

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

DOCTORADO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

DISEÑO Y EVALUACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS

**“DISEÑO DE UN PORTADOR MICROESFÉRICO BASADO EN SBA-15 PARA  
LA INCLUSIÓN DE NANOCRISTALES DE IBUPROFENO”**

IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTOR EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA

MCF. BETZABETH JAIME ESCALANTE

MATRÍCULA: 2203800268

COMITÉ TUTORIAL

Cotutora: Dra. Luz María Melgoza Contreras

Cotutor: Dr. Néstor Mendoza Muñoz

Asesor: Dr. Gerardo Leyva Gómez

10 de octubre de 2025



**DISEÑO DE UN PORTADOR MICROESFÉRICO BASADO EN SBA-15 PARA LA  
INCLUSIÓN DE NANOCRISTALES DE IBUPROFENO**

Cotutora

---

Dra. Luz María Melgoza Contreras

Cotutor

---

Dr. Néstor Mendoza Muñoz

Asesor

---

Dr. Gerardo Leyva Gómez

Estudiante

---

MCF Betzabeth Jaime Escalante

(2203800268)



# **DISEÑO DE UN PORTADOR MICROESFÉRICO BASADO EN SBA-15 PARA LA INCLUSIÓN DE NANOCRISTALES DE IBUPROFENO**

Presidente

Secretario

---

Dr. Efrén Hernández Baltazar

---

Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón

Vocal 1

Vocal 2

---

Dr. Martín Gómez Hernández

---

Dr. Néstor Mendoza Muñoz

Vocal 3

---

Dr. Gerardo Leyva Gómez



## AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

Durante el proceso de investigación doctoral para realizar el proyecto “Diseño de un portador para incrementar la disolución de nanocristales de fármacos incluidos en una forma farmacéutica sólida” diversas instituciones prestaron de su apoyo, por lo que agradezco a:

- La Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco
- Al Departamento de Ciencias Biológicas por haber cursado el proceso doctoral en sus instalaciones
- Al laboratorio de Bromatología, departamento de producción agrícola y animal de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco
- La Universidad de Colima, Campus de Coquimatlán por permitirme realizar parte de la estancia doctoral
- Al laboratorio de Farmacia de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Colima
- Al Laboratorio de Microscopía Electrónica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Colima
- Al laboratorio de metalurgia de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Colima
- A los laboratorios de ingeniería química de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Colima
- Al centro de investigaciones nucleares de la Universidad Autónoma de México



## AGRADECIMIENTOS PERSONALES

*“Aprender a trabajar con los medios a bordo, esa es la virtud que distingue al estudiante mexicano, de la carencia nace la creatividad y si no nace nada, entonces no lo estás haciendo bien”*

Es la enseñanza más valiosa que una vez escuché del Dr. Ángel Horacio Sandoval Trujillo (RIP), a quien agradezco y dedico esta tesis. *“Todavía no es tu tiempo, pero si de verdad lo quieres lo vas a volver a intentar, los fracasos tienen que enseñarte”*, me dijo cuando fracasé al intentar ingresar a un posgrado y tenía razón, aprendí mucho de ese fracaso y lo intenté nuevamente hasta lograrlo, hoy está en mis memorias para celebrar y llevo conmigo sus enseñanzas. *“Vive tu vida como tú quieras”* fue una frase sencilla pero que tuvo una trascendencia enorme en mi vida. Gracias, doctor.

También agradezco de forma muy especial a la Dra. Luz María Melgoza por darme un lugar en su laboratorio desde mis estudios de maestría hasta el término del doctorado. Agradezco su apoyo en todo momento, sus enseñanzas: *“Hacer el doctorado tiene que ser algo más que académico, tiene que haber un cambio en tu persona”*. Gracias, doctora.

Al Dr. Néstor Mendoza, que lo conozco desde la licenciatura por un verano de investigación en 2015, gracias por la confianza. Su orientación y su forma de hablar tan clara me llevaron por un camino muy diferente del que yo podía visualizar. Le agradezco mucho el lugar y la confianza que me brindó en su laboratorio. Gracias, doctor.



Al Dr. Gerardo Leyva, por su orientación tan clara y acertada en mi trayectoria académica, por el apoyo cuando todo urgía y el tiempo faltaba, sin usted no lo hubiera logrado. Muchas gracias, doctor.

