



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO.



División de ciencias biológicas y de la salud
Departamento de sistemas biológicos

Licenciatura

Químico Farmacéutico Biólogo

Línea de investigación:

**Diseño y evaluación de materias primas farmacéuticas empleadas
en la elaboración de tabletas**

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

**Desarrollo de un coprocesado a base de almidón para
comprimidos de liberación sostenida**

Juan Francisco Ávila Rodríguez

2183028535

Asesores:

Mtra. Leticia Ortega Almanza

35538 

Dra. Perla García Guzmán

44171 

ÍNDICE

1.	Resumen.....	5
2.	Introducción	5
3.	Marco teórico.....	6
3.1.	Coprocesados	6
3.2.	Pruebas realizadas en coprocesados y sus componentes.....	8
3.3.	Materia Prima.....	9
3.3.1.	Almidón	9
3.3.2.	Maltodextrina.....	12
3.3.3.	HPMC.....	13
3.3.4.	Metformina	14
3.4.	Métodos para la fabricación de tabletas.....	15
3.4.1.	Granulación	16
3.4.2.	Compresión directa	17
3.5.	Sólidos orales: Tabletetas.....	17
3.6.	Tabletas de liberación prolongada.....	18
3.7.	Caracterización reológica	19
3.7.1.	Densidad compactada y aparente MGA 1031	19
3.7.2.	Ángulo de reposo y velocidad de flujo MGA 1061	19
4.	Hipótesis.....	20
5.	Objetivo general.....	20
6.	Objetivos particulares	20
7.	Materiales y equipos	21
7.1.	Reactivos	21
7.2.	Materiales y equipos	21
8.	Metodología	22
8.1.	Pruebas de identidad	23
8.2.	Formulación del coprocesado	23
8.3.	Granulación húmeda	24
8.4.	Caracterización reológica	24
8.4.1.	Densidad compactada y aparente MGA 1031	24
8.4.2.	Ángulo de reposo y velocidad de flujo MGA 1061	25
8.5.	Control de calidad de los coprocesados (sin API) y comprimidos (con API)	26

8.5.1.	Resistencia a la ruptura (dureza).....	27
8.5.2.	Friabilidad o índice de abrasión	27
8.5.3.	Tiempo de desintegración.....	27
8.5.4.	Curva de calibración	27
8.5.5.	Uniformidad de contenido	27
8.5.6.	Disolución	28
8.5.7.	Ciclado térmico.....	28
9.	Resultados y discusión	29
9.1.	Características reológicas de las materias primas	29
9.2.	Caracterización reológica de los coprocesados obtenidos	29
9.3.	Distribución del tamaño de partícula.....	34
9.3.1.	Metformina DC85.....	34
9.3.2.	Coprocesado con API.....	35
9.4.	Tableteado de coprocesados	36
9.4.1.	Evaluación de tabletas de coprocesado	36
9.5.	Tabletas con API	40
9.5.1.	Evaluación de tabletas	40
10.	Conclusiones.....	43
11.	Referencias bibliográficas	44

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Metodología para la fabricación de un coprocesado. Recortada y editada el 20 de febrero del 2022.....</i>	<i>7</i>
<i>Figura 2. Cadenas de amilosa y amilopectina. Imagen recuperada de Ana Robert Estelrich (2019).</i>	<i>10</i>
<i>Figura 3. Usos del almidón. imagen traducida de Yu, J. K., & Moon, Y. S., 2021.</i>	<i>11</i>
<i>Figura 4. Estructura química de la maltodextrina.</i>	<i>13</i>
<i>Figura 5. Estructura química del HPMC.....</i>	<i>14</i>
<i>Figura 6. Nucleación de partículas.</i>	<i>16</i>
<i>Figura 7. Crecimiento de gránulos por coalescencia.</i>	<i>17</i>
<i>Figura 8. Proceso general de las pruebas realizadas.....</i>	<i>22</i>
<i>Figura 9. Aparato para el ángulo de reposo.</i>	<i>26</i>
<i>Figura 10. Grafica de medias de IC del coprocesado a base de almidón de maíz.</i>	<i>30</i>
<i>Figura 11. Grafica de medias de IH del coprocesado a base de almidón de maíz.</i>	<i>30</i>
<i>Figura 12. Grafica de medias de AR del coprocesado a base de almidón de maíz.</i>	<i>31</i>
<i>Figura 13. Grafica de medias de IC del coprocesado a base de almidón de papa.....</i>	<i>33</i>
<i>Figura 14. Grafica de medias de IH del coprocesado a base de almidón de papa.....</i>	<i>33</i>
<i>Figura 15. Grafica de medias de AR del coprocesado a base de almidón de papa.</i>	<i>34</i>
<i>Figura 16. Distribución del tamaño de partícula de la metformina DC85.</i>	<i>35</i>
<i>Figura 17. Distribución del tamaño de partícula del coprocesado seleccionado para ser tableteado junto con el API.....</i>	<i>35</i>
<i>Figura 18. Tabletas con moteado y ligeros astillamientos.</i>	<i>36</i>
<i>Figura 19. Tabletas de los coprocesados E, F y G.</i>	<i>36</i>
<i>Figura 20. Tabletas D-G de almidón de maíz.</i>	<i>37</i>
<i>Figura 21. Grafica de medias de dureza en las formulaciones de almidón de maíz.</i>	<i>38</i>
<i>Figura 22. Grafica de medias de tiempo de desintegración en las formulaciones de almidón de maíz.</i>	<i>38</i>
<i>Figura 23. Comparación de los tiempos de desintegración de ambos coprocesados.....</i>	<i>39</i>
<i>Figura 24. Curva de calibración de metformina.</i>	<i>41</i>
<i>Figura 25. Gráfica de disolución.....</i>	<i>42</i>

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Reactivos.....	21
Tabla 2. Materiales y equipos.....	21
Tabla 3. Formulaciones de los coprocesados.....	23
Tabla 4. Propiedades de flujo de acuerdo con el IC e IH (FEUM, 2011).	25
Tabla 5. Criterio de capacidad de flujo correspondiente ángulo de reposo (FEUM, 2011).	26
Tabla 6. Propiedades reológicas de la materia prima.....	29
Tabla 7. Propiedades reológicas del coprocesado a base de almidón de maíz.....	30
Tabla 8. Resultados de ANOVA de un solo factor para las formulaciones de almidón de maíz del IC.....	31
Tabla 9. Resultados de ANOVA de un solo factor para las formulaciones de almidón de maíz del IH.....	31
Tabla 10. Resultados de ANOVA de un solo factor para las formulaciones de almidón de maíz del AR.....	32
Tabla 11. Propiedades reológicas del coprocesado a base de almidón de papa.	32
Tabla 12. Resultados de ANOVA de un solo factor para las formulaciones de almidón de papa del IC.....	32
Tabla 13. Resultados de ANOVA de un solo factor para las formulaciones de almidón de papa del IH.....	32
Tabla 14. Resultados de ANOVA de un solo factor para las formulaciones de almidón de papa del AR.....	33
Tabla 15. Resultados de friabilidad y dureza de las tabletas de coprocesados (maíz y papa).	39
Tabla 16. Formulación de la tableta con el API.	40
Tabla 17. Resultados de dureza, friabilidad y desintegración de las tabletas con API y solo coprocesado.	40
Tabla 18. Porcentaje de fármaco disuelto en los diferentes tiempos de muestreo	41

1. Resumen

El presente trabajo se realizó con el objetivo de establecer por medio de diferentes formulaciones, si el almidón resulta favorable para la fabricación de una tableta de liberación sostenida, mediante la elaboración de coprocesados por el método de granulación vía húmeda, utilizando clorhidrato de metformina como fármaco modelo. Las materias primas se evaluaron conforme a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), posteriormente se fabricaron los coprocesados, analizando tanto el granulado (propiedades reológicas), como la desintegración y la friabilidad después de ser previamente tableteados. Los datos recabados se procesaron con el programa Statgraphics por medio de ANOVA de un solo factor. La formulación con un mayor contenido de almidón obtuvo un tiempo de desintegración de 110.67 ± 14.40 min, siendo el tiempo más prolongado, por esta razón se seleccionó para fabricar la tableta con el API, determinando parámetros de control de calidad como: desintegración, friabilidad, uniformidad de contenido y disolución.

Palabras clave: Almidón, coprocesado, características reológicas, liberación sostenida, granulación húmeda.

2. Introducción

La industria farmacéutica se encuentra en constante cambio, innovando tanto en nuevas formas de dosificación, como en el desarrollo de nuevos excipientes y/o métodos para mejorar las propiedades de los ya existentes. Un método novedoso es el coprocesamiento, que consiste en elaborar una combinación de dos o más excipientes que al unirse, brindan nuevas propiedades, dando lugar a excipientes multifuncionales, cuyas características no pueden obtenerse con una simple mezcla física (Bin, L. K., Gaurav, A., & Mandal, U. K., 2019).

El presente trabajo consistió en, elaborar un coprocesado a base de almidón de maíz y papa para una tableta de liberación sostenida, mediante el método de granulación vía húmeda, con el fin de aumentar tanto las propiedades físicas y mecánicas de los excipientes (Villafrute Robles, L., 2011). El almidón al ser un compuesto que se puede extraer de diferentes fuentes, lo vuelve accesible dentro

del mercado, haciéndolo una buena opción para elaborar coprocesados, generando así abaratar costos en la producción de medicamentos (Yu, J. K., & Moon, Y. S., 2021).

La formulación del coprocesado consistió en maltodextrina, HPMC y almidón (maíz y papa), con porciones fijas de HPMC del 6% y empleando un rango de proporciones de almidón (54-89%) y de maltodextrina (40-5%) teniendo un total de siete formulaciones por cada almidón utilizado. Se evaluaron las propiedades reológicas de los granulados, así como las tabletas elaboradas a partir de ellos. Realizando pruebas de calidad como dureza, friabilidad, desintegración, uniformidad de dosis y disolución. El almidón de maíz tiene mejores propiedades de compactación en comparación con el almidón de papa, puesto que este último presentó dificultades al momento de ser tableteado, debido a la falta de cohesividad entre sus partículas. Los valores obtenidos en la prueba de desintegración sugieren que existe una interacción entre la cantidad de maltodextrina y HPMC, que afecta los tiempos de desintegración de las tabletas, presentando un mayor tiempo de desintegración, a medida que se disminuye la cantidad de maltodextrina.

3. Marco teórico

3.1. Coprocesados

La industria farmacéutica ha mejorado en gran medida al paso del tiempo, mediante la innovación de diferentes técnicas, mecanismos y materiales que mejoran o potencian a las ya establecidas, un ejemplo de ello es el coprocesamiento de los excipientes, que modifica físicamente los materiales individuales sin alterar su estructura química, por lo tanto, los coprocesados presentan propiedades superiores a las simples mezclas físicas de los excipientes. (Thulluru, A., *et al.*, 2019; Zade, A., *et al.*, 2021). Por ello, su desarrollo no solamente resulta benéfico en la industria farmacéutica, sino también a los académicos para poder innovar nuevas formas de dosificación, con perfiles de liberación novedoso y una biodisponibilidad mayor al previsto. Además, brinda la capacidad de avanzar hacia el empleo de excipientes multifuncionales, en vez de múltiples tipos de excipientes

en una formulación, de manera que el coprocesado mejora la productividad, calidad y el perfil de liberación del fármaco (Zade, A., *et al.*, 2021).

Las ventajas principales que muestran los coprocesados radican en sus propiedades físico-mecánicas y organolépticas, que impactan directamente en la formulación, donde, repercute en la adición, eliminación y/o modificación de la cantidad de los excipientes utilizados. Algunas condiciones que debemos cuidar para obtener una buena fluidez son: el tamaño y distribución de las partículas. Otro aspecto importante es el rendimiento de disolución, que aumenta en los coprocesados, haciendo posible mantener la compresibilidad de un excipiente después de haber sido diluido por otro material. La compresibilidad también puede verse afectada en la fabricación de tabletas a través de la compresión directa, donde el coprocesado es benéfico para la operación. (Thulluru, A., *et al.*, 2019; Zade, A., *et al.*, 2021).

