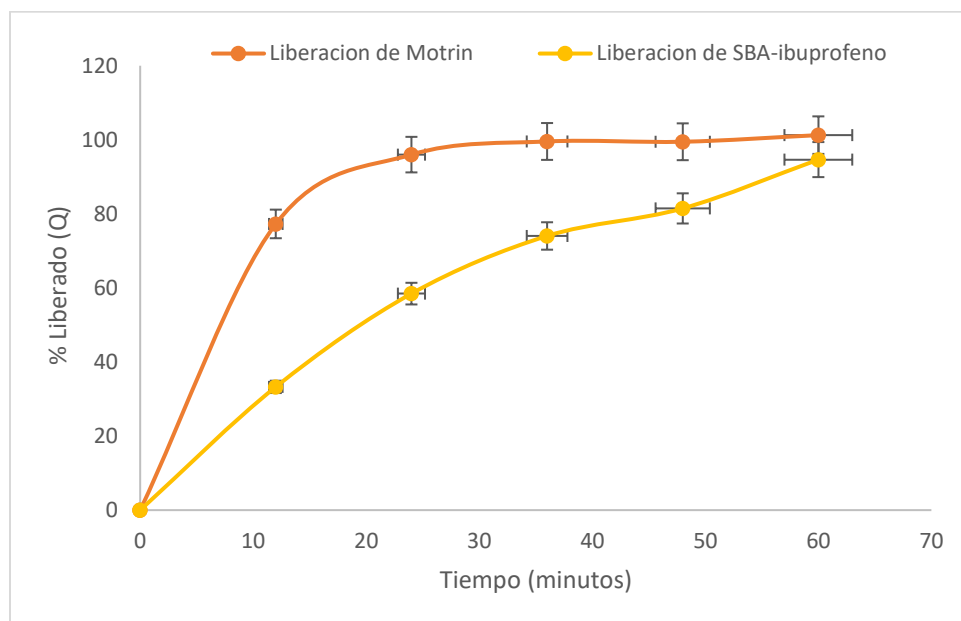


Figura 14.- Comparación entre los perfiles de liberación de las tabletas de Motrin® 400 mg (naranja) y las tabletas elaboradas con el coprocesado (SBA-ibuprofeno) (amarillo).

7.- CONCLUSIONES

La realización de coprocesado utilizando sílice (SBA-15) e ibuprofeno mediante la técnica de lecho fluidizado mostró un rendimiento final del 96.46% por lo que se consideró como un proceso exitoso. El coprocesado (SBA-ibuprofeno) obtenido mostro capacidades reológicas mejoradas en comparación del ibuprofeno en solitario disminuyendo la cohesión a las superficies y la necesidad de ayuda externa para fluir libremente, gracias al uso de la sílice (SBA) al tener mejores características de flujo. Tanto la velocidad de flujo como el ángulo de reposo presentaron características excelentes por lo que se hace viable su uso para compresión directa, esto puede deberse al hecho de que el lecho fluidizado genera gránulos durante su proceso, dándole una forma más circular y uniforme al polvo elaborado, además de que el contenido de ibuprofeno en el coprocesado final corresponde al 95 %, por lo que en un gramo de composito 950 mg serian de ibuprofeno y 50 mg de SBA.

Las tabletas mostraron un peso promedio de 626.6 mg, con un porcentaje de fármaco promedio del 99.52% cumpliendo de esa manera las especificaciones farmacopeicas y la dosis propuesta inicialmente (400mg). Por lo que las tabletas cumplen los parámetros para este estudio al estar debajo del límite máximo permitido. Además de cumplir con las pruebas de calidad propuestas por la farmacopea en su 13^a edición manteniendo un buen índice de friabilidad menor al 1% y una dureza de 8.09 KgF.

La liberación obtenida por las tabletas del coprocesado cumple con el valor mínimo ($Q = 80\%$) para el API ibuprofeno, ya que logra liberar hasta el 94.65% del fármaco, al terminar la disolución, además de mostrar una cinética de liberación ajustada al modelo de Hixson-Crowell, por lo que al desintegrarse la matriz el fármaco se libera no por difusión si no por disolución. sin embargo, al no cumplir los valores de F1 y F2 propuestos en la NOM-177, los comprimidos elaborados con el coprocesado SBA-ibuprofeno pueden ser denominados genéricos mas no intercambiables con el medicamento Motrin[®] 400 mg.