Finalmente quiero agradecer a todos los que indirectamente me acompañaron en esta travesía. Primero a mis papas, siempre al pendiente de mí y a quienes este proceso los tuvo que resignar a que viviéramos en lugares diferentes y hoy solo puedo agradecer. A mis hermanos y sobrinos que siempre me han apoyado y que se encargan de mantenerme presente en los días importantes donde no puedo estar. Los amo.

Agradezco muy especialmente a mis abuelitos: Doña Lupita y Don Marcos, que me acogieron como miembro de su familia en mi estancia en Colima. Agradezco mucho sus charlas y consejos, hicieron mi estancia muy agradable y me incluyeron como un miembro de su familia.

A mis amigos por el apoyo y por tener palabras de aliento en los momentos que se requerían y que no se pueden mencionar aquí: Teresita, Argelia, Gaby, Gio, Priscila, Rolon, Alan, Carlos, Verito, Azucena, Aline, Zaira, Humberto, Julián. Muchas gracias por la paciencia y por entender mi ausencia de tantas reuniones.



## ÍNDICE

1. RESUMEN	15
2. ABSTRACT	17
3. INTRODUCCIÓN	19
4. MARCO TEÓRICO	21
4.1. Formas farmacéuticas sólidas	21
4.2. Ibuprofeno	23
4.3. Solubilidad de fármacos	24
4.4. Estrategias para mejorar la solubilidad de fármacos	27
4.5. Nanocristales	29
4.6. Sílices mesoporosas	30
4.7. SBA-15	32
4.7.1. Propiedades fisicoquímicas del SBA-15	36
4.7.2. Morfologías del SBA-15	42
4.7.3. Fabricación de SBA-15 macroesférico	45
4.7.4. Biocompatibilidad y biodegradabilidad del SBA-15	48
4.8. Principales técnicas para la inclusión de fármacos en el SBA-15	50
4.9. Proceso de secado por aspersión	51
4.9.1. Parámetros de la técnica de secado por aspersión	53
4.9.1.1. <i>_Proporción de solutos y viscosidad</i>	53
4.9.1.2. <i>_Presión de atomización</i>	54
4.9.1.3. <i>_Temperatura de secado</i>	55
4.10. Capacidad de carga del SBA-15 mediante secado por aspersión	56
4.11. Aplicación del secado por aspersión para la formación de dispersiones sólidas	57
5. ANTECEDENTES	59
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	63
7. HIPÓTESIS	63
8. OBJETIVOS	64
8.1. OBJETIVO GENERAL	64
8.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	64
9. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	65
10. MATERIALES Y MÉTODOS	68
10.1. Materiales	68



10.2. Síntesis de microesferas de sílice mesoporosa basadas en SBA-15 usando una plantilla esférica	69
10.2.1. Preparación de microesferas poliméricas de poliestireno (PS)	69
10.2.1.1. <i>Análisis de microscopía óptica</i>	70
10.2.1.2. <i>Análisis del tamaño de partícula por dispersión dinámica de luz (DLS)</i>	70
10.2.2. Recubrimiento de las microesferas de PS y formación de microesferas de SBA-15	70
10.2.3. Caracterización fisicoquímica del SBA-15 microesférico	71
10.2.3.1. <i>Microscopía electrónica de barrido (MEB) y microscopía electrónica de transmisión por barrido (METB)</i>	71
10.2.3.2. <i>Análisis del tamaño de partícula por dispersión de luz (DLS)</i>	72
10.2.3.3. <i>Análisis de espectroscopía infrarroja (FT-IR)</i>	72
10.2.3.4. <i>Isotermas de adsorción-desorción de nitrógeno (N<sub>2</sub>)</i>	73
10.2.3.5. <i>Análisis de difracción de rayos-X para polvos (XRD)</i>	73
10.3. Incorporación y formación de nanocristales de ibuprofeno mediante secado por aspersión en las microesferas de SBA-15	74
10.3.1. Obtención del coprocesado de ibuprofeno-SBA-15 microesférico mediante secado por aspersión	74
10.3.1.1. <i>Ibuprofeno sin portador coprocesado mediante secado por aspersión</i>	75
10.3.2. Caracterización fisicoquímica del coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico	76
10.3.2.1. <i>Microscopía MEB y METB</i>	77
10.3.2.2. <i>Análisis de espectroscopia infrarroja (FT-IR)</i>	77
10.3.2.3. <i>Difracción de rayos-X (XRD) para polvos</i>	78
10.3.2.4. <i>Calorimetría diferencial de barrido (DSC)</i>	78
10.3.2.5. <i>Evaluación de la velocidad de disolución intrínseca (VDI)</i>	79
10.4. Análisis reológico del SBA-15 microesférico y del coprocesado para la fabricación de tabletas por compresión directa	79