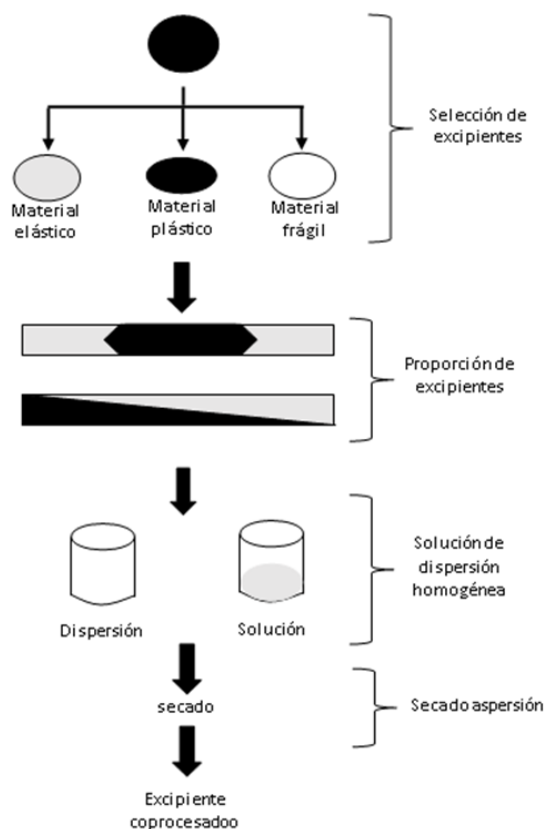


Figura 1. Metodología para la fabricación de un coprocesado.
Recortada y editada el 20 de febrero del 2022

Para desarrollar con éxito un coprocesado (ver figura 1) se necesitan de diferentes factores, comenzando con la adecuada selección de los excipientes que se desea combinar, identificándolos mediante el estudio cuidadoso de sus características y requisitos de funcionalidad. Una vez que tengamos las porciones que utilizaremos de los excipientes, es necesario medir el tamaño de partícula de cada uno de los componentes que se procesa en la fase dispersa, dado que el post procesamiento del tamaño de partícula depende de su tamaño inicial. Existen diferentes métodos de secado como el de aspersión o flash, cristalización, granulación entre otros, donde, dependiendo del método utilizado, el proceso puede ser optimizado e incluso esto puede contribuir a las variaciones de funcionalidad (Sarrate Arjona, R., 2017).

Los coprocesados principalmente se encuentran con dos limitaciones, la primera es que, al ser una mezcla de excipientes con porciones fijas, puede provocar dificultades al momento de emplearse en nuevas formulaciones, ya que se utiliza una cantidad del coprocesado que está previamente definida, y probablemente no sea la óptima para el API y la dosis por tableta. Y la segunda es que el adyuvante coprocesado carece de aceptación oficial en la farmacopea. Por esta razón, las mezclas farmacéuticas de los excipientes no aceptarán un aglutinante de relleno combinado (Thulluru, A., *et al.*, 2019).

A pesar de esto, los coprocesados pueden considerarse generalmente seguros (GRAS) siempre y cuando los excipientes que son utilizados para su elaboración cuentan con el certificado GRAS (por sus siglas en inglés Generally recognized as safe), que es una designación otorgada por la FDA, siendo de utilidad para evitar estudios toxicológicos adicionales a estos excipientes. Un obstáculo que presentan los coprocesados para que tengan éxito en el mercado, es la falta de inclusión en las monografías oficiales de la farmacopea (Thulluru, A., *et al.*, 2019).

3.2. Pruebas realizadas en coprocesados y sus componentes

Los excipientes coprocesados se han desarrollado como combinaciones multifuncionales y directamente comprimibles, de dos o más excipientes convencionales que interactúan a nivel de subpartículas. Los cambios en las características fundamentales de los excipientes, como el tamaño de las partículas,

la morfología, la porosidad, la densidad y el área superficial, pueden influir en su fluidez, compresibilidad, compactibilidad, capacidad de formación de tabletas y capacidad de dilución. Por esta razón, se emplean como relleno, aglutinante y desintegrante dentro de las formulaciones sólidas de administración oral, donde en algunos casos es necesario añadir lubricante previo a la compactación, obteniendo así la forma final del medicamento (Dražković, M., Djuriš, J., Ibrić, S., & Parojčić, J., 2018).

Antes de comenzar con el coprocesamiento se realizan pruebas exhaustivas a los polvos farmacéuticos, basadas en el análisis de compactación dinámica pudiendo contribuir a la evaluación de su rendimiento. Los atributos del compactado que han sido identificados como de particular importancia son: fracción sólida (densidad relativa), presión de compactación y resistencia a la tracción (Dražković, M., Djuriš, J., Ibrić, S., & Parojčić, J., 2018), estos atributos se relacionan entre ellos estableciendo las siguientes propiedades:

- i. Compresibilidad (fracción sólida vs presión de compactación).
- ii. Compactibilidad (resistencia a la tracción frente a fracción sólida).
- iii. Capacidad de formación de tabletas (resistencia a la tracción frente a presión de compactación) de los polvos farmacéuticos.

Una vez concluidas las pruebas de los materiales que formaran parte de nuestro coprocesado, se procede a la evaluación de sus propiedades de flujo (pruebas reológicas), el contenido de humedad, la higroscopicidad, la solubilidad, uniformidad de masa, densidad, resistencia a la tracción, friabilidad, desintegración, la tasa de humectación y la relación de absorción de agua para los compactos (Svačinová, P., *et al.*, 2019).

3.3. Materia Prima

3.3.1. Almidón

El almidón es un polisacárido vegetal que se almacena en raíces y semillas, siendo un polvo fino insípido e inoloro, compuesto por gránulos esféricos u ovoides muy pequeños según la variedad botánica del que fue extraído, formado por dos polímeros: la amilopectina y la amilosa, que se diferencian en la longitud de la

cadena y el grado de ramificación figura 2. La amilopectina es más ramificada (una cadena de enlaces glucosídicos α -D-(1-4) y α -D-(1-6)) y normalmente constituye alrededor del 75% del gránulo de almidón. La amilosa es principalmente lineal (residuos de glucosa unidos a α -D-(1-4)) y constituye el 25% del gránulo de almidón, aunque esto depende de la fuente vegetal del que fue extraído (James, M. G., *et al.*, 2003; Daudt, R. M., *et al.*, 2014; Tayade, R., *et al.*, 2019). Por ello, estos dos polímeros tienen diferentes características físicas, que dependiendo de la proporción en las que se encuentren jugará un papel importante en la apariencia, estructura y calidad del procesamiento industrial del almidón (Yu, J. K., & Moon, Y. S., 2021).

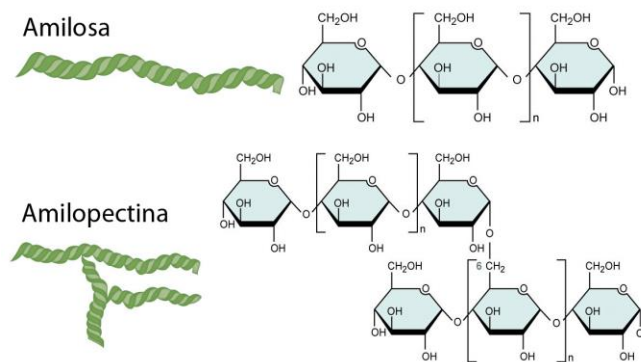


Figura 2. Cadenas de amilosa y amilopectina. Imagen recuperada de Ana Robert Estelrich (2019).

El almidón es utilizado en diversas aplicaciones industriales, como materia prima debido a la versatilidad de usos y su bajo costo, volviéndolo así, uno de los biopolímeros más utilizados en la tecnología de la administración de fármacos. Las propiedades funcionales que presentan los almidones se deben esencialmente al contenido de amilosa y amilopectina, afectando directamente a la cristalinidad, la viscosidad, la resistencia al cizallamiento, las características de gelatinización, la solubilidad, la pegajosidad, la textura y estabilidad de la pasta, el hinchamiento y la retrogradación (Builders, P.F. & Arhewoh, M.I., 2016).

El almidón ha sido ampliamente utilizado como un excipiente, demostrando numerosas ventajas en la producción de fármacos en términos de menor costo, seguridad y calidad del producto. Siendo utilizado principalmente para la fabricación de gránulos, capsulas y tabletas a granel, funcionando como aglutinante (5-10%

según el tipo de almidón), desintegrante (3-25%), diluyente, deslizante y lubricante (3-10% p/p). Regularmente cuando es utilizado, se requiere un paso previo de granulación para evitar problemas de flujo y segregación insuficientes. Sin embargo, el almidón que no está pregelatinizado no se comprime bien, y tiene a aumentar la friabilidad de las tabletas si se usa en altas concentraciones (Rowe, R. C., Sheskey, P., & Quinn, M., 2017; Builders, P. F. & Arhewoh, M. I., 2016; Tabasum, S, *et al.* 2019).

3.3.1.1. Almidón de maíz

El maíz es el tercer grano más importante del mundo, después del trigo y el arroz, que a partir de él se pueden obtener una gran variedad de productos industriales, incluidos almidón, edulcorantes, aceite de maíz, bebidas y alcohol industrial y biocombustibles figura 3 (Yu, J. K., & Moon, Y. S., 2021).

El almidón es una componente importante del maíz y constituye aproximadamente el 75 % de su materia seca, que se acumula en el tejido del endospermo. Dicho almidón está formado de un 75% de amilopectina y un 25% de amilosa (Tabasum, S, *et al.*, 2019; Yu, J. K., & Moon, Y. S., 2021).

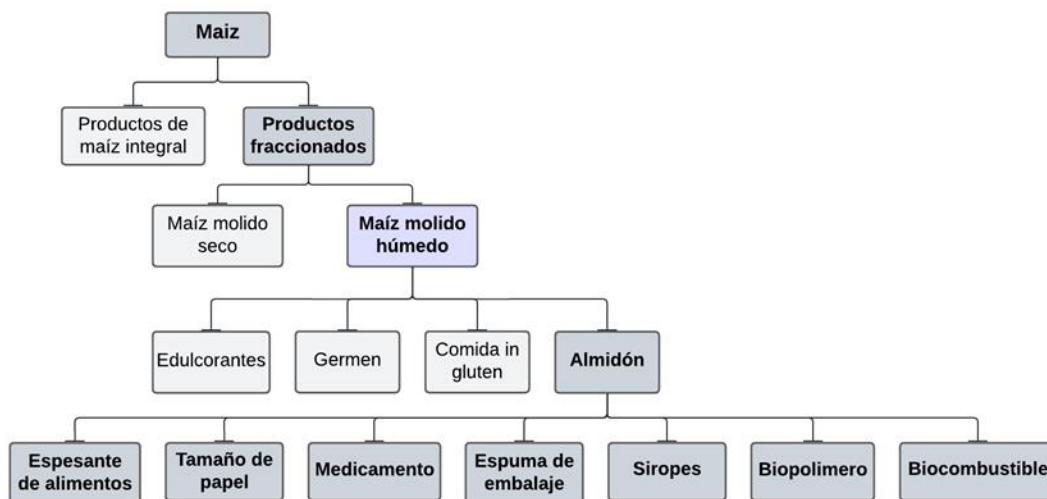


Figura 3. Usos del almidón. imagen traducida de Yu, J. K., & Moon, Y. S., 2021.

3.3.1.2. Almidón de papa

La papa tiene una producción mundial anual superior a los 376 millones de toneladas, siendo china el principal productor. El mayor rendimiento por unidades superficie y el valor nutricional, ha llevado a un aumento en la producción de papa en los últimos años en comparación con otros cultivos de tubérculos (Jaspreet Singh, & Lovedeep Kaur., 2016).

En un tubérculo de la papa, alrededor del 20% es materia seca y el resto es agua, el rendimiento de la materia seca y la composición varían entre cultivares de papa, tipo de suelo y temperatura, ubicación, madurez, condiciones de almacenamiento postcosecha y otros factores. El principal componente de la materia seca es el almidón, que representa aproximadamente el 70% de los sólidos totales, con un contenido de 20-30% de amilosa y 80-70 de amilopectina (García, D. A., 2016; Semeijn, C., & Buwalda, P. L., 2018).

La fécula de papa es un biopolímero prometedor para diversas aplicaciones alimentarias, farmacéuticas y biomédicas debido a su mayor solubilidad en agua, lo que aumenta su degradabilidad y velocidad de degradación, no toxicidad, fácil biodisponibilidad y abundancia (Jaspreet Singh, & Lovedeep Kaur., 2016; Jagadeesan, S., Govindaraju, I., & Mazumder, N., 2020).

3.3.2. Maltodextrina

La maltodextrina es un polisacárido producido a partir del almidón por hidrólisis enzimática parcial, compuesto por unidades de D-glucosa, que es un equivalente de la dextrosa, unidas principalmente por enlaces α -1-4, pero hay segmentos ramificados unidos por enlaces α -1-6 figura 4. Se encuentra disponible en un polvo blanco higroscópico secado por aspersion, que es ligeramente dulce casi insípido, soluble y fácilmente dispersable en agua y ligeramente a casi insoluble en alcohol. (Parikh, A., Agarwal, S., & Raut, K. 2014; Rowe, R. C., Sheskey, P., & Quinn, M., 2017).

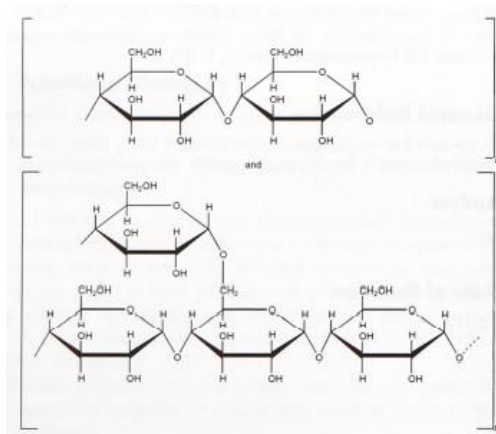


Figura 4. Estructura química de la maltodextrina.