8.- RECOMENDACIONES

- Realizar estudios de tamaño y forma de partícula para caracterizaciones futuras.
- Realizar un proceso de caracterización SeDeM del coprocesado.
- Analizar la característica morfológica del coprocesado (estado cristalino - amorfo).
- Realizar estudios de estabilidad posteriores con el coprocesado realizado.
- Evaluar la viabilidad de generar diversos coprocesados cargados con diferentes fármacos

9.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Excipientes de medicamentos. 2021. Obtenido de: <https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/etiquetado-y-prospectos/excipientes-de-medicamentos/#>
2. Alexander Sulbarán, Germán E. Matiz, Yolima Baena. Acetilación del almidón de millo (*Pennisetum glaucum*) y evaluación de su aplicación como posible excipiente. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, Vol. 47(2), 255-276, 2018. <http://dx.doi.org/10.15446/rcciquifa.v47n2.73969>
3. Ángel Muñoz Ruiz, M f Victoria Velasco Antequera, M. Carmen Monedero Perales y M. Rosa Jiménez-Castellanos Ballesteros. (2001). Desecación y liofilización en José Luis Vila Jato (Ed.). *TECNOLOGIA FARMACEUTICA Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Volumen I.* Editorial SINTESIS.
4. Aulton Michael E. and Satyanarayana Somavarapu. Drying “Dynamic convective dryers”. *Aulton’s Pharmaceutics “The Design and Manufacture of Medicines”*. 2018 Elsevier Ltd. Fifth edition. PP. 498-517
5. Álvarez, D. O. (2024, 24 octubre). Disolución - Concepto, tipos, componentes, propiedades y ejemplos. Concepto.

<https://concepto.de/disolucion/#:~:text=Cuando%20se%20forma%20una%20disoluci%C3%B3n,propiedades%20qu%C3%ADmicas%20de%20cada%20uno.>

6. Amozorrutía, M. De Arino, L. de Giau-Triulzi, R. Flores-Rendón, H. Huerta-Guerrero, J.A. González-González, A. Hernández-Guerrero, E. Murcio-Pérez, J.O. Jáquez-Quintanal, A. Meixueiro-Daza, J.R. Nogueira-de Rojas, H. Rodríguez-Hernández, R. Santoyo-Valenzuela, S.C. Solorzano-Olmos, L.F. Uscanga-Domínguez y F. Zamarripa-Dorsey. Consenso mexicano sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de la gastropatía y enteropatía por antiinflamatorios no esteroideos. *Revista de Gastroenterología de México*. Volumen 85, Número 2, Abril-Junio 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.11.003>
7. Aragón Fernández, J., González Santos, R., & Fuentes Esteves, G. (2010). Estudio *in vitro* de liberación de fármacos desde un biomaterial compuesto. *Revista CENIC. Ciencias Químicas*, 41 (), 1-8. Obtenido de: <https://www.redalyc.org/pdf/1816/181620500008.pdf>
8. ATSDR. (s. f.). Sílice (Silica). ToxFAQs™. 2020. Obtenido de: https://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts211.html
9. BASF Pharma. Información técnica Ibuprofeno. (2021). https://pharma.basf.com/files/brochures/BASF_PHA002599_Ibuprofen_Technical_Brochure_letter_RZ_ES-LA.pdf
10. Bolívar Gabriel. Ley de Fick. Liferder. 2020. Obtenido de: <https://www.liferder.com/ley-de-fick/>
11. Camilo Fonseca Juan, Garzón López Paola. Efecto de la fuerza de compresión sobre los atributos críticos de calidad en tabletas de liberación inmediata de furosemida. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, Vol. 46(2), 235-255, 2017. <http://dx.doi.org/10.15446/rcciquifa.v46n2.67958>
12. Campos, Santiago Nicolás; Cid, Alicia Graciela; Briones Nieva, Cintia Alejandra; Romero, Analía Irma; Villegas, Mercedes; Gonzo, Elio Emilio, Bermúdez, José María. Aplicación de un modelo matemático para evaluar perfiles de liberación de

sistemas de administración de fármacos. Investigaciones en Facultades de Ingeniería del NOA 7 (2021) pág. 361-367.

13. Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos. (2018, 3 de noviembre). Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU.; FDA. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion>
14. Conceição Jaime, Oluwatomide Adeoye, Helena Cabral-Marques, Angel Concheiro, Carmen Alvarez-Lorenzo, Sousa Lobo José Manuel. Orodispersible Carbamazepine/Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Tablets Obtained by Direct Compression with Five-in-One Co-processed Excipients. AAPS PharmSciTech (2020) 21:39 DOI: 10.1208/s12249-019-1579-5
15. Diego R. Martínez, Julio L. Albín, José C. Cabaleiro, Tomás F. Pena, Francisco F. Rivera y Vicente Blanco. El Criterio de Información de Akaike en la Obtención de Modelos Estadísticos de Rendimiento. Jornadas de Paralelismo. 2009. Obtenido de: https://www.researchgate.net/profile/Tomas-Pena/publication/236279245_El_criterio_de_informacion_de_Akaike_en_la_obtencion_de_modelos_estadisticos_de_Rendimiento/links/58904fa3aca272bc14be3600/El-criterio-de-informacion-de-Akaike-en-la-obtencion-de-modelos-estadisticos-de-Rendimiento.pdf
16. DVA. Excipientes y aditivos de la industria cosmética. 2018. Obtenido de: <https://dva.com/mx/blog-mx/excipientes-y-aditivos-de-la-industria-cosmetica/#:~:text=El%20excipiente%20es%2C%20de%20forma,mejorar%20las%20caracter%20ADsticas%20de%20estos.>
17. Drechsler, Margarete y Hasenzahl, Steffen. (2011). Formulaciones farmacéuticas y cosméticas. España (2 350 742). OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS. Obtenido de: <https://patentimages.storage.googleapis.com/c2/74/56/9825686d5ecc33/ES2350742T3.pdf>

18. Excipientes Farmacéuticos. (s. f.). Dióxido de Silicio en Polvo (SiO_2). LFA Prensas de Tabletas. 2024. Obtenido de: [https://www.lfatabletpresses.com/es/oxido-de-silicio#:~:text=El%20%C3%B3xido%20de%20silicio%20\(IV,con%20sustancias%20en%20el%20cuerpo.](https://www.lfatabletpresses.com/es/oxido-de-silicio#:~:text=El%20%C3%B3xido%20de%20silicio%20(IV,con%20sustancias%20en%20el%20cuerpo.)
19. Factores y mercadeo S.A. Materias primas e ingredientes para industrias (2020). Dióxido de Silicio AA-6P Grado Alimentos. <https://factoresymercadeo.com/wp-content/uploads/2020/10/DIOXIDO-DE-SILICIO.pdf>
20. Flowers, P., Theopold, K., Langley, R., & Robinson, W. R., PhD. (2022, 2 junio). 11.1 El proceso de disolución - Química 2ed | OpenStax. <https://openstax.org/books/qu%C3%ADmica-2ed/pages/11-1-el-proceso-de-disolucion#:~:text=En%20el%20proceso%20de%20disoluci%C3%B3n,la%20dispersi%C3%B3n%20de%20la%20materia.>
21. Gallo Loreana...[et al.]. - 1a ed.- Bahía Blanca: Editorial de la Universidad Nacional del Sur. Ediuns, 2019. Obtenido de: https://ediuns.com.ar/wp-content/uploads/2020/08/TECNOLOGIA-FARMACEUTICA_web.pdf
22. Gruber Peter y Mohr Wolfgang. (2015). Ibuprofeno solubilizado (Patente Española No. 2 546 258). Oficina Española de patentes y marcas. <https://patentimages.storage.googleapis.com/24/31/8a/e5a4fc8de79f1a/ES2546258T3.pdf>
23. Heredia Ayala, Nathaly Sofía. Comparación de cuatro modelos matemáticos para el análisis de la cinética de liberación de fármacos a partir de nanopartículas basadas en ácido poli(láctico-co-glicólico) sintetizadas por el método de nanoprecipitación. ESPE. 2021. Obtenido de: <https://repositorio.espe.edu.ec/bitstream/21000/25687/1/T-ESPE-044713.pdf>
24. INEGI. Estadísticas a propósito de la Industria farmacéutica. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. 2016. Obtenido de: https://www.inegi.org.mx/contenidos/productos/prod_serv/contenidos/espanol/bvini/egi/productos/nueva_estruc/702825088583.pdf