10.4.1. Análisis del tamaño de partícula por dispersión de luz láser (DLS)	80
10.4.2. Evaluación de las propiedades de flujo	80
10.4.2.1. <i>Densidad aparente (MGA 1031)</i>	80
10.4.2.2. <i>Densidad compactada (MGA 1031)</i>	81
10.4.3. Velocidad de flujo y ángulo de reposo (MGA 1061)	82
10.4.4. Evaluaciones mecánicas de los materiales	83
10.4.4.1. <i>Perfil de densidad vs presión: Heckel</i>	84
10.4.4.2. <i>Perfil de presión vs fuerza tensil: Kawakita</i>	85
10.4.5. Elaboración de tabletas por compresión directa	86
10.4.6. Caracterización micrométrica de las tabletas	86
10.4.7. Control de calidad de las tabletas	87
10.4.7.1. <i>Uniformidad de contenido (MGA 0299) por variación de masa</i>	87
10.4.7.2. <i>Resistencia a la ruptura (MGA 1051)</i>	87
10.4.7.3. <i>Friabilidad (MGA 1041)</i>	88
10.4.8. Estabilidad del principio activo	88
10.5. Evaluación de la capacidad de carga y de disolución del ibuprofeno en el SBA-15 microesférico a partir de las tabletas elaboradas	89
10.5.1. Cuantificación de la capacidad de carga del sistema portador	89
10.5.1.1. <i>Espectroscopia UV-visible</i>	89
10.5.1.2. <i>Isotermas de adsorción-desorción de N<sub>2</sub></i>	89
10.5.2. Perfil de liberación	90
10.5.3. Modelado del perfil de liberación	90
10.5.4. Determinación de los factores de similitud ( $f_2$ )	92
10.5.5. Análisis de la fracción sólida del ibuprofeno en las microesferas de SBA-15	93
11. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	94
11.1. Síntesis de microesferas de sílice mesoporosa basadas en SBA-15 usando una plantilla esférica	94
11.1.1. Preparación de esferas poliméricas de poliestireno (PS)	94
11.1.2. Recubrimiento de las esferas de poliestireno y formación del SBA-15 microesférico	96
11.1.3. Análisis de espectroscopia infrarroja (FT-IR)	100
11.1.4. Análisis de adsorción y desorción de nitrógeno (N <sub>2</sub> )	106
11.1.5. Difracción de rayos-X (XRD) para polvos	108
11.2. Incorporación y formación de nanocristales de ibuprofeno mediante secado por aspersión en las microesferas de SBA-15	110



11.2.1. Obtención del coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico mediante secado por aspersión	110
11.2.2. Caracterización fisicoquímica del coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico	111
11.2.2.1. <i>Microscopía: MEB y MET</i>	111
11.2.2.2. <i>Análisis de espectroscopia infrarrojo (FT-IR)</i>	116
11.2.2.3. <i>Difracción de rayos-X (XRD) para polvos</i>	119
11.2.2.4. <i>Calorimetría diferencial de barrido (DSC)</i>	121
11.2.3. Evaluación de la velocidad de disolución intrínseca (VDI)	124
11.3. Análisis reológico del SBA-15 microesférico y del coprocesado para la elaboración de tabletas por compresión directa	125
11.3.1. Análisis del tamaño de partícula (DLS)	125
11.3.2. Evaluación de las propiedades de flujo	129
11.3.3. Evaluaciones mecánicas	132
11.3.3.1. <i>Perfil de densidad vs presión: curva de Heckel</i>	132
11.3.3.2. <i>Perfil de presión vs fuerza tensil: curva de Kawakita</i>	134
11.3.4. Elaboración de tabletas por compresión directa	137
11.3.5. Caracterización micrométrica de las tabletas	139
11.3.6. Control de calidad de las tabletas	141
11.3.7. Estabilidad del activo	143
11.4. Evaluación de la capacidad de carga y de disolución del ibuprofeno en el SBA-15 microesférico a partir de las tabletas elaboradas	145
11.4.1. Evaluación de la capacidad de carga del sistema portador	145
11.4.1.1. <i>Espectroscopia UV-visible</i>	145
11.4.1.2. <i>Isotermas de adsorción y desorción de N<sub>2</sub></i>	147
11.4.2. Perfil de liberación para tabletas de ibuprofeno	149
11.4.3. Modelado del perfil de liberación	150
11.4.4. Determinación del factor de similitud (f <sub>2</sub> )	154
11.4.5. Análisis de la fracción sólida del ibuprofeno en las microesferas de SBA-15	155
12. CONCLUSIÓN	158
13. Perspectivas	159
15. REFERENCIAS	161
16. ANEXOS	182
16.1. Determinación de la solubilidad de saturación del ibuprofeno en etanol	182
16.2. Curva de calibración de ibuprofeno en etanol	183
16.3. Curva de calibración de ibuprofeno en buffer pH 7.2	185
16.4. (XRD). Determinación de los patrones de red del ibuprofeno	187