Dentro de la industria farmacéutica la maltodextrina tiene diferentes funciones, actuando como, material de recubrimiento, excipiente para compresión directa, aglutinante y diluyente de tabletas y capsulas, agente de tonicidad y agente que aumenta la viscosidad. Es utilizado principalmente en formulaciones como aglutinante, tanto en procesos de compresión directa como en la granulación húmeda, o como material de coprocesamiento para hacer que ciertos medicamentos sean compatibles mediante la compresión directa. También se ha usado como vehículo en emulsiones de aceite en agua, para mejorar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles (Parikh, A., Agarwal, S., & Raut, K. 2014; Rowe, R. C., Sheskey, P., & Quinn, M., 2017).

3.3.3. HPMC

El HPMC es un propilenglicol éter de metilcelulosa; su estructura química se ilustra en la figura 5. El sustituyente R representa un grupo $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, o un átomo de hidrógeno. Las propiedades fisicoquímicas de este polímero se ven fuertemente afectadas por el contenido de grupos metoxi, el contenido de grupos hidroxipropoxi y el peso molecular. Está disponible en diferentes grados (según el peso molecular y las propiedades de formación de viscosidad) con diferentes tasas de hidratación y de formación de gel (Siepmann, J., & Peppas, N. A. 2012; Khan, A. *et al.*, 2015).

Es un polímero formador de gel hidrofílico que es altamente seguro, rentable y se ha utilizado para una amplia gama de aplicaciones farmacéuticas, se usa

principalmente como aglutinante de tabletas y en procesos de granulación húmeda o seca, en recubrimientos peliculares y como matriz en formulaciones de tabletas de liberación prolongada. También se usa en formas farmacéuticas líquidas como agente de suspensión y/o espesante. (Khan, A. et al., 2015; Rowe, R. C., Sheskey, P., & Quinn, M., 2017).

También el HPMC puede servir para el enmascaramiento del sabor en API's solubles en agua de sabor amargo, pero esto se da cuando se realiza una granulación junto con el API, dando como resultado una menor área de superficie con el paladar del paciente, reduciendo la sensación de dicho sabor (Khan, A. et al., 2015).

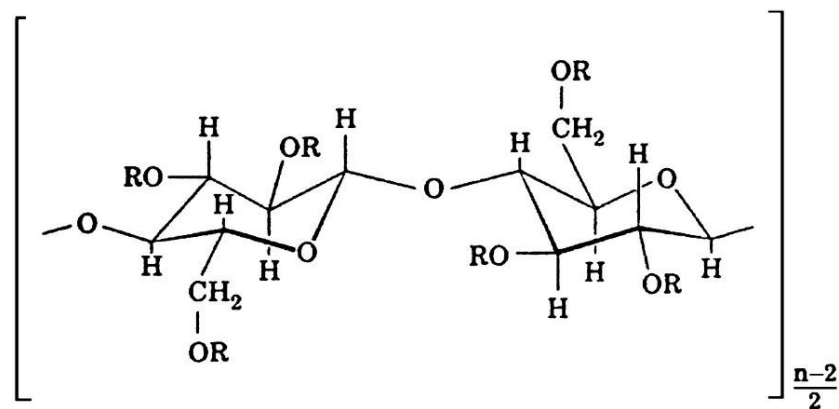


Figura 5. Estructura química del HPMC.

3.3.4. Metformina

La metformina es un agente hipoglucemiante utilizado para el controlar la diabetes tipo 2, proveniente de la hierba medicinal *Galega officinalis* tradicional de Europa, que, en 1918, se demostró que reduce la glucosa en sangre (Bailey, C.J., 2017).

Pertenece a la clase III de BCS (Sistema de Clasificación Biofarmacéutica), con alta solubilidad en agua y baja permeabilidad a la membrana celular y coeficiente de reparto, siendo $\log P$ (n-octanol/buffer pH 7.4) -1.43 (Cheng, CL. et al., 2004). La solubilidad de la metformina es superior a los 100 mg/ml en agua, en ácido clorhídrico 0.1M y en soluciones buffer de pH 4.5, 6.8 y 9.5. La metformina tiene un pKa de 11.5 y se presenta como catión al pH del tracto gastrointestinal. Las propiedades de hidrofilia e ionización de la metformina, sugieren que su transporte a través de las membranas podría ser limitado (Block, L. C., et al., 2008).

Chen *et al.* 2004 afirma que, si la forma farmacéutica se disuelve rápidamente, la biodisponibilidad del ingrediente activo no se verá afectado por la disolución y, en este caso, existe la posibilidad de extender las bioextenciones a la clase III, en base del perfil de disolución *in vitro*.

La metformina se absorbe de manera lenta y parcialmente en el intestino, tomada en forma de comprimidos. En cuanto a la biodisponibilidad absoluta de la tableta de liberación inmediata de 500 mg es aproximadamente 50 a 60%; la vida media es de 2-6 h y es excretado principalmente por las vías urinarias (Block, L. C., *et al.*, 2008).

La dosis habitual para la tableta de metformina de liberación inmediata es de 500 a 1000 mg, tres veces al día hasta 3 g por día. La dosis alta de metformina necesita un tamaño de tableta grande, lo que disminuye el cumplimiento en pacientes geriátricos debido a la dificultad para tragar. Para superar los problemas de deglución, las tabletas convencionales de metformina se mastican o se parten. Sin embargo, la metformina tiene un fuerte sabor amargo y estos procedimientos aumentan el reconocimiento del sabor, lo que lleva al rechazo del paciente (Petrovick, G. F., *et al.*, 2018; Aodah, A.H., *et al.*, 2020).

Según estudios realizados en el reino unido, muestran que el control a largo plazo de la glucosa en sangre, con ayuda de la metformina, disminuye los riesgos potencialmente fatales relacionados con la diabetes, como infarto de miocardio y enfermedad coronaria en pacientes diabéticos con sobrepeso. Dado que la metformina no está asociada con el aumento de peso, es el agente hipoglucemiante de elección para el tratamiento de este tipo de pacientes diabéticos (Campbell, I. W., 2000).

3.4. Métodos para la fabricación de tabletas

La industria farmacéutica aplica diferentes procesos para la fabricación y formulación de formas farmacéuticas sólidas de dosificación oral, empleando operaciones unitarias, por ejemplo, mezcla, granulación húmeda y compresión (Gavi, E., & Reynolds, G. K., 2014). A continuación, se profundizarán las técnicas empleadas para la fabricación de las tabletas elaboradas en este proyecto.

3.4.1. Granulación

La granulación consiste en la aglomeración de partículas pequeñas de una mezcla de polvos, que se juntan por medio de la humectación, aumentando su tamaño y mejorando propiedades como la fluidez, densidad aparente, apariencia y solubilidad (Kristensen, HG & Schaefer, T., 1987; Vélez Godínez, A. V. 2017).

El proceso de granulación se divide en dos tipos: la granulación vía húmeda, que requiere de una solución aglutinante, y la granulación vía seca, que utiliza la presión para favorecer la unión de las partículas, disminuyendo la distancia entre ellas (Vélez Godínez, A. V. 2017).

3.4.1.1. Granulación vía húmeda

La granulación vía húmeda normalmente se aplica a polvos finos con amplias distribuciones de tamaño, la formación y crecimiento de aglomerados se da principalmente por dos mecanismos, la nucleación de partículas y la coalescencia entre aglomerados. En el primer caso, se requiere de la presencia de líquido (solución aglutinante), con el fin de obtener una fuerza aglutinante que sea suficiente para resistir las fuerzas de degradación, que son ejercidas por la agitación (figura 6) (Kristensen, HG y Schaefer, T., 1987).

Mientras que el crecimiento de gránulos por coalescencia entre conglomerados en colisión (figura 7) es mediante la fuerza de unión y área de contacto entre los aglomerados, que a diferencia del proceso anterior, la coalescencia requiere líquido libre en la superficie del aglomerado para el crecimiento de los gránulos, ya que el líquido contribuye a la fuerza de unión necesaria entre las partículas, pero su efecto principal es mejorar la plasticidad superficial del aglomerado, y así, crear una mayor superficie de contacto (Kristensen, HG y Schaefer, T., 1987).

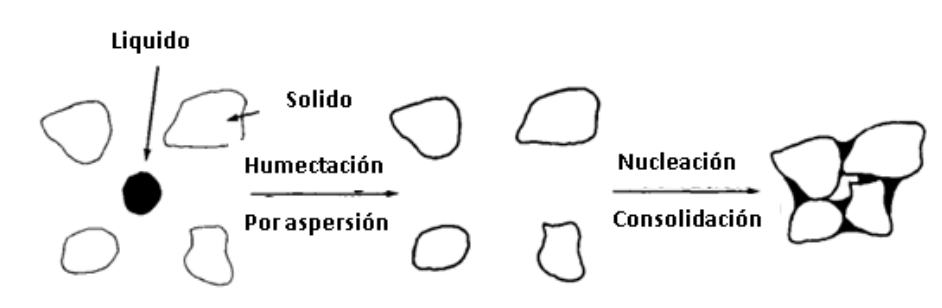


Figura 6. Nucleación de partículas.

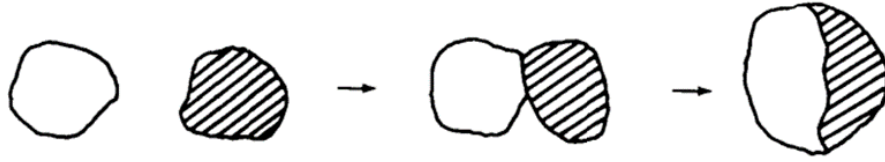


Figura 7. Crecimiento de gránulos por coalescencia.

3.4.2. Compresión directa

El método de compresión directa (DC, por sus siglas en inglés) es ampliamente utilizado en la industria farmacéutica para la fabricación de tabletas, en las que principalmente contienen ingredientes farmacéuticos activos (API) higroscópicos y termolábiles, siendo método más simple y económico para la fabricación de tabletas, porque requiere de menos pasos de procesamiento que otras técnicas (Iqbal, M. K., *et al.*, 2014; Vélez Godínez, A. V. 2017).

El termino compresión directa puede definirse como, el proceso mediante el cual las tabletas se comprimen directamente a partir de una mezcla de polvos (API's y excipientes), que fluyen uniformemente en los moldes y forman una película compacta. Sin embargo, para poder realizar la compresión directa, los materiales empleados deben tener ciertas propiedades como: una buena compresibilidad, alta fluidez y baja tendencia a la segregación (Mohan, S., 2012; Iqbal, M. K., *et al.*, 2014).

La compactación representa una de las operaciones unitarias más importantes, debido a que las propiedades físicas de la tableta (friabilidad y dureza), se determinan durante este proceso, repercutiendo directamente en la integridad de la forma farmacéutica. Este proceso involucra muchas variables, como el tamaño de partícula, distribución de tamaño, cristalinidad, polimorfismo, pseudomorfismo, amorfismo y humedad del cristal, siendo los elementos más comunes que pueden cambiar las propiedades del comprimido (Mohan, S., 2012).

3.5. Sólidos orales: Tabletetas

Los productos farmacéuticos se administran en el cuerpo por medio de alguna forma de dosificación, con el fin de generar una rápida liberación y absorción sistémica de los fármacos. Por esta razón se han desarrollado diferentes técnicas de entrega y

rutas de administración, para de esta manera asegurar la administración óptima de los agentes terapéuticos (Mohan, S., 2012; Iqbal, M. K., *et al.*, 2014).

Las formas farmacéuticas sólidas por vía oral han sido la forma preferida de administración de medicamentos, siendo ampliamente utilizadas debido a su conveniencia de administración, facilidad de fabricación, dosificación precisa y cumplimiento del paciente. En las formas de dosificación oral predominan las tabletas y las cápsulas, donde las tabletas son mayormente aceptadas y utilizadas en comparación con las cápsulas, como forma de dosificación de primera elección en el desarrollo de nuevas entidades farmacéuticas, que representan alrededor del 70-80% de todas las preparaciones (Mohan, S., 2012; Iqbal, M. K., *et al.*, 2014).

Las tabletas pueden fabricarse directamente a partir de una mezcla de polvos o gránulos. Sin embargo, el material utilizado debe tener como requisito una buena compresibilidad para formar la tableta. Se compone por una mezcla de API's y excipientes que incluyen diluyentes, aglutinantes o agentes de granulación, deslizantes y lubricantes que ayuden a garantizar una formulación de comprimidos eficaz, también se les puede adicionar edulcorantes o agentes saborizantes, para mejorar el sabor y pigmentos con el fin de hacer las tabletas visualmente atractivas, y dependiendo de la formulación se le puede aplicar un recubrimiento de un polímero que puede tener diferentes funciones (Mohan, S., 2012; Iqbal, M. K., *et al.*, 2014).

3.6. Tablet de liberación prolongada

En los últimos años han aparecido un mayor número de nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada, también llamadas de liberación controlada, que se presentan como dispositivos que aportan mejores pautas posológicas, mejor perfil farmacocinético e incluso reducción de efectos adversos (Basak, S. C., *et al.*, 2008).

Los sistemas de liberación controlada son diseñados principalmente para prolongar el efecto terapéutico o bien, disminuir los picos de concentración característicos de los sistemas convencionales. Estos sistemas se llevan utilizando varias décadas,

aunque siguen apareciendo novedades diseñadas para facilitar la posología o aportar un mejor perfil farmacocinético. Las formas de dosificación de liberación sostenida han logrado un progreso significativo en términos de eficacia clínica y cumplimiento por parte del paciente (Paredero D. J. M. 2007; Basak, S. C., *et al.*, 2008).