25. Ingrid Amalinalli Ortíz Reyes, Domingo Francisco Javier Aguilar Medina. Revisión Farmacológica de ibuprofeno. Facultad de Medicina, UNAM. (2023). https://farma.facmed.unam.mx/wp/wp-content/uploads/2023/04/4.RFI_.pdf
26. Jaime Escolar Medina. UC3M. (2017). Caracterización de lechos fluidizados con mezclas binarias de partículas. Obtenido de: https://e-archivo.uc3m.es/bitstream/handle/10016/28275/TFG_Jaime_Escolar_Medina.pdf?sequence=1&isAllowed=y
27. J. Braz. Chem. Soc. Development of a Dissolution Test for Fenbendazole-Praziquantel Capsules Using UV-PLS Method. Vol. 28, No. 6, 1030-1037, 2017. Printed in Brazil - ©2017. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20160258>
28. José Luis García Jiménez, Marta Alandí Palanca, Daniel Bergliter García y Sebastián Hernández de Luján. Aditivos alimenticios. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (MAPA). 2008. Obtenido de: https://www.mapa.gob.es/ministerio/pags/biblioteca/revistas/pdf_DYC%5CDYC_2008_102_80_86.pdf
29. José Raúl Medina López, Carlos Abner García Lugo, Marcela Hurtado y de la Peña, Adriana Miriam Domínguez-Ramírez. Estudio de liberación *in vitro* de ibuprofeno en grageas: influencia de la dosis y el aparato de disolución. Rev Mex Cienc Farm 46 (2) 2015. Obtenido de: <https://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v46n2/1870-0195-rmcf-46-02-00024.pdf>
30. Julia Bottini. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA (SCB) DE FÁRMACOS. COLFARMA. 2022. Ficha 9-22: Biofarmacia y el sistema de clasificación biofarmacéutica. Obtenido de: <https://www.colfarma.info/colfarma/wp-content/uploads/2022/01/BIOFARMACIA.pdf>
31. Juan Francisco Ávila Rodríguez. UAM. Diseño y evaluación de materias primas farmacéuticas empleadas en la elaboración de tabletas. (2023).

<https://repositorio.xoc.uam.mx/jspui/retrieve/7589f0de-8135-4ef0-b584-78ba1dd90ee7/250631.pdf>

- 32.** Krzysztof Woyna-Orlewicz, Witold Brniak, Wiktor Tataro, Magdalena Strzebońska, Dorota Haznar-Garbacz, Joanna Szafraniec-Szczęsny, Agata Antosik-Rogóż, Kamil Wojteczko, Mirosław Strózik, Mateusz Kurek, Renata Jachowicz, Aleksander Mendyk. Investigating the Impact of Co-processed Excipients on the Formulation of Bromhexine Hydrochloride Orally Disintegrating Tablets (ODTs). *Pharmaceutical Research* (2023) 40:2947–2962
<https://doi.org/10.1007/s11095-023-03605-x>
- 33.** Lidia Montes Mateo. Universidad de Sevilla. (2022). Modelado y simulación de un reactor de lecho fluido para la combustión de partículas DE CARBÓN. Obtenido de:
<https://biblus.us.es/bibing/proyectos/abreproy/20007/fichero/memoria.pdf>
- 34.** Marival Bermejo. Estudios Liberación Correlaciones IVIV. Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Valencia. 2004. Obtenido de:
<https://www.uv.es/~mbermejo/LiberacionTema26.pdf>
- 35.** Marriam Yamin, Zafar Khan Ghouri, Nashiour Rohman, Junaid Ali Syed, Adam Skelton, Khalid Ahmed. Unravelling pH/pKa influence on pH-responsive drug carriers: Insights from ibuprofen-silica interactions and comparative analysis with carbon nanotubes, sulfasalazine, and alendronate. *ELSEVIER. Revista de gráficos y modelado molecular*. Volumen 128, mayo de 2024.
<https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2024.108720>
- 36.** Marriott Christopher. Rheology. Aulton's *Pharmaceutics "The Design and Manufacture of Medicines"*. 2018 Elsevier Ltd. Fifth edition. PP. 93-114
- 37.** Martines Solo Gerardo; Adrian Flores Ortega; Juan Mercado Flores; Melva Lopes Orozco. Características de secado de nopal {Opuntia ficus-indica} por lecho fluidizado. Universidad de Guanajuato. Vol. 20 Número Especial 3, Diciembre 2010