16.5. Resumen de participación en el “14th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology”	191
16.6. Constancia de participación en el “14th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology”	193
16.7. Constancia de participación como ponente en el Foro de Discusión e Intercambio de Experiencias de estudiantes, académicos y egresados de la comunidad de Q.F.B. del Departamento Sistemas Biológicos	194
16.8. Constancia de participación como ponente en la primera semana CON-CIENCIA	195
16.9. Publicación de artículo científico de revisión	196
16.10. Publicación de artículo científico de investigación	206

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Parámetros dimensionales del SBA-15	37
<b>Tabla 2.</b> Propiedades del ibuprofeno	61
<b>Tabla 3.</b> Preparación de la suspensión para formar el coprocesado ibuprofeno-SBA-15	75
<b>Tabla 4.</b> Parámetros del proceso del secado por aspersión para la formación del coprocesado ibuprofeno-SBA-15	75
<b>Tabla 5.</b> Elaboración de la solución para coprocesar el ibuprofeno cristalino (sin portador)	76
<b>Tabla 6.</b> Parámetros del proceso en el secador por aspersión para coprocesar el ibuprofeno (sin portador)	76
<b>Tabla 7.</b> Parámetros para identificar la compresibilidad	82
<b>Tabla 8.</b> Clasificación del ángulo de reposo	83
<b>Tabla 9.</b> Formulación para la fabricación de tabletas en tableteadora RIVA PICCOLA B-10	86
<b>Tabla 10.</b> Dimensiones del material SBA-15 microesférico calculados a partir de las isotermas de adsorción-desorción de nitrógeno	108
<b>Tabla 11.</b> Planos obtenidos a partir del análisis de XRD y el espacio interplanar (“ <i>d-spacing</i> ”)	109
<b>Tabla 12.</b> Cristalinidad del ibuprofeno calculada a partir del área de los picos	120
<b>Tabla 13.</b> Parámetros termodinámicos	123
<b>Tabla 14.</b> Velocidad de disolución intrínseca	124
<b>Tabla 15.</b> Determinación del tamaño de partícula mediante dispersión dinámica de luz	128



<b>Tabla 16.</b>	Caracterización de las propiedades reológicas de los materiales	130
<b>Tabla 17.</b>	Parámetros calculados a partir de la ecuación de Heckel	133
<b>Tabla 18.</b>	Parámetros calculados a partir del perfil de Kawakita	136
<b>Tabla 19.</b>	Dimensiones de las tabletas de ibuprofeno de 400 mg (dosis) elaboradas con el coprocesado Ibuprofeno-SBA-15 microesférico y las tabletas comerciales MOTRIN®	140
<b>Tabla 20.</b>	Control de calidad de las tabletas con dosis de 400 mg de ibuprofeno	142
<b>Tabla 21.</b>	Dimensiones del SBA-15 microesférico antes y después de formar el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 mediante secado por aspersión	149
<b>Tabla 22.</b>	Modelos matemáticos para el perfil de liberación	151
<b>Tabla 23.</b>	Exponente de liberación paramétrico (n) que indica el mecanismo de liberación del fármaco de acuerdo con el modelo de Korsmeyer-Peppas	152
<b>Tabla 24.</b>	Exponente de liberación del ibuprofeno contenido en las tabletas elaboradas con el coprocesado ibuprofeno-SBA-15	152
<b>Tabla 25.</b>	Parámetros de validación evaluados	184
<b>Tabla 26.</b>	Parámetros de validación evaluados	186
<b>Tabla 27.</b>	Patrones de red del ibuprofeno cristalino	187
<b>Tabla 28.</b>	Patrones de red del ibuprofeno co-procesado por secado por aspersión (sin portador)	188
<b>Tabla 29.</b>	Patrones de red del coprocesado ibuprofeno-SBA-15	189