3.7. Caracterización reológica

La caracterización tanto de fármacos como de excipientes es un paso importante para el desarrollo de un producto farmacéutico. La falta de esta información puede causar problemas al momento de la toma de decisiones (Vélez Godínez, A. V. 2017).

El comportamiento de los polvos es crucial para diseñar adecuadamente el proceso, por ejemplo, el flujo es relevante para la eficacia de la fabricación de lotes, dado que determina si se pueden usar contenedores o si se requiere una recolección manual, el flujo insuficiente puede provocar fallas en la calidad del producto farmacéutico, causando grandes variaciones de peso o dosificación (Janssen, P. H., *et al.*, 2021).

3.7.1. Densidad compactada y aparente MGA 1031

La densidad de un polvo es la relación de la masa de una muestra de este sin asentar y su volumen, incluida la distribución del volumen del espacio vacío entre las partículas. La densidad compactada es obtenida después de golpear mecánicamente un recipiente de medición graduado, que contiene la misma muestra de polvo utilizada en la prueba de densidad aparente, siendo su valor mayor a esta última, por la reducción de volumen que se obtienen debido al asentamiento mecánico de la muestra de polvo, cuando se levante la probeta o recipiente que lo contiene y se impacta desde una altura específica (FEUM, 2011; MGA 1031).

3.7.2. Ángulo de reposo y velocidad de flujo MGA 1061

La capacidad que tienen los polvos para fluir depende de la resistencia que opone el polvo al movimiento diferencial entre partículas (fricción intraparticular). Factores que influyen en la velocidad del flujo son el tamaño de partícula, la humedad y la composición del granulado. Se define como el tiempo necesario para que fluya una

cantidad específica de polvo, a través de un embudo de vidrio a una altura determinada. Existen algunos índices que nos permiten evaluar esta propiedad, uno de ellos es la velocidad de flujo y otro el ángulo de reposo (FEUM, 2011).

4. Hipótesis

El coprocesado a base de almidón de maíz, presentará un mejor desempeño que el almidón de papa, ya que este almidón se incorporará mejor de manera intragranular al tener un menor tamaño de partícula, obteniendo así una mejor compactación, por esta razón, el método de compresión directa es adecuada para elaborar las tabletas. La formulación A, al contener un 54% de almidón, 40% de maltodextrina y 6% de HPMC presentará una mayor liberación prolongada, siendo la formulación con menor contenido de almidón, dado que este componente actúa como desintegrante.

5. Objetivo general

Desarrollo y evaluación de un coprocesado para tabletas a base de almidón (maíz y papa) para liberación sostenida.

6. Objetivos particulares

- Realizar pruebas de calidad a las materias primas empleadas en la elaboración del coprocesado
- Identificar el tipo de almidón que otorgue mejores características al coprocesado.
- Proponer formulaciones de coprocesados con diferentes proporciones de almidón y maltodextrina.
- Fabricar y caracterizar los coprocesados obtenidos de cada almidón.

- Fabricar y caracterizar tabletas empleando metformina como fármaco modelo.

7. Materiales y equipos

El presente trabajo se elaboró con el uso de materias primas, materiales y equipos de la planta piloto y los laboratorios 112 y 107 de excipientes y control de calidad respectivamente cuya breve descripción se encuentra a continuación:

7.1. Reactivos

Tabla 1. Reactivos

Nombre del reactivo	Proveedor	Lote
Almidón de maíz	Droguería cosmopolita, S.A. de C.V.	122501-A
Almidón de papa	-----	-----
HPMC 90SH 00000RS	Shin-Etsu Chemical	6025141
Maltodextrina	-----	05060MD
Clorhidrato de metformina DC85	SINBIOTIK S.A. de C.V.	CM85-0010719

7.2. Materiales y equipos

Tabla 2. Materiales y equipos

Nombre del equipo	Modelo / Marca
Horno	-----
Termobalanza oHAUS	DSH-50-10
Desintegrador	DT1000

Mezclador de pantalón	-----
Tableteadora	Korsch-Erweka
Durómetro	Ekweka
Friabilizador	ELECSA
Balanza analítica	Shimadzu Aux 120
Balanza digital	-----
Compactador	-----
Baño sónico	Branson 2510
Espectrómetro UV-vis	Cary 50

8. Metodología

El diagrama del proceso general de las pruebas realizadas a la materia prima, coprocesado y tabletas se muestra en la figura 8.

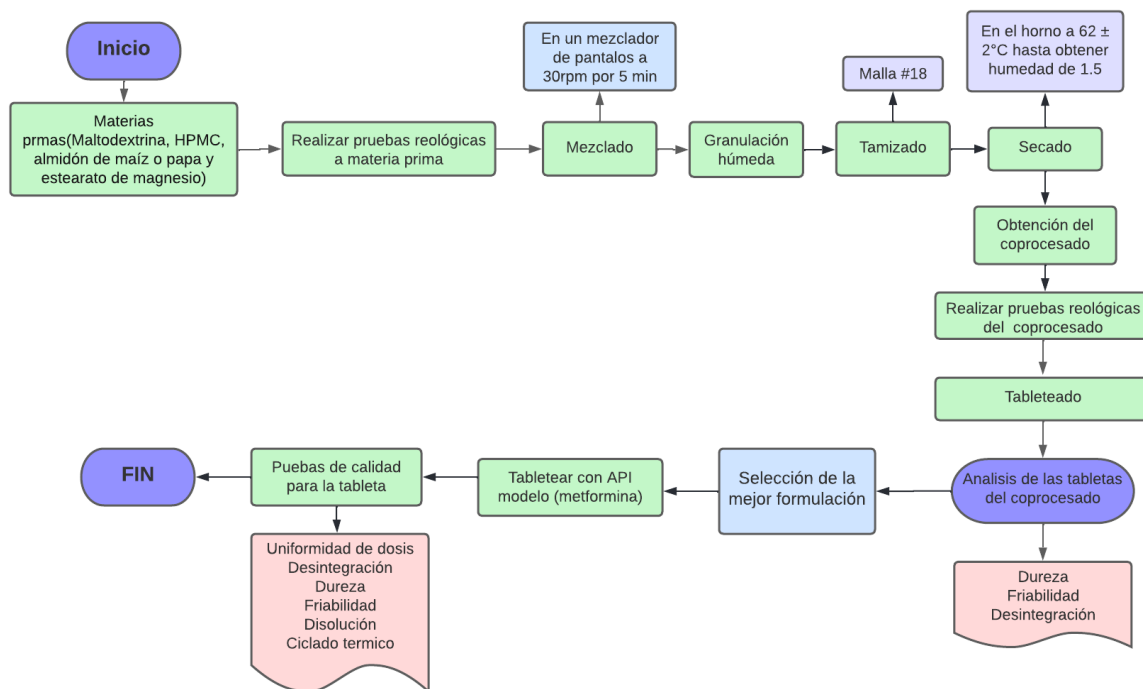


Figura 8. Proceso general de las pruebas realizadas.

8.1. Pruebas de identidad

La prueba que se aplicó a la materia prima para confirmar su identidad de fue el establecido en la FEUM.

8.2. Formulación del coprocesado

Para la elaboración de los excipientes coprocesados se seleccionó al almidón como excipiente base (maíz y papa) empleándolo como diluyente y desintegrante mientras que la maltodextrina y el HPMC funcionan como un aglutinante.

En la tabla 3 se muestran las formulaciones del coprocesado, agrupando el excipiente que se va a utilizar y el porcentaje al cual será empleado. En el caso del almidón y la maltodextrina se encuentran en un rango, teniendo como objetivo identificar la concentración del almidón (papa y maíz) que presente una mejor funcionalidad, evaluando diferentes parámetros, índice de Carr, índice de Hausner, ángulo de reposo y desintegración.

Tabla 3. Formulaciones de los coprocesados

Formulación de coprocesados				
Código	Almidón de maíz	Maltodextrina	Almidón de papa	Maltodextrina
A	54	40	54	40
B	59	35	59	35
C	64	30	64	30
D	69	25	69	25
E	74	20	74	20
F	84	10	84	10
G	89	5	89	5

*con un contenido fijo de HPMC del 6% para todas las formulaciones.

Los lotes fabricados se realizaron por duplicado con 60 g cada uno, con el fin de obtener lo suficiente para poder realizar adecuadamente su caracterización reológica, el orden en el cual se elaboraron fue determinado aleatoriamente con el programa Microsoft Excel 365.

8.3. Granulación húmeda

Toda la materia prima se tamizó con la malla # 35 para homogenizar el tamaño de partícula, posterior mente se pesaron las cantidades correspondientes para cada formulación, cada una fue mezclada por 5 min a 30 rpm en un mezclador de pantalón. La materia prima mezclada se humectó con agua destilada por medio de un aspersor, despues de ser amasado se tamizó con la malla # 18 para homogenizar el tamaño de partícula del granulado, se colocó en el horno a 65 ± 2 °C, hasta alcanzar una humedad de 1.5%. Por último, se tamizó en seco con la malla # 18 y se almacenó, para posteriormente realizar las pruebas reológicas.

8.4. Caracterización reológica

Las pruebas descritas a continuación se realizaron a los excipientes (Almidón de maíz, almidón de papa, maltodextrina y HPMC 90SH100 000RS), API (metformina) antes de ser granulados y a los catorce coprocesados elaborados.

8.4.1. Densidad compactada y aparente MGA 1031

Se colocó en una probeta de 100 mL un volumen conocido de polvo, despues de tomar la lectura se colocó en el equipo y compacto la muestra con movimientos ascendentes y descendentes, despues de un aproximado de 300 golpes se observó una disminución del volumen. Una vez conocido el volumen final y el peso del polvo, se calculó la densidad compactada con la ecuación 1.

$$\rho_c = \frac{m}{V_c} \quad (1)$$

Donde m es la masa del polvo y V_c es el volumen final; mientras que para conocer la densidad aparente se utilizó el valor del volumen inicial, sin compactar (ecuación 2).

$$\rho_a = \frac{m}{V_a} \quad (2)$$

Con estos datos, se obtuvieron los valores de índice de Carr e índice de Hausner por medio de las ecuaciones 3 y 4, realizado tal y como indica la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), Dichos valores nos ayudan a dar un

indicativo del flujo de un polvo. En las tablas 4 se muestran los criterios para la clasificación de los materiales, según el índice de Carr e índice de Hausner.

$$\text{Índice de Carr} = \frac{(V_o - V_f)}{V_o} \quad (3)$$

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{V_o}{V_f} \quad (4)$$

Donde V_o es el volumen inicial del polvo y V_f es el volumen posterior a su compactación.

Tabla 4. Propiedades de flujo de acuerdo con el IC e IH (FEUM, 2011).

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 1.35
26 a 31	Pobres	1.35 a 1.45
35 a 38	Muy pobres	1.46 a 1.59
> 38	Extremadamente malas	> 1.60

8.4.2. Ángulo de reposo y velocidad de flujo MGA 1061

El ángulo de reposo expresa la fricción entre las 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, en la tabla 5 se muestra los criterios de capacidad de flujo referente al ángulo de reposo (FEUM, 2011). Para su determinación, se colocó un embudo de vidrio a la distancia indicada en la farmacopea esquematizado en la figura 9 y se hizo parar cada muestra a través de este, midiendo el tiempo que tardó en caer el polvo, al termino se midió el diámetro y la altura del cono formado, se calculó el ángulo de reposo y la velocidad de flujo con las ecuaciones 5 y 6 respectivamente.

$$\text{Ángulo de reposo} = \tan^{-1} \frac{2h}{D} \quad (5)$$

$$\text{Velocidad de flujo} = \frac{\text{masa del polvo (g)}}{\text{tiempo transcurrido (s)}} \quad (6)$$

Donde h es la altura del cono y D es el diámetro de este.

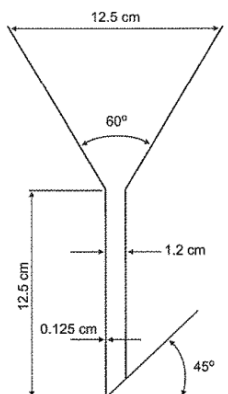


Figura 9. Aparato para el ángulo de reposo.

Tabla 5. Criterio de capacidad de flujo correspondiente ángulo de reposo (FEUM, 2011).

Ángulo de reposo (θ)	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 somete a vibración)
56° a 65°	Muy pobre
> 65°	Extremadamente pobre

8.5. Control de calidad de los coprocesados (sin API) y comprimidos (con API)

Se obtuvieron las tabletas mediante una tableteadora monopunzónica. Para el caso de los coprocesados se empleó un punzón redondo con una masa de 500 mg, mientras que a los comprimidos (con API) se utilizó una capleta con una masa de 1136 mg, a los que se les evaluó las pruebas descritas a continuación.

8.5.1. Resistencia a la ruptura (dureza)

Se realizó la prueba a 10 unidades con ayuda del durómetro Ekweka, reportando el valor promedio y el coeficiente de variación de las determinaciones, junto con un análisis de ANOVA, para determinar si existió una diferencia significativa entre ellas.