- 38.** Ministerio de Comercio Exterior y Turismo (MINCIT). guía para el reconocimiento de una sustancia gras en Estados Unidos. 2018. Biblioteca Nacional del Perú N° 2018-09638. Obtenido de: https://ram-cms.promperu.gob.pe/images-ram/regulacion/Guia_Reconocimiento_Sustancia_GRAS_EEUU1.pdf
- 39.** M.V. Bielsa-Fernández, J.L. Tamayo-de la Cuesta, J. Lizárraga-López, J.M. Remes-Troche, R. Carmona-Sánchez, J.M. Aldana-Ledesma, J.M. Avendano-Reyes, M.A. Ballesteros-Rodríguez-Anaya Armando, Pablo Octavio-Aguilar, Juan Carlos Gaytán-Oyarzún. Consumo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos en Pachuca, Hidalgo. Salud pública Méx vol.57 no.5 Cuernavaca sep./oct. 2015. Obtenido de: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342015000500005
- 40.** Ochoa Sánchez, Sofía. Sistema de clasificación biofarmacéutica en la solicitud de una bioexención. universidad complutense.2018. Obtenido de: <https://docta.ucm.es/rest/api/core/bitstreams/a76c5a41-6a19-4996-baea-6b0e62fe1c86/content>
- 41.** Okawara. Secador de lecho fluidizado. Japon. 2024. Obtenido de <https://www.directindustry.es/prod/okawara-mfg-co-ltd/product-157584-1692821.html>
- 42.** Pabón-Varela Y, González-Julio LK. Formas farmacéuticas. (Documento de docencia N° 12). Bogotá: Ediciones Universidad Cooperativa de Colombia, 2017. Doi: <https://doi.org/10.16925/greylit.2110>
- 43.** Procuraduría Federal del Consumidor (PROFECO). Medicamentos genéricos y de patente ¿Cuánto cuestan? México. 2016. Obtenido de: <https://www.gob.mx/profeco/documentos/medicamentos-genericos-y-de-patente-cuanto-cuestan?state=published>
- 44.** Paka Bhavana and M Sunitha Reddy. (2023). A review on co-processed excipients used in direct compression of tablet dosage form. GSC Biological and

Pharmaceutical Sciences, 2023, 23(01), 212–219. DOI: 10.30574/gscbps.2023.23.1.0100

45. Possehl. (s. f.). Dióxido de Silicio, panorama 2021 para la industria de alimentos y bebidas – Possehl. <https://www.possehl.mx/dioxido-de-silicio-panorama2021-alimentos-bebidas/>
46. Pubchem. Ibuprofeno. Biblioteca Nacional de Medicina EU. 2024. Obtenido de: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3672>
47. Química Industrial.cl. Ácido Propanoico. 2016. Chile. Obtenido de: <https://quimicaindustrial.cl/producto/acido-propanoico/>
48. Quintero Coronel D, F. Consuegra Vargas y E. Espinel Blanco, “Modelo Euleriano-Lagrangiano del proceso de gasificación en lecho fluidizado”, INGE CUC, vol. 16, no. 1, 2020. DOI: <http://doi.org/10.17981/ingecuc.16.1.2020.012>
49. Rasenack, N., & Müller, B. W. ELSEVIER. (2002). Ibuprofen crystals with optimized properties. International journal of pharmaceutics, 245(1-2), 9-24. DOI: 10.1016/S0378-5173(02)00294-6
50. Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Marian E Quinn. (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sexta edición. pp. 309-310
51. Ramírez Carrillo Irving Oswaldo, Ramírez Saynes Bianca Isabel. Obtención de un excipiente de polvo de cáscara de huevo como diluyente para fabricación de tabletas. UNAM. 2020. Obtenido de: <https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000804720/3/0804720.pdf>
52. Ríos-Quintana Rogelio, Laura Olivia Estrada-Hernández. Descripción y cuantificación de riesgos atribuidos a analgésicos antiinflamatorios no esteroideos no selectivos consumidos por la población mexicana. Med. interna Méx. vol.34 no.2. 2018. DOI <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.2073>