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Fig. 1</b>	Proceso de disolución de una tableta	22
<b>Fig. 2</b>	Estructura química del ibuprofeno	24
<b>Fig. 3</b>	Sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS, por sus siglas en inglés)	25
<b>Fig. 4</b>	Principales estrategias para mejorar la solubilidad de fármacos poco solubles	28
<b>Fig. 5</b>	Mecanismo de formación del SBA-15 con morfología “varilla recta” y “fibrosa”, siguiendo el método de síntesis convencional	34
<b>Fig. 6</b>	Imagen de transmisión electrónica de barrido de una sílice mesoporosa con dos tipos de morfologías de varilla recta y varillas rectas y largas (de izquierda a derecha). (Tomada de Maleki <i>et al.</i> [2])	36



<b>Fig. 7</b>	Tipos de isothermas de acuerdo con la clasificación IUPAC. La isoterma tipo IV es la que describe a los materiales mesoporosos, debido al bucle de histéresis que presenta, el cual a su vez se clasifica. (Tomada de Kruk and Jaroniec [32]).	39
<b>Fig. 8</b>	Morfologías del SBA-15 obtenidas al modificar el medio de síntesis	44
<b>Fig. 9</b>	Mecanismo de formación del SBA-15 macroesférico	47
<b>Fig. 10</b>	Diagrama de un equipo de secado por aspersión	52
<b>Fig. 11</b>	Liberación de ibuprofeno a partir de los gránulos de sílice. Tomada y traducida de Melzig <i>et al.</i> [69].	60
<b>Fig. 12</b>	Microscopia óptica (10x) de las microesferas poliméricas de poliestireno	95
<b>Fig. 13</b>	MEB del material SBA-15 microesférico. A) Microesfera de SBA-15 con superficie rugosa de aproximadamente 30 $\mu\text{m}$ (5,000 X). B) Microesferas con diferentes tamaños de partícula (1,000 X). C) Microesferas trituradas donde se aprecia la cavidad hueca del material (5,000 X). D) Distribución del tamaño de partícula del SBA-15 microesférico en donde se aprecia que el tamaño promedio de estas esferas oscila en 116 $\mu\text{m}$ .	97
<b>Fig. 14</b>	Imágenes de microscopía de transmisión de barrido (MET) del SBA-15 microesférico. A) Las paredes del material están formadas por una superficie porosa. B) Los poros se observan distribuidos uniformemente. C) Los mesoporos presentan un arreglo con distribución hexagonal. D) Los canalículos del SBA-15 se observan ligeramente curvos.	99
<b>Fig. 15</b>	Espectroscopía FT-IR realizada a los componentes individuales de las microesferas. A) Poliestireno expandido. B) Alcohol polivinílico. C) Span®80. D) solución de cloruro de sodio.	101
<b>Fig. 16</b>	Espectroscopía FT-IR realizada a los componentes individuales de las microesferas. A) Microesferas de poliestireno. B) P123. C) TEOS. D) SBA-15 microesférico.	102
<b>Fig. 17</b>	Espectroscopia FT-IR de los componentes para el recubrimiento de las microesferas de poliestireno y la formación del SBA-15 microesférico. A) Microesferas de poliestireno. B) P123. C) TEOS. D) SBA-15 microesférico.	103
<b>Fig. 18</b>	Mecanismo de formación del SBA-15 microesférico	104
<b>Fig. 19</b>	Isoterma de adsorción-desorción de nitrógeno tipo IV, H4, que corresponde a poros cilíndricos del material SBA-15 microesférico.	106
<b>Fig. 20</b>	Distribución del tamaño del poro del SBA-15 microesférico, de acuerdo con el modelo de BJH.	107
<b>Fig. 21</b>	Difracción de rayos-X para polvos del SBA-15 microesférico	109