8.5.2. Friabilidad o índice de abrasión

Para la prueba de friabilidad se utilizó un total de doce tabletas para los coprocesados, y diez para los comprimidos.

Se pesaron las unidades libres de polvo con exactitud, una vez determinado el peso promedio se colocaron en el interior del tambor de un friabilizador y se cerró la tapa. Se inició la prueba haciendo girar el tambor a 25 ± 1 rpm durante 4 minutos. Provocando que las unidades se deslizaran, rodaran e impactaran entre sí y con las paredes del tambor.

Después de completar con el tiempo; se pesaron las unidades calculando la pérdida de masas por astillamiento o abrasión, el porcentaje de la pérdida de friabilidad no debe ser superior a 1% para cumplir con la prueba, el valor es calculado con la ecuación 7.

$$\% \text{ Pérdida de friabilidad} = \left(\frac{\text{Peso inicial} - \text{peso final}}{\text{Peso inicial}} \right) * 100 \quad (7)$$

8.5.3. Tiempo de desintegración

En un desintegrador, se colocaron 6 unidades en cada uno de los tubos, se midió el tiempo que tardaron en desintegrarse, utilizando como medio, agua destilada a una temperatura de 37 ± 2 °C.

8.5.4. Curva de calibración

Para la solución stock, se pesaron 5mg de metformina, se llevaron a un aforo de 100 mL, obteniendo una solución con una concentración de 50 µg/mL de metformina. Para la curva se realizaron diluciones a 6 puntos obteniendo concentraciones de 3, 5, 10, 20, 30 y 40 µg/mL de metformina.

8.5.5. Uniformidad de contenido

Esta prueba solo se realizó a los comprimidos con principio activo, de acuerdo con la farmacopea, en caso de que la proporción del fármaco sea superior a 25%, se debe emplear el procedimiento por variación de masa. Se seleccionaron 10

unidades con 750 mg de metformina que se pesaron y pulverizaron individualmente, colocando cada uno en un matraz de 50 mL, se llevaron a aforo obteniendo una solución de 7500 µg/mL, que se homogenizó con un baño sónico por 10 min. Posteriormente se filtró con papel Whatman con un tamaño de poro de 125 µm, a partir de la solución filtrada se obtuvo una dilución a una concentración de 100 µg/mL en un volumen de 50 mL. Finalmente se tomó 1 mL de la solución con una concentración de 100 µg/mL y se diluyó en un matraz volumétrico de 10 mL, obteniendo una concentración de 10 µg/mL.

La lectura se realizó con un espectrómetro UV-vis con celdas de cuarzo, a partir de la solución de 10 µg/mL, utilizando como blanco buffer de fosfatos pH 6.8, dado que la curva de calibración se realizó con este medio, al igual que todos los aforos antes mencionados.

Para calcular el valor de aceptación se empleó la ecuación 8.

$$x_i = m_x * \frac{A}{\bar{m}} \quad (8)$$

Donde x_i es el contenido estimado individual de las unidades analizadas; A es el contenido de principio activo (porcentaje de la cantidad declarada); m_x corresponde a la masa individual de la tableta analizada y \bar{m} es la media de las masas individuales.

8.5.6. Disolución

Se utilizaron 900 mL de medio, siendo una solución buffer de fosfatos pH 6.8, utilizando el aparato 1 a 100 rpm durante 45 min. Se extrajeron muestras de 5 mL a los 10, 15, 20, 30, 45, 60 y 120 min, las muestras se filtraron con papel Whatman con un tamaño de poro de 45 µm, estas muestras se analizaron con un espectrofotómetro UV a 233 nm, utilizando como blanco el buffer, empleando la curva de calibración para la cuantificación del fármaco.

8.5.7. Ciclado térmico

La prueba se realizó con cuatro tabletas, utilizando dos como blanco y las demás fueron sometidas al ciclado térmico, con temperaturas de 60°C a 5°C por 24h cada una, posteriormente se determinó el porcentaje de fármaco de las tabletas.

9. Resultados y discusión

9.1. Características reológicas de las materias primas

Los resultados obtenidos de las pruebas reológicas, así como propiedades de flujo que poseen los coprocesados y la materia prima, se muestra en la tabla 6 y 7 según la clasificación de la FEUM.

Tabla 6. Propiedades reológicas de la materia prima.

Materia prima	IC		IH		AR	
	Valor	Interpretación	Valor	Interpretación	Valor	Interpretación
Maltodextrina	21.42 ± 0.94	Aceptable	1.27 ± 0.02	Aceptable	10.57 ± 1.24	Excelente
Almidón Maíz	36.50 ± 2.18	Muy pobres	1.57 ± 0.05	Muy pobres	14.55 ± 2.96	Excelente
Almidón Papa	18.34 ± 0.81	Aceptable	1.22 ± 0.01	Aceptable	13.22 ± 1.35	Excelente
HPMC	37.90 ± 1.61	Muy pobres	1.61 ± 0.02	Muy pobres	24.04 ± 3.14	Excelente

* IC: Índice de Carr; IH: Índice de Hasner; AR: Ángulo de reposo.

El almidón de maíz y el HPMC presentaron características reológicas muy pobres, mientras que la maltodextrina y el almidón de papa fueron aceptables. Estos valores no son los adecuados para fabricar tabletas, ya que al tener uno, o más de sus componentes dentro de la clasificación pobres o muy pobres, puede ocasionar problemas en la homogeneidad de la mezcla, ya que si los polvos presentan diferente fluidez (índice de Carr), ocasiona que algunos se segreguen al momento de ser colocados en la tolva, o no se deslicen adecuadamente a través de sus paredes, afectando la proporción de los componentes. Como los problemas que pueden causar por su mala compresibilidad (índice de Hausner), afectando de forma directa la formación de tabletas provocando astillamiento, laminado, picado o alta friabilidad, por esta razón, son buenos candidatos para ser mejorados mediante el coprocesamiento y granulación.

9.2. Caracterización reológica de los coprocesados obtenidos

Los coprocesados fueron evaluados de acuerdo con el MGA1031 de la FEUM, los resultados obtenidos se observan en la tabla 7 y 11. Correspondiendo a la formulación de maíz y papa.

Tabla 7. Propiedades reológicas del coprocesado a base de almidón de maíz.

Formulació n Maiz	IC			IH			AR		
	Media	CV	INT.	Media	CV	INT.	Media	CV	INT.
A	16.74 ± 0.92	5.47	B	1.20 ± 0.01	1.09	A	14.09 ± 0.88	6.26	E
B	17.09 ± 1.32	7.72	B	1.21 ± 0.02	1.59	A	15.87 ± 0.98	6.18	E
C	17.66 ± 1.89	10.72	B	1.21 ± 0.03	2.29	A	16.17 ± 0.57	3.52	E
D	17.58 ± 0.77	4.40	B	1.21 ± 0.01	0.93	A	17.50 ± 1.80	10.27	E
E	16.44 ± 1.79	10.89	B	1.20 ± 0.03	2.12	A	15.78 ± 1.24	7.83	E
F	16.66 ± 0.80	4.77	B	1.20 ± 0.01	0.95	A	17.23 ± 0.96	5.59	E
G	16.32 ± 1.57	9.65	B	1.20 ± 0.02	1.91	A	16.74 ± 0.70	4.20	E

*INT: Interpretación, B: Bueno, A: Aceptable, E: Excelente.

Medias y 95,0% de Fisher LSD

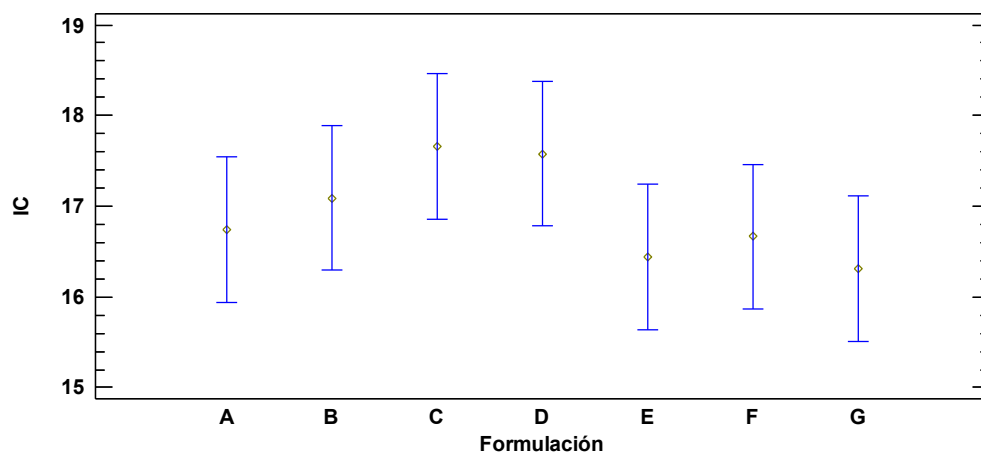


Figura 10. Grafica de medias de IC del coprocesado a base de almidón de maíz.

Medias y 95,0% de Fisher LSD

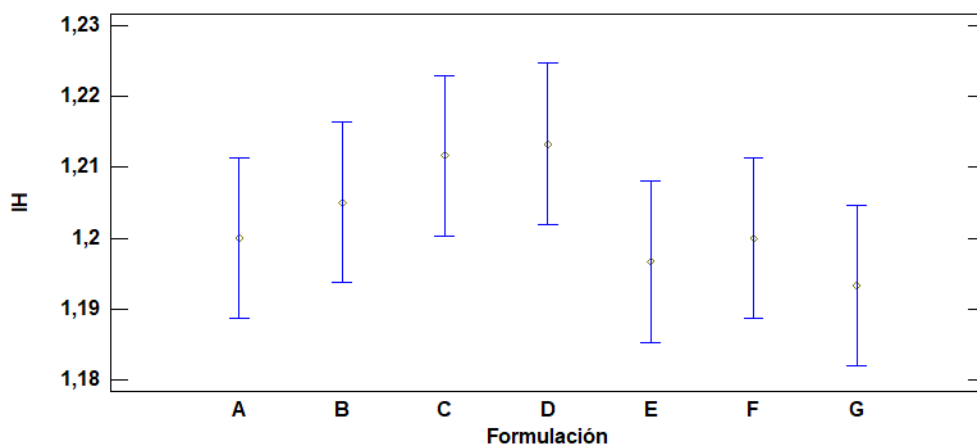


Figura 11. Grafica de medias de IH del coprocesado a base de almidón de maíz.

Medias y 95,0% de Fisher LSD

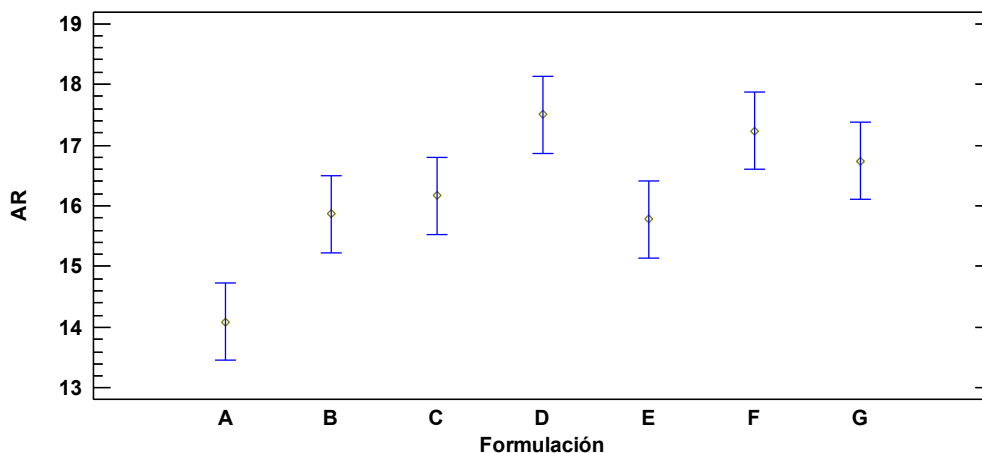


Figura 12. Gráfica de medias de AR del coprocesado a base de almidón de maíz.

Se realizó un análisis de ANOVA de un solo factor con el programa Statgraphics, con cada variables de respuesta (IC, IH y AR) tanto para las formulaciones del almidón de maíz como el de papa, los resultados del coprocesado de maíz indican que, no existe ninguna diferencia significativa en el índice de Carr y Hausner, con un valor de P de 0.4973 y 0.5020, en cambio se observó una diferencia significativa en el ángulo de reposo con un valor de P de 0.0001 donde, el coprocesado que presento un menor ángulo fue la formulación 1 con una media de 14.09 ± 0.88 y un coeficiente de variación de 4.20, las gráficas de las medias pueden observarse en las figuras 10-12 y en las tablas 8-10.

Tabla 8. Resultados de ANOVA de un solo factor para las formulaciones de almidón de maíz del IC.

Fuente	Suma de Cuadrados	G.L.	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	10.23	35	1.705	0.91	0.4973
Intra grupos	65.3801	41	1.868		
Total (Corr.)	75.6101	6			

Tabla 9. Resultados de ANOVA de un solo factor para las formulaciones de almidón de maíz del IH.