- 53.** Rodriguez Saavedra LR, Cruz Julca CA, Cruz Aranda LA, Alva Plasencia PM. Calidad Biofarmacéutica e Intercambiabilidad de Medicamento. *Ars Pharm.* 2021. 62(3):315-27. Doi: 10.30827/ars.v62i3.15917
- 54.** Rojas John. Excipient Design by Co-Processing for Direct Compression Applications. Springer International Publishing Switzerland 2015 A. S. Narang, S. HS. Boddu (eds.), Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery, DOI 10.1007/978-3-319-20206-8_20
- 55.** Rojas Orlando, Briceño María Isavel, Avedaño Jorge. Fundamentos de Reología. Venezuela. 2012. Cuaderno FIRP S521-C. Version 3. Obtenido de: <https://es.firp-ula.org/wp-content/uploads/2019/07/S521C.pdf>
- 56.** Ruiz-Rico María, Édgar Pérez-Esteve, Ana Fuentes y José Manuel Barat. (2018). Sistemas de encapsulación y liberación controlada basados en el uso de puertas moleculares. *Nutr Hosp* 2018;35(N.º Extra. 4): 150-154 DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.2142>
- 57.** Sajal Jain, Rata de Ritu, Sumando Saini, Nagaich Upendra, Inderbir Singh. Excipientes coprocesados desarrollados mediante secado por aspersión: una revisión. *AIP* 2986, 030119 (2024). <https://doi.org/10.1063/5.0192560>
- 58.** Secretaria de economía. Perfil de Mercado del sílice. dirección general de desarrollo minero. 2017. Obtenido de: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/287808/Perfil_Silice_2017.pdf
- 59.** Secretaria de Salud. (Cofepris). Listado actualizado de Medicamentos de referencia 2024-1. México. 2024. Obtenido de: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/917171/LMR_2024-01_actualizaci_n_16_mayo_2024.pdf
- 60.** Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 13 ed. México; 2021.

61. Swadhin Sekhar Biswal, Chandan Bhogendra Jha, Ayush Kumar, Arun Sharma, Gurvinder Singh, Charanjit Kaur, Rajesh Kumar. Evaluación del potencial retardante de liberación de excipientes coprocesados en comprimidos de liberación sostenida de fumarato de quetiapina. AIP 2800, 020143 (2023). <https://doi.org/10.1063/5.0162840>
62. UNAM. Hoja de seguridad "benceno". 2016. Facultad de química UNAM. Obtenido de: <https://quimica.unam.mx/wp-content/uploads/2016/12/5benceno.pdf>
63. USP 33 Farmacopea de los Estados Unidos de América. Ed.33. Pág. 626 – 631. Obtenido de: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/ES/c711usp33spa.pdf
64. Villanova, Janaina Cecília Oliveira; Lima, Tadeu Henrique; Patrício, Patrícia Santiago; Pereira, Fabiano Vargas; Ayres, Eliane. Síntese e caracterização de beads acrílicos preparados por polimerização em suspensão visando aplicação como excipiente farmacêutico para compressão direta. SciELO. Quím. Nova 35 (1). 2012. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422012000100023>
65. Vishal Bhatia, Ashwani Dhingra, Bhawna Chopra, Kumar Guarve. ELSEVIER. (2022). Co-processed excipients: Recent advances and future perspective. Revista de ciencia y tecnología de administración de medicamentos. Volumen 71. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103316>
66. Virginia Sáez, Estibaliz Hernández y Lucio Sanz Angulo. SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE MEDICAMENTOS. Revista Iberoamericana de Polímeros Volumen 3(3), Julio de 2002. Obtenido de: <https://reviberpol.org/wp-content/uploads/2019/08/2003-saez-1.pdf>
67. Wikipedia. Tablets that failed due to capping and lamination compared to a normal tablet. 2012. Obtenido de: [https://en.wikipedia.org/wiki/Tablet_\(pharmacy\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Tablet_(pharmacy))
68. Yarim E. De la Luz Cuellar. Automedicación con analgésicos en México. 2020. Ciencia. volumen 71 número 2. Obtenido de:

10.- ANEXOS

10.1 Linealidad y exactitud

Se realizó la curva de calibración al diluir ibuprofeno en etanol y leyendo en un espectrofotómetro a 223 nm. Los datos obtenidos se encuentran en la tabla 13 mostrando un coeficiente de variación menor al 3 % además de tener una R2 de 0.9964 por lo que se considera válida para realizar los estudios de validación al cumplir los criterios de aceptación.

Tabla 13.- Valores obtenidos para realizar la curva de calibración.

Concentración uL	Promedio de ABS	DS	%CV
100	0.328783333	0.00687122	2.089893093
150	0.474583333	0.008229804	1.734111374
200	0.6093	0.015375045	2.523394833
250	0.802183333	0.020764818	2.588537699
300	0.952166667	0.022977264	2.413155693

Al tener la curva de calibración se debía determinar su linealidad, por lo que se realizaron los cálculos necesarios dando los siguientes resultados (tabla 14), los cuales cumplen los criterios de aceptación. Al igual que los datos de exactitud (tabla 15) ya que la desviación estándar es mínima y la distribución F no supera a la Fmax.

Tabla 14.- Valores obtenidos de la linealidad del método.

Parámetro	Abreviación	Resultado	Valor de aceptación
Coeficiente de correlación	R2	0.9964	0.98
	ICb0+	0.0103	>0

Intervalo de confianza de la intersección	ICb0-	-0.0095	0<
Intervalo de confianza de la pendiente	ICb1+	0.0031	>0
	ICb1-	0.0030	>0

Tabla 15.- Valores obtenidos de la exactitud del método.

Parámetro	Resultado
DS máxima	6.43E-06
DS mínima	1.3333E-08
F max	482.25
Dis F	6.3882

Tabla 16.- Valores completos obtenidos en la linealidad del método.

Parámetro	Abreviación	Valor
Pendiente	b1	0.003095996
Intersección	b0	0.000362456
DS residuos	Sy/x	0.008149038
Coef. Regresión	R2	0.996447773
Ds de intersección	Sb0	0.004604734
Valor de t	t	2.160368656
Intervalo de confianza de la intersección	ICb0+	0.01031038
		-
de la intersección	ICb0-	0.009585468
DS pendiente	Sb1	2.04795E-05
Intervalo de confianza de la pendiente	ICb1+	0.00314024
	ICb1-	0.003051753
Limite de detección	LD	2.04795E-05

10.2 Valoración de la carga del compuesto (SBA-Ibuprofeno)

La valoración de la carga en el compuesto (SBA-Ibuprofeno) se realizó mediante espectrofotometría UV-Vis empleando etanol como disolvente, por lo que se leyó a 264 nm dando los siguientes resultados (Tabla 17):

Tabla 17.- Absorbancias medidas del composito

Muestra	ABS
1	0.5154
2	0.5375
3	0.5417
Promedio	0.5315

10.3 Resultados de la prueba de dureza

Los datos recopilados (Tabla 18) durante la prueba de dureza cumplen con los requerimientos farmacológicos.

Tabla 18.- Datos completos de la prueba de dureza

Muestra	Peso mg	Dureza KgF
1	628	7.31
2	630	8.4
3	622	6.95
4	612	8.4
5	631	8.44
6	635	8.83
7	634	8.61
8	620	6.95
9	630	7.87
10	624	9.14
promedio	626.6	8.09
suma	6266	
pesar	313.3	