- Fig. 22** Micrografía electrónica de barrido, sin recubrir. A) Microesfera de SBA-15 cubierta por ibuprofeno. B) Agregados de ibuprofeno con morfología esférica irregular en la superficie de la microesfera de SBA-15. C) Ibuprofeno cristalino. D) Ibuprofeno (sin portador) coprocesado mediante secado por aspersión. 112
- Fig. 23** METB del SBA-15 microesférico cargado con ibuprofeno mediante secado por aspersión. A) Partículas de ibuprofeno disperso en el portador de SBA-15 microesférico. B) El ibuprofeno se observa como manchas oscuras dentro de los canalículos del SBA-15 microesférico. 115
- Fig. 24** Espectroscopia de infrarrojo (FT-IR) realizada al ibuprofeno cristalino y al SBA-15 microesférico. A) Antes y B) Después de formar el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 mediante secado por aspersión 117
- Fig. 25** Análisis XRD. A) Ibuprofeno cristalino. B) Ibuprofeno (sin portador) coprocesado con etanol mediante secado por aspersión. C) SBA-15 microesférico. D) Coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico. 119
- Fig. 26** Análisis calorimétrico (DSC) realizado al ibuprofeno cristalino, SBA-15 microesférico, coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico y al ibuprofeno (sin portador) realizado a los 0 meses 122
- Fig. 27** Distribución del tamaño de partícula obtenido por dispersión de luz dinámica. A) Ibuprofeno cristalino. B) Ibuprofeno (sin portador). C) SBA-15 microesférico. D) Coprocesado ibuprofeno-SBA-15. 126
- Fig. 28** Perfil de Heckel aplicado a cada uno de los materiales ( $\bar{X}$ ,  $n=3 \pm CV$ ). 133
- Fig. 29** Perfil de Kawakita ( $\bar{X}$ ,  $n=3 \pm CV$ ) 135
- Fig. 30** Tabletas de ibuprofeno de 400 mg, de derecha a izquierda: tableta de MOTRIN®, tableta elaborada con el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico. A) Vista central de las tabletas en donde se aprecia el diámetro. B) Vista frontal de las tabletas dónde se aprecia la altura. 139
- Fig. 31** Análisis por DSC de la estabilidad del ibuprofeno. 144
- Fig. 32** Isotherma de adsorción-desorción de N<sub>2</sub>. Comparación entre la isoterma del SBA-15 microesférico (portador) antes de incluir el ibuprofeno y después de incluir el ibuprofeno para formar el coprocesado Ibuprofeno-SBA-15 microesférico. 148
- Fig. 33** Perfil de liberación de las tabletas elaboradas con el coprocesado Ibuprofeno-SBA-15 microesférico ( $\bar{x}= 6 \pm \%CV$ ) 150
- Fig. 34** Perfil de liberación comparativo entre las tabletas del coprocesado Ibuprofeno-SBA-15 microesférico y el medicamento de referencia ( $\bar{x}= 12 \pm \%CV$ ) 154



<b>Fig. 35</b>	Análisis XRD de las tabletas formuladas durante el periodo de liberación A) 0 minutos, B) 12 minutos, C) 24 minutos, D) 36 minutos, E) 48 minutos, D) 60 minutos	157
<b>Fig. 36</b>	Curva de calibración del ibuprofeno (sustancia de referencia) empleando etanol (GR) como disolvente	184
<b>Fig. 37</b>	Curva de calibración del ibuprofeno (sustancia de referencia) buffer pH 7.2 como disolvente	186



## 1. RESUMEN

La sílice mesoporosa SBA-15 se ha estudiado ampliamente para la administración de fármacos debido a su excelente biocompatibilidad y estabilidad química. Su estructura mesoporosa bien ordenada permite una carga eficaz del fármaco dentro de sus poros. Sin embargo, la forma no esférica de sus partículas presenta dificultades en formas farmacéuticas sólidas, donde se prefieren partículas esféricas para mejorar el flujo y la distribución.

Las microesferas de sílice mesoporosa basadas en SBA-15 se sintetizaron mediante una técnica innovadora que consistió en ensamblar la plantilla de polímero Pluronic®123 sobre microesferas de poliestireno, lo que dio como resultado la esferificación del material. Las microesferas de SBA-15 se caracterizaron mediante diversas técnicas fisicoquímicas para evaluar su estructura mesoporosa. Mediante microscopia de electrónica de barrido (SEM) y microscopia de transmisión de electrónica de barrido (STEM) se determinó la morfología de esférica del de SBA-15, el análisis isotérmico reveló una isoterma tipo IV con histéresis tipo 3 (H3), poros con tamaño de 8.7 nm, pared con grosor de 3 nm, volumen de poro de 0.7 cm<sup>3</sup>/g y área superficial de 1070 m<sup>2</sup>/g. Los análisis de difracción de rayos-X revelaron señales en el ángulo 2θ a 0.96°, 1.09° y 1.80° atribuibles a los índices de Miller de (100), (110) y (200).