Fuente	Suma de Cuadrados	G.L.	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0.00202381	6	0.000337302	0.91	0.5020
Intra grupos	0.0130333	35	0.000372381		
Total (Corr.)	0.0150571	41			

Tabla 10. Resultados de ANOVA de un solo factor para las formulaciones de almidón de maíz del AR.

Fuente	Suma de Cuadrados	G.L.	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	46.6858	6	7.78097	6.62	0.0001
Intra grupos	41.128	35	1.17509		
Total (Corr.)	87.8138	41			

Tabla 11. Propiedades reológicas del coprocesado a base de almidón de papa.

Formulación papa	IC			IH			AR		
	Media	CV	INT.	Media	CV	INT.	Media	CV	INT.
A	15.68 ± 0.95	6.04	B	1.19±0.01	1.13	A	19.41 ± 0.63	3.24	E
B	15.88 ± 2.23	14.02	B	1.19 ± 0.03	2.63	A	18.61 ± 0.69	3.70	E
C	16.81 ± 0.71	4.22	B	1.20 ± 0.01	0.85	A	20.11 ± 1.47	7.31	E
D	14.13 ± 5.98	4.08	B	1.17 ± 0.07	6.27	B	19.53 ± 0.73	3.73	E
E	15.77 ± 0.76	4.79	B	1.19 ± 0.01	0.91	A	17.80 ± 1.54	8.65	E
F	15.22 ± 1.75	11.50	B	1.18 ± 0.02	2.06	B	18.86 ± 1.07	5.67	E
G	15.59 ± 1.01	6.46	B	1.18 ± 0.01	1.18	B	19.01 ± 0.69	3.62	E

*INT: Interpretación, B: Bueno, A: Aceptable, E: Excelente.

El coprocesado de papa tampoco mostro diferencias significativas entre sus formulaciones para el índice de Carr y Hausner con valores de P de 0.4973 y 0.5020 mientras que el ángulo de reposo obtuvo una P de 0.0173 (tablas 12-14), donde la formulación 5 obtuvo un menor ángulo de reposo con 17.80 ± 1.54 y un coeficiente de variación de 8.65, las gráficas de las medias pueden observarse en las figuras 13-15.

Tabla 12. Resultados de ANOVA de un solo factor para las formulaciones de almidón de papa del IC.

Fuente	Suma de Cuadrados	G.L.	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	10.23	6	1.705	0.91	0.4973
Intra grupos	65.3801	35	1.868		
Total (Corr.)	75.6101	41			

Tabla 13. Resultados de ANOVA de un solo factor para las formulaciones de almidón de papa del IH.

Fuente	Suma de Cuadrados	G.L.	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0,00202381	6	0,000337302	0,91	0,5020
Intra grupos	0,0130333	35	0,000372381		
Total (Corr.)	0,0150571	41			

Tabla 14. Resultados de ANOVA de un solo factor para las formulaciones de almidón de papa del AR

Fuente	Suma de Cuadrados	G.L.	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	46,6858	6	7,78097	2,62	0,0173
Intra grupos	41,128	35	1,17509		
Total (Corr.)	87,8138	41			

Medias y 95,0% de Fisher LSD

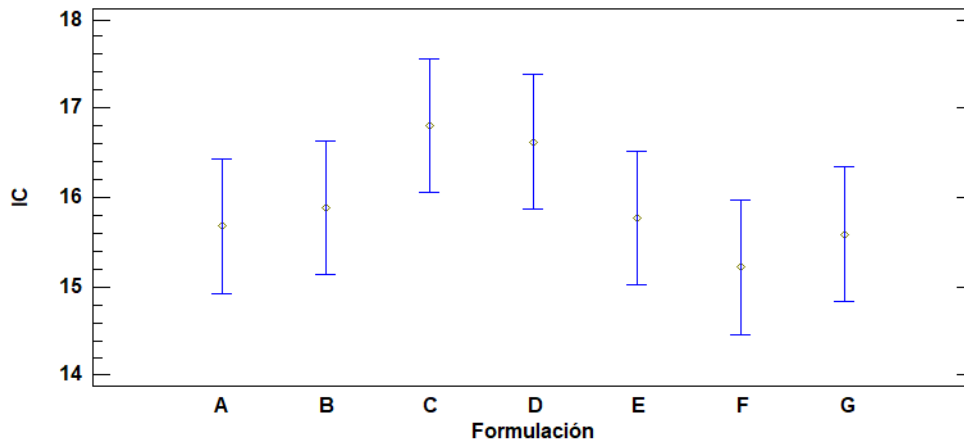


Figura 13. Grafica de medias de IC del coprocesado a base de almidón de papa.

Medias y 95,0% de Fisher LSD

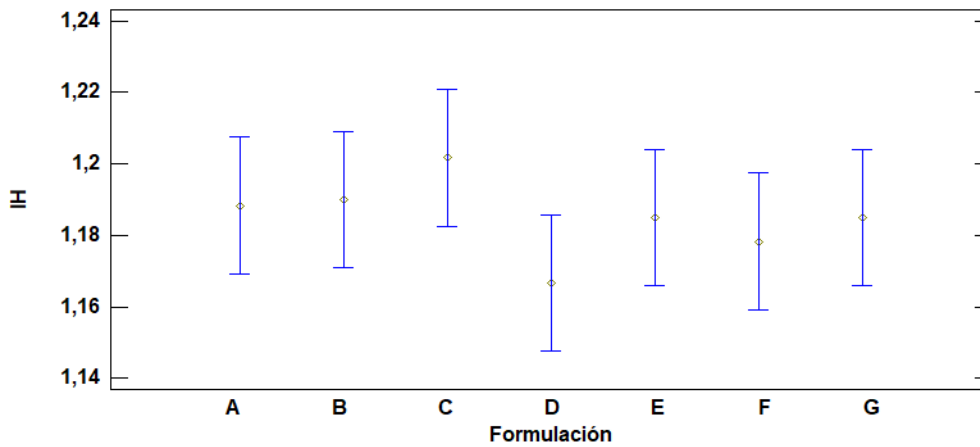


Figura 14. Grafica de medias de IH del coprocesado a base de almidón de papa.

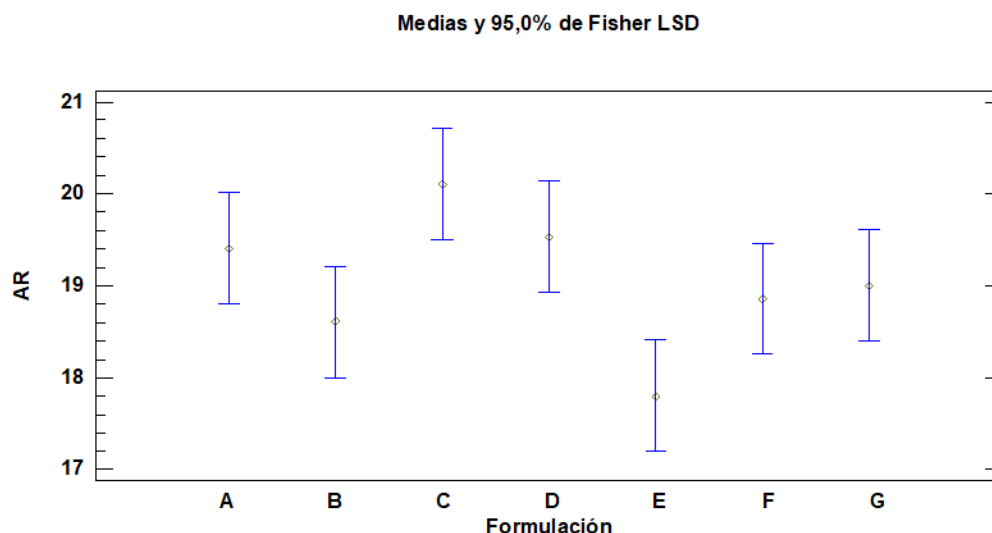


Figura 15. Grafica de medias de AR del coprocesado a base de almidón de papa.

De los factores de respuesta evaluados, el único que presenta diferencia significativa en ambas formulaciones fue el ángulo de reposo, esto se debe a que dicho factor se enfoca exclusivamente a medir la capacidad que tienen los polvos para fluir, donde el factor determinante en este caso es el contenido de maltodextrina, pues al aumentar el contenido de maltodextrina los gránulos presentan mayor dureza, esto se debe a que la maltodextrina está compuesta principalmente por cadenas de D-glucosa (Rowe, R. C., Sheskey, P., & Quinn, M., 2017), presentan un características físicas cristalinas, que al momento de ser secados después de haber sido previamente hidratados con agua, recuperan esta propiedad, dando una mayor rigidez a los gránulos formados, ayudando así al flujo del granulado.

9.3. Distribución del tamaño de partícula

9.3.1. Metformina DC85

Se realizó el análisis de la distribución del tamaño de partícula de la metformina DC85 con el equipo Horiba LA-950 con la celda de fracción, obteniendo un tamaño medio de 87.33 μm , en la figura 16, se observa la presencia de dos poblaciones presentes, la primera con un 66.3% de la población total, con un diámetro promedio de 15.93 μm y la segunda con un 33.7% de la población total, con un diámetro

promedio de 258.45 μm , dicha diferencia debe a que la metformina utilizada se encuentra previamente granulada, conteniendo diferentes tamaños de gránulo.

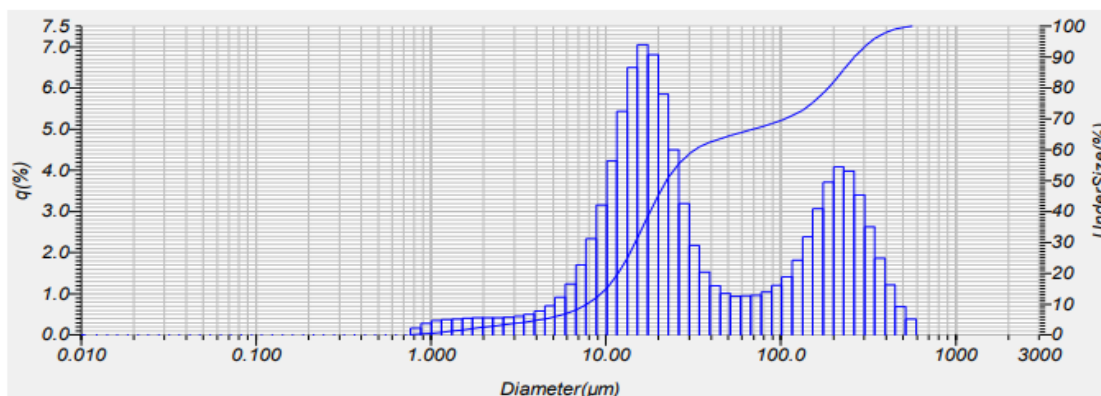


Figura 16. Distribución del tamaño de partícula de la metformina DC85.

9.3.2. Coprocesado con API

La distribución del tamaño de partícula del coprocesado seleccionado para ser tableteado junto con el API, se muestra en la figura 17, con el equipo Horiba LA-950 utilizando la celda de fracción, obteniendo un tamaño promedio de 69.77 μm , presentando una distribución normal, con valores máximos y mínimos de 6.720 μm y 394.24 μm respectivamente.

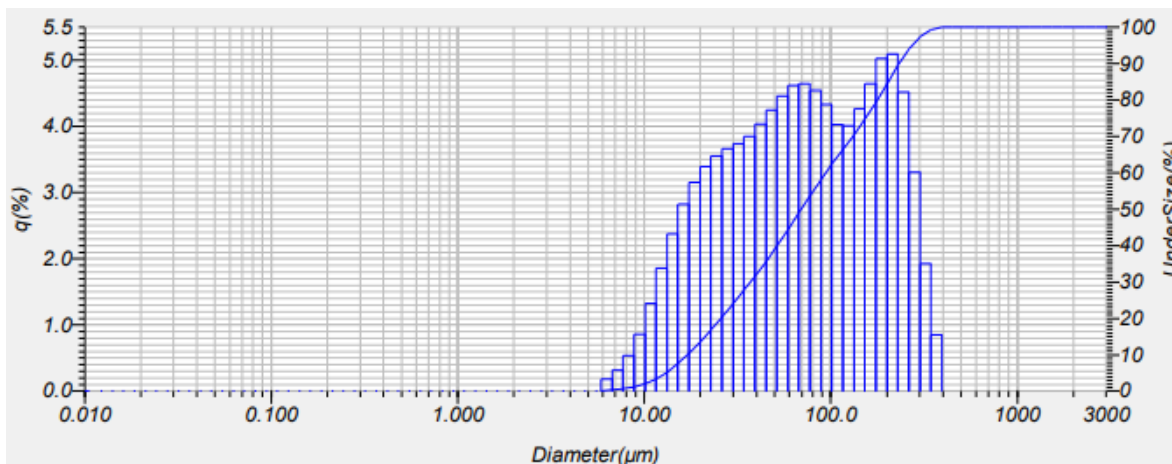


Figura 17. Distribución del tamaño de partícula del coprocesado seleccionado para ser tableteado junto con el API

9.4. Tableteado de coprocesados

9.4.1. Evaluación de tabletas de coprocesado

Las tabletas elaboradas con las formulaciones A, B y C de ambos coprocesados presentaron moteado y ligeros astillamientos (figura 18), provocado por una mala cohesividad entre sus partículas. El problema fue causado por la dureza de los gránulos obtenidos, atribuyéndole esta propiedad a la maltodextrina, dado que tiene propiedades cristalinas que afectaron directamente con la dureza de los gránulos.