Estas microesferas de SBA-15 fueron procesadas mediante secado por aspersión para incluir ibuprofeno dentro de sus poros y en la superficie de las microesferas, formando así un coprocesado. Los análisis de difracción de rayos-X (XRD)



identificaron dos estados físicos del ibuprofeno en las macroesferas de SBA-15: en estado amorfo y nanocristalino. Estos datos fueron confirmados mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) en donde el ibuprofeno cristalino presentó un punto de fusión (PF) de 77.3 °C, el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico fundió a 75.01 °C, mientras que la entalpía de fusión ( $\Delta H_f$ ) fue de 21.66 y 31.74 KJ/mol, respectivamente. El tamaño de partícula fue confirmado mediante análisis de dispersión de luz dinámica (DLS). El coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico presentó “muy buenas” a “excelentes” características reológicas con tendencia a la compactación plástica de acuerdo con los modelos de Heckel y Kawakita, por lo tanto, se consideró adecuado para la elaboración de tabletas por compresión directa.

Finalmente, el perfil de disolución de las tabletas elaboradas con el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 mostró que se ajustó al modelo de Korsmeyer-Peppas siguiendo un mecanismo de liberación tipo II (orden cero) y alta velocidad de disolución intrínseca (VDI) del ibuprofeno en el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 (9.67 mg/cm<sup>2</sup>/min) en comparación con el ibuprofeno cristalino (4.93 mg/cm<sup>2</sup>/min). Mientras que el análisis de difracción de rayos-X realizado al portador microesférico del SBA-15 (fracción sólida) tomado durante el proceso de disolución mostró que el ibuprofeno amorfo fue el primero en disolverse mientras que el ibuprofeno cristalino se disolvió al final.



## 2. ABSTRACT

Mesoporous silica SBA-15 has been widely researched for drug delivery due to its excellent biocompatibility and chemical stability. Its well-ordered mesoporous structure allows for efficient drug loading within its pores. However, the non-spherical shape of its particles poses challenges in solid dosage forms, where spherical particles are preferred to enhance flow and distribution.

This study presents the design of an ibuprofen nanocrystal carrier system using SBA-15 microspheres. The SBA-15 mesoporous silica microspheres were synthesized through an innovative technique involving the assembly of the Pluronic 123 polymer template onto polystyrene microspheres, resulting in a spherical shape for the material. The SBA-15 microspheres were characterized using physicochemical techniques to evaluate their mesoporous structure. By scanning electron microscopy (SEM) and scanning transmission electron microscopy (STEM) the spherical morphology of SBA-15 and hexagonal mesoporous arrangement was determined. The nitrogen isothermal analysis revealed a type IV isotherm with hysteresis type 3 (H3), pores with a size of 8.7 nm, wall thickness of 3 nm, pore volume of 0.7 cm<sup>3</sup>/g, and surface area of 1070 m<sup>2</sup>/g. X-ray diffraction analysis revealed signals at angle 2 $\theta$  at 0.96°, 1.09°, and 1.80° attributable to the Miller indices of (100), (110), and (200).

The SBA-15 microspheres were processed using spray drying to incorporate ibuprofen within their pores and on the surface, resulting in a coprocessed material. X-ray diffraction (XRD) analysis of powders identified two physical states of



ibuprofen in the SBA-15 microspheres: amorphous and nanocrystalline. These findings were confirmed by differential scanning calorimetry (DSC), which showed that crystalline ibuprofen had a melting point of 77.3 °C. In contrast, the melting point of the ibuprofen-SBA-15 coprocessed material was 75.01 °C, with enthalpies of fusion ( $\Delta H_f$ ) of 21.66 kJ/mol and 31.74 kJ/mol, respectively, for the crystalline ibuprofen and the coprocessed material. The particle size was assessed using dynamic light scattering (DLS) analysis. The microspherical ibuprofen-SBA-15 coprocess exhibited “very good” to “excellent” rheological characteristics and tended toward plastic compaction according to the Heckel and Kawakita models, making it suitable for direct compression tableting.