Las formulaciones D-G de los coprocesados de almidón de maíz no tuvieron problemas al momento de ser tableteados, en cambio, las formulaciones E, F y G de almidón de papa sí, causando problemas de astillamiento, alta friabilidad, apariencia porosa e incluso mala formación en las tabletas (figura 19), por esta razón, dichas formulaciones se descartaron para los análisis posteriores. Estos problemas pueden deberse al tamaño de partícula, dado que el almidón de papa es mayor en comparación con el de maíz con valores de 15 a 45 μm y 5 a 18 μm respectivamente (Singh, J., & Singh, N., 2003), provocando que el granulado obtenido sea diferente en ambos casos, y dado que, en los procesos de granulación, el tamaño de las partículas primarias afecta a las propiedades del granulado final (Mackaplow, M. B, et al., 2000).



Figura 18. Tabletado con moteado y ligeros astillamientos.



Figura 19. Tabletado de los coprocesados E, F y G.

La determinación de la dureza de los coprocesados se determinó con el equipo Korsch-Erweka, los valores más bajos obtenidos fueron para las formulaciones A-C del almidón de papa, y A-B para el almidón de maíz, con valores $< 3\text{Kp}$ y $< 3.5\text{Kp}$ respectivamente, causado por la falta de cohesión entre los componentes del granulado.

Las tabletas de las formulaciones D-G del almidón de maíz (Figura 20) presentaron mejor apariencia y dureza, con un valor $> 4.5\text{Kp}$, superiores a todas las tabletas elaboradas a base de almidón de papa.



Figura 20. Tablet as D-G de almidón de maíz.

Los datos de dureza y desintegración se analizaron con el programa Statgraphics con un ANOVA de un solo factor. En la prueba de dureza, las tabletas de almidón de maíz tienen una diferencia significativa con un valor P de 0.026, mostrando que las formulaciones con una menor dureza fueron las elaboradas con la formulación A y B, en cambio la tableta con mayor dureza pertenece a la formulación E, con un contenido de 20% de maltodextrina, 74% de almidón de maíz y 6% de HPMC. El granulado obtenido presentó la dureza suficiente, para que al momento de ser comprimido existiera una buena cohesión entre sus componentes, puesto que, en las primeras formulaciones, al tener un mayor contenido de maltodextrina la dureza de los gránulos aumentó, ocasionado por la propiedad cristalina de la maltodextrina, y al mismo tiempo impidiera su correcta compactación, por otro lado, al disminuir la maltodextrina la dureza baja, mejorando la cohesividad de los gránulos, siendo más flexibles y fáciles de compactar. Aunque, si se continúa disminuyendo la cantidad de maltodextrina los gránulos pierden consistencia y se desbaratan fácilmente, provocando que la dureza de la tableta baje. En la figura 21 se puede apreciar las medias.

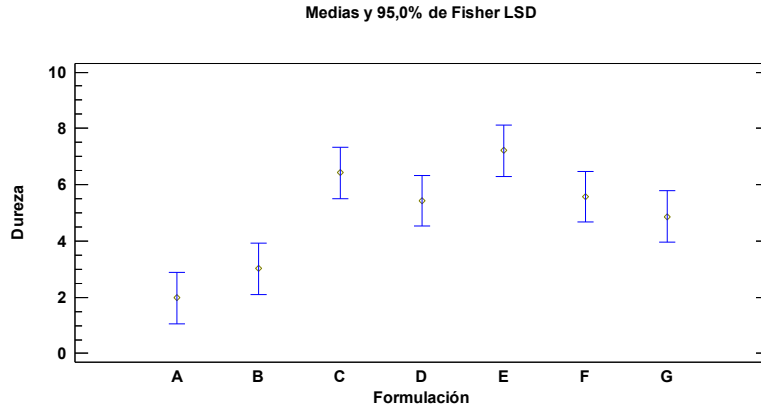


Figura 21. Grafica de medias de dureza en las formulaciones de almidón de maíz.

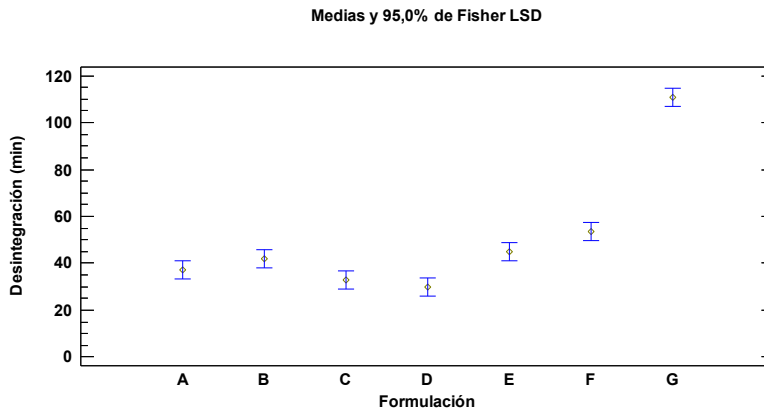


Figura 22. Grafica de medias de tiempo de desintegración en las formulaciones de almidón de maíz.

. Las tabletas de almidón de maíz tienen un mejor desempeño que las de papa, pasando la prueba de friabilidad en todas sus formulaciones, exceptuando la A y B, en la tabla 15 se muestran los resultados obtenidos de las pruebas de friabilidad, dureza y desintegración, y en la figura 23 se comparan los tiempos de desintegración de ambos coprocesados. El almidón de maíz presenta una tendencia de incrementar su tiempo de desintegración, al disminuir su cantidad de maltodextrina, en cuanto al almidón de papa no se puede apreciar esta tendencia, dado que a partir de la formulación E, las tabletas presentaron los problemas antes mencionados en la compactación, impidiendo su correcta formación.

Tabla 15. Resultados de friabilidad y dureza de las tabletas de coprocesados (maíz y papa).

Formulación	Almidón de maíz		Almidón de papa	
	Friabilidad	Desintegración (min)	Friabilidad	Desintegración (min)
A	No pasa	37.37 ± 2.79	No cumple	30.13 ± 3.26
B	No pasa	41.75 ± 12.89	No cumple	31.91 ± 4.03
C	0.23	33.06 ± 9.74	No cumple	28.08 ± 3.19
D	0.12	29.97 ± 10.60	No cumple	31.22 ± 7.51
E	0.16	45.03 ± 5.37	---	---
F	0.49	53.56 ± 4.70	---	---
G	0.36	110.67 ± 14.40	---	---

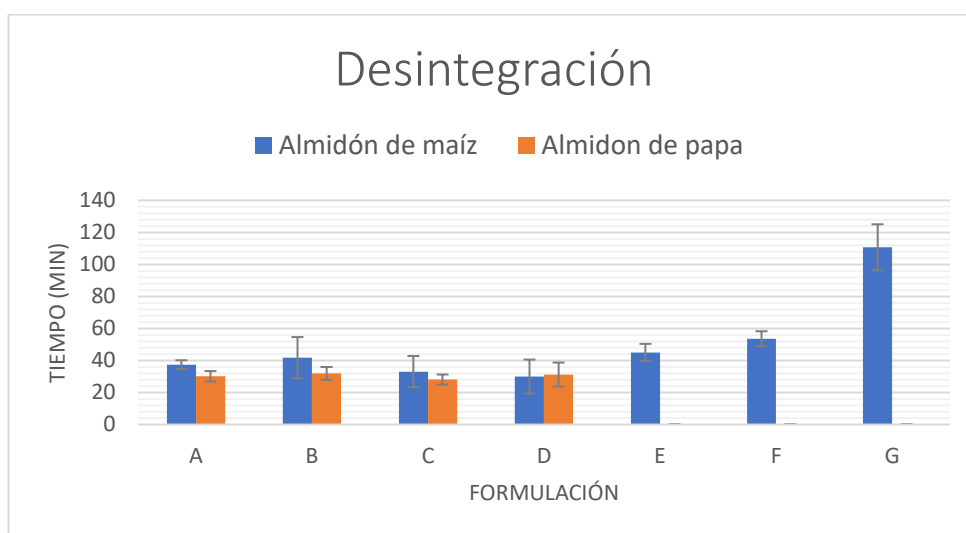


Figura 23. Comparación de los tiempos de desintegración de ambos coprocesados.

Las formulaciones A-D presentaron bajos tiempos de desintegración con una media <30 min, en comparación con las formulaciones E-G que superaron la media de 40 min, esto se debe principalmente a la cantidad de maltodextrina, que interfiere con los tiempos de desintegración, aumentando o disminuyendo la velocidad de difusión del agua en la tableta, que afectan al hinchamiento de la matriz polimérica de HPMC (Viridén, A., *et al.*, 2009), siendo esta la responsable de generar el comportamiento de liberación sostenida y retardar la desintegración. Por lo que, a mayor cantidad de maltodextrina, genera mayor infiltración de agua, provocado por tener una elevada solubilidad en esta, y al encontrarse en mayor proporción que el HPMC, facilitan la desintegración de la tableta. Por lo tanto, la formulación G es el mejor

candidato para ser empleado en la elaboración de una tableta de liberación prolongada, dado que obtuvo un mayor tiempo de desintegración, llegando a 110.67 ± 14.40 min, seguida por la formulación F, con un tiempo de 53.56 ± 4.70 min, representados en la figura 13.

9.5. Tabletas con API

La Tableta de metformina se elaboró con un contenido de 33% de coprocesado, 66% de clorhidrato de metformina y 1% de estearato de magnesio (Tabla 16). El coprocesado G fue seleccionado por ser la formulación con mayor tiempo de desintegración.

Tabla 16. Formulación de la tableta con el API.

Tableta con API		
Componentes	Porcentaje (%)	Peso (mg)
Coprocesado	33	374.88
API	66	750
Estearato de magnesio	1	11.36
TOTAL	100	1136.24

La cantidad de principio activo se seleccionó tomando como referencia las presentaciones del medicamento de patente, siendo de 500, 750 y 1000 mg. La metformina empleada para tabletear fue de compresión directa “Metformina DC85”.

9.5.1. Evaluación de tabletas

Las pruebas realizadas a las tabletas fueron de dureza, tiempo de desintegración, friabilidad, uniformidad de dosis y disolución. Los resultados de las pruebas de friabilidad, dureza y desintegración tanto de las tabletas con API, como las que solo contienen el coprocesado G de almidón de maíz, se muestran en la tabla 17. Cumpliendo las especificaciones dadas por la farmacopea.

Tabla 17. Resultados de dureza, friabilidad y desintegración de las tabletas con API y solo coprocesado.

Parámetros	Tableta con API		Tableta de coprocesado G	
	<i>Media</i>	<i>C.V.</i>	<i>Media</i>	<i>C.V.</i>
Peso promedio (μg)	1145 ± 11.66	1.02	510 ± 5.98	1.17
Friabilidad	0.627	---	0.36	---
Dureza	8.59 ± 0.70	8.14	4.46 ± 0.56	11.61
Desintegración (min)	16.31 ± 1.51	9.24	110.67 ± 14.40	8.72

El tiempo de desintegración disminuyó en comparación con la tableta de coprocesado, alcanzando una media de 16.31 ± 1.51 min. Esto se debe a que solo constituye un 33% de la tableta, y al ser de alta solubilidad disminuyó considerablemente su tiempo de desintegración, ya que facilitó la difusión del agua a través de la tableta y, por ende, a su desintegración.

Las tabletas cumplieron con la especificación farmacopeica de uniformidad de dosis, con el contenido correspondiente a la formulación de la tableta de 66% de API.

Se realizó la curva de calibración de metformina para cuantificar la metformina en un perfil de disolución con tiempos de muestreo de 5, 10, 15, 30, 45, 60 y 120, los resultados obtenidos se muestran en la tabla 18 y en la figura 24.

Tabla 18. Porcentaje de fármaco disuelto en los diferentes tiempos de muestreo

Tiempo (min)	% disuelto de fármaco (n=6)
5	37.8 ± 0.7
10	40.0 ± 0.5
15	42.0 ± 0.4
30	42.3 ± 0.5
45	42.0 ± 0.4
60	42.0 ± 0.4
120	42.0 ± 0.3

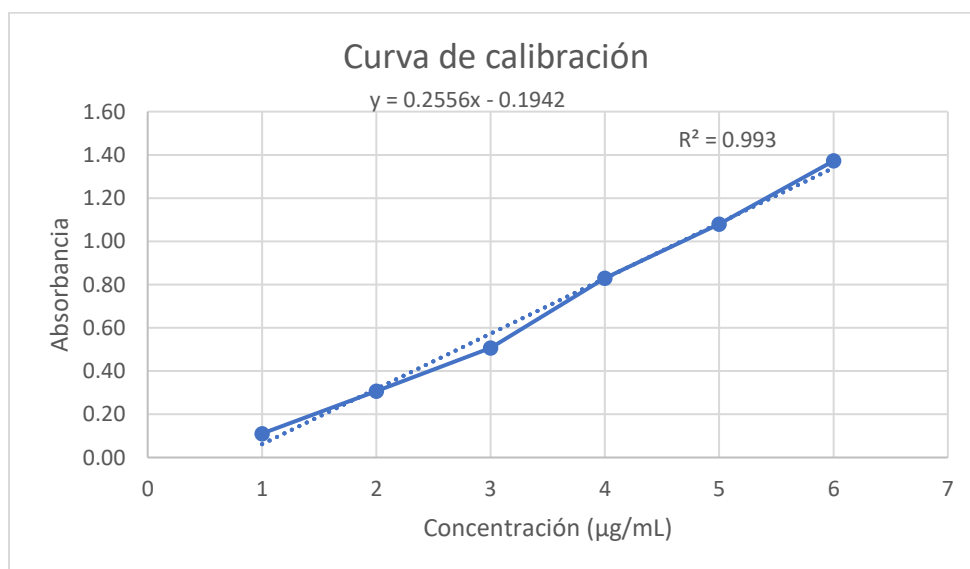


Figura 24. Curva de calibración de metformina



Figura 25. Gráfica de disolución.

El porcentaje de fármaco disuelto no llegó a lo estipulado en la farmacopea ($Q=70$), liberando 40% del fármaco a los 10 min y llegando a su máximo valor de 42.3 ± 0.5 a los 15 min, en las siguientes muestras no hubo variación (Figura 25), debido al bajo valor obtenido se realizaron pruebas de solubilidad al API en buffer a pH 6.8, obteniendo una solubilidad de 61.27mg/mL, donde la solubilidad de la metformina según Block L. C., 2008 es superior a los 100mg/mL en agua, ácido clorhídrico 0.1M y en buffers pH 6.8 y 9.5, por lo que se estipula que el API se encontraba en mal estado.

Los resultados anteriores denotan que el coprocesado no brindó una liberación prolongada como se esperaba, dado que la tableta se desintegro fácilmente, provocando una rápida liberación del principio activo. Por lo que, para futuras investigaciones, se sugiere incrementar la cantidad de HPMC, a fin de generar una matriz polimérica adecuada para retrasar la liberación del fármaco, y en medida de lo posible incrementar la cantidad de coprocesado en la formulación de la tableta.

10. Conclusiones

La materia prima presentó características reológicas pobres, resultando ser buenas candidatas para realizar el proceso de coprocesamiento.

Los coprocesados a base de almidón de maíz, resultaron ser superiores en compactación, apariencia y en el cumplimiento de las pruebas de calidad.

Se obtuvo un total de siete formulaciones por cada almidón, variando la proporción del almidón y la maltodextrina con porciones fijas de HPMC.

A todos los coprocesados se les determinaron sus características reológicas, y una vez compactados la dureza, desintegración y friabilidad.

La tableta de metformina cumplió con todas las pruebas señaladas en la farmacopea, exceptuando la prueba de disolución, con una $Q=42.3 \pm 0.5$. Se estipula que la causa fue el mal estado del principio activo.

Se recomienda aumentar la cantidad de HPMC, para aumentar la formación de su matriz polimérica y retardar de manera efectiva la liberación del fármaco.

11. Referencias bibliográficas

Alpizar Ramos, M. D. S., & Hernández Baltazar, E. (2010). *Formas Farmacéuticas Sólidas*. Universidad Nacional Autónoma de México.

Ana Robert Estelrich, (2019). Los hidratos de carbono más grandes. OUSHIA concienciasaludable. Recuperado el 12 de noviembre del 2022 de: <https://oushia.com/hidratos-de-carbono/>

Aodah, A., H. Fayed, M., Alalaiwe, A., B. Alsulays, B., F. Aldawsari, M., & Khafagy, E. S. (2020). Design, optimization, and correlation of in vitro/in vivo disintegration of novel fast orally disintegrating tablet of high dose metformin hydrochloride using moisture activated dry granulation process and quality by design approach. *Pharmaceutics*, 12(7), 598.

Bailey, C. J., (2017). Metformina: resumen histórico. *Diabetología*, 60 (9), 1566-1576.

Basak, S. C., Kumar, K. S., & Ramalingam, M. (2008). Design and release characteristics of sustained release tablet containing metformin HCl. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 44, 477-483.

Bin, L. K., Gaurav, A., & Mandal, U. K. (2019). A review on co-processed excipients: current and future trend of excipient technology. *Int J Pharm Pharm Sci*.

Block, L. C., Schemling, L. O., Couto, A. G., Mourão, S. C., & Bresolin, T. M. B. (2008). Pharmaceutical equivalence of metformin tablets with various binders. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 29(1).

Block, L. C., Schemling, L. O., Couto, A. G., Mourão, S. C., & Bresolin, T. M. B. (2008). Pharmaceutical equivalence of metformin tablets with various binders. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 29(1).

Bowles, B. J., Dziemidowicz, K., Lopez, F. L., Orlu, M., Tuleu, C., Edwards, A. J., & Ernest, T. B. (2018). Co-processed excipients for dispersible tablets—part 1: Manufacturability. *AAPS PharmSciTech*, 19(6), 2598-2609.

Builders, P. F., & Arhewoh, M. I. (2016). Pharmaceutical applications of native starch in conventional drug delivery. *Starch-Stärke*, 68(9-10), 864-873.

Campbell, I. W., (2000). Metformin and the united kingdom prospective diabetes study: a commentary. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 44, 121-124.

Cheng, C. L, Lawrence, X. Y., Lee, H. L., Yang, CY, Lue, C.S. y Chou, C.H., (2004). Potencial de extensión de bioexención a fármacos de alta solubilidad-baja permeabilidad BCS Clase III: evidencia puente para la tableta de liberación inmediata de metformina. *Revista Europea de Ciencias Farmacéuticas*, 22 (4), 297-304.

Cruz Villegas, R., (2017). Estudios científicos relacionados a la raíz tuberizada de chayote (*Sechium edule*), revisión. *Boletín deficiencias agropecuarias Del ICAP*, 3(5).

Daudt, R. M., Kulkamp-Guerreiro, I.C., Cladera-Olivera, F., Thys, R.C.S. y Marczak, L.D.F., (2014). Determinación de las propiedades del almidón de pinhão: Análisis de su aplicabilidad como excipiente farmacéutico. *Cultivos y productos industriales*, 52, 420-429.

Drašković, M., Djuriš, J., Ibrić, S., & Parojčić, J. (2018). Functionality and performance evaluation of directly compressible co-processed excipients based on dynamic compaction analysis and percolation theory. *Powder technology*, 326, 292-301.

García, D. A. (2016). Análisis químico del almidón de papa para la obtención de papel higiénico. *Ingenium*, 1(2).

Gavi, E., & Reynolds, G. K. (2014). System model of a tablet manufacturing process. *Computers & chemical engineering*, 71, 130-140.

Importancia de la producción de Papa en México. (2019). *El Sol de México*, Noticias, Deportes, Gossip, Columnas. Recuperado el 23 de febrero del 2022 de:

<https://www.elsoldemexico.com.mx/analisis/importancia-de-la-produccion-de-papa-en-mexico-3433659.html>.

Iqbal, M. K., Singh, P. K., Shuaib, M., Iqbal, A., & Singh, M., (2014). Recent advances in direct compression technique for pharmaceutical tablet formulation. *International journal of pharmaceutical research and development*, 6(1), 49-57.

Jagadeesan, S., Govindaraju, I., & Mazumder, N., (2020). An insight into the ultrastructural and physiochemical characterization of potato starch: a review. *American Journal of Potato Research*, 97(5), 464-476.

James, M. G., Denyer, K., & Myers, A. M., (2003). Starch synthesis in the cereal endosperm. *Current opinion in plant biology*, 6(3), 215-222.

Janssen, P. H., Depaifve, S., Neveu, A., Francqui, F., & Dickhoff, B. H., (2021). Impact of Powder Properties on the Rheological Behavior of Excipients. *Pharmaceutics*, 13(8), 1198.

Jaspreet Singh, & Lovedeep Kaur., (2016). *Advances in Potato Chemistry and Technology: Vol. Second edition*. Academic Press.

Jeon, J. S., Ryoo, N., Hahn, T. R., Walia, H., & Nakamura, Y. (2010). Starch biosynthesis in cereal endosperm. *Plant physiology and Biochemistry*, 48(6), 383-392.

Khan, A., Iqbal, Z., Ibrahim, M., Nasir, F., & Ullah, Z., (2015). Prediction of the effect of taste masking on disintegration behavior, mechanical strength and rheological characteristics of highly water soluble drug (itopride HCl); an application of SeDeM-ODT expert system. *Powder Technology*, 284, 411-417.

Kristensen, H. G. y Schaefer, T., (1987). Granulación: una revisión de la granulación húmeda farmacéutica. *Desarrollo de fármacos y farmacia industrial*, 13 (4-5), 803-872.

Mackaplow, M. B., Rosen, L. A., & Michaels, J. N., (2000). Effect of primary particle size on granule growth and endpoint determination in high-shear wet granulation. *Powder Technology*, 108(1), 32-45.

Mohan, S., (2012). Compression physics of pharmaceutical powders: A review. *Int J Pharm Sci Res*, 3(06), 1580-92.

Mužíková, J., Srbová, A., & Svačinová, P., (2017). A study of a novel coprocessed dry binder composed of α -lactose monohydrate, microcrystalline cellulose and corn starch. *Pharmaceutical Development and Technology*, 22(8), 964-971.

Paredero Domínguez, J. M. (2007). Nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada: revisión y relevancia. Servicio de Farmacia de La Gerencia de Atención Primaria de Guadalajara, 5-8.

Parikh, A., Agarwal, S., & Raut, K., (2014). A review on applications of maltodextrin in pharmaceutical industry. *system*, 4, 6.

Petrovick, G. F., Kleinebudde, P., & Breitzkreutz, J. (2018). Orodispersible tablets containing taste-masked solid lipid pellets with metformin hydrochloride: Influence of process parameters on tablet properties. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 122, 137-145.

Rodriguez, C. A. B., Bassani, V. L., Castellanos, L., Rodríguez, F. A. R., & Baena, Y., (2019). Development of an oral control release system from *Physalis peruviana* L. fruits extract based on the co-spray-drying method. *Powder Technology*, 354, 676-688.

Rowe, R. C., Sheskey, P., & Quinn, M., (2017). *Handbook of pharmaceutical excipients*. Libros Digitales-Pharmaceutical Press.

Sarrate Arjona, R., (2017). Obtención por atomización y evaluación de agregados esféricos. Un nuevo excipiente co-procesado para compresión directa.

Semeijn, C., & Buwalda, P. L., (2018). Potato starch. In *Starch in Food* (pp. 353-372). Woodhead Publishing.

Siepmann, J., & Peppas, N. A., (2012). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced drug delivery reviews*, 64, 163-174.

Singh, J., & Singh, N., (2003). Studies on the morphological and rheological properties of granular cold water soluble corn and potato starches. *Food hydrocolloids*, 17(1), 63-72.

Svačinová, P., Vraníková, B., Dominik, M., Elbl, J., Pavloková, S., Kubalák, R. & Franc, A., (2019). Comprehensive study of co-processed excipients F-Melts®: Flow, viscoelastic and compacts properties. *Powder Technology*, 355, 675-687.

Tabasum, S., Younas, M., Zaeem, M. A., Majeed, I., Majeed, M., Noreen, A., ... & Zia, K. M., (2019). A review on blending of corn starch with natural and synthetic polymers, and inorganic nanoparticles with mathematical modeling. *International journal of biological macromolecules*, 122, 969-996.

Tayade, R., Kulkarni, KP, Jo, H., Song, JT y Lee, J.D., (2019). Información sobre las perspectivas para la mejora del almidón de semilla en leguminosas: una revisión. *Fronteras en la ciencia de las plantas*, 10, 1213.

Thulluru, A., Madhavi, C., Nandini, K., Sirisha, S., & Spandana, D., (2019). Co-processed excipients: new era in pharmaceuticals. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Science*, 9(1), 1-5.

Vélez Godínez, A. V., (2017). *Ingeniería de partículas farmacéuticas por lecho fluido, coprocesados de celulosa microcristalina con azúcares de uso farmacéutico* (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco).

Villafuerte Robles, L., (2011). Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 42(1), 18-36.

Viridén, A., Wittgren, B., & Larsson, A. (2009). Investigation of critical polymer properties for polymer release and swelling of HPMC matrix tablets. *European journal of pharmaceutical sciences*, 36(2-3), 297-309.

Yu, J. K., & Moon, Y. S., (2021). Corn Starch: Quality and Quantity Improvement for Industrial Uses. *Plants*, 11(1), 92.

Zade, A., Wani, M., Limaye, D., Patil, R., Patil, P., Baheti, A., & Tagalpallewar, A., (2021). A Systematic Review on Co-Processed Formulation and Development. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 17140-17147.

Vo. Bo. del (la) o los (las) asesores (as) respecto a los contenidos académicos



Mtra. Leticia Ortega Almanza

Nombre y firma del asesor interno

No. Económico: 35538



Dra. Perla García Guzmán

Nombre y firma del asesor interno

No. Económico: 44171