The dissolution profile of the tablets made with the ibuprofen-SBA-15 coprocessed material indicated that they followed the Korsmeyer-Peppas model, demonstrating a type II release mechanism (zero-order). Additionally, the intrinsic dissolution rate (VID) of ibuprofen in the ibuprofen-SBA-15 coprocessed material was significantly higher, measuring 9.67 mg/cm<sup>2</sup>/min, compared to crystalline ibuprofen, which had a VID of 4.93 mg/cm<sup>2</sup>/min. During the dissolution process, X-ray diffraction analysis of the SBA-15 microspherical carrier showed that amorphous ibuprofen was the first to dissolve, while crystalline ibuprofen was the last to dissolve



### 3. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos sólidos destinados a consumirse por vía oral deben cumplir los procesos de desintegración, liberación y disolución en los fluidos gástricos o fluidos intestinales para posteriormente ser absorbidos hacia el torrente sanguíneo y transportados hacia el sitio de acción [1].

El ibuprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, ampliamente utilizado como analgésico y antipirético principalmente. Es comercializado mundialmente desde 1970, sin embargo, la solubilidad acuosa del ibuprofeno es prácticamente nula (0.01 mg/mL). Por lo tanto, para alcanzar el efecto terapéutico ( $DE_{50}$ ) del ibuprofeno se requiere incrementar más de 10 veces la dosis [1].

Las sílices mesoporosas como el SBA-15 han sido ampliamente estudiadas por su capacidad para incluir fármacos dentro de sus cavidades mesoporosas; tienen alta compatibilidad química con los fármacos debido a su superficie compuesta por óxidos de sílice ( $SiO_2$ ), además, son biocompatibles y generalmente reconocidas como seguras (GRAS) para el consumo humano [2, 3].

Como portador de fármacos, el SBA-15 ha demostrado incrementar la disolución de fármacos con baja solubilidad acuosa mediante el confinamiento dentro y fuera de sus poros [2]. Sin embargo, debido a las dimensiones de las partículas de SBA-15, se pueden emplear fármacos de baja dosis, por otra parte, resulta poco factible su utilización en la elaboración de tabletas en donde se prefieren las formas esféricas con dimensiones superiores a las 50  $\mu m$  [4].



En este trabajo se combinaron dos estrategias exitosas para mejorar la reología y la disolución del ibuprofeno: el uso de la sílice mesoporosa SBA-15 microesférica como portadora de nanocristales de ibuprofeno, como fármaco modelo. La forma esférica del SBA-15 con dimensiones superiores a los 50  $\mu\text{m}$  mejoró las características de flujo del ibuprofeno cristalino, por otra parte, también se logró la inclusión de una alta dosis de ibuprofeno dentro del material a la vez que en la superficie se formaron nanocristales de ibuprofeno y en los poros se encontró ibuprofeno amorfo.



## **4. MARCO TEÓRICO**

### **4.1. Formas farmacéuticas sólidas**

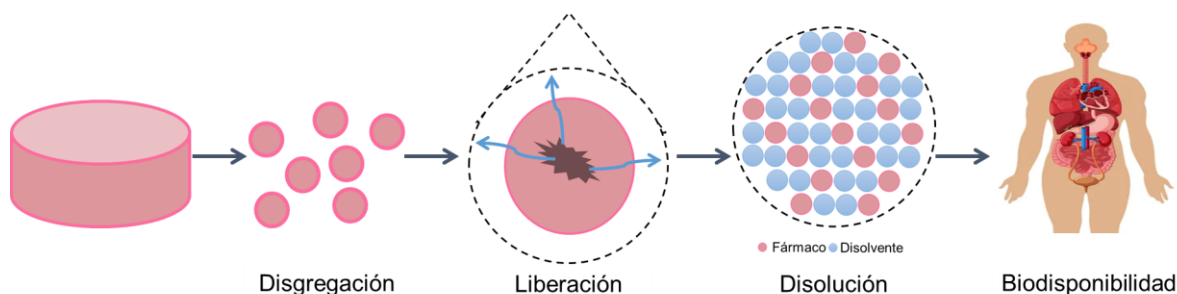
Las formas de dosificación sólidas administradas por vía oral son las más consumidas a nivel mundial, siendo los comprimidos (tabletas) y las cápsulas las formas farmacéuticas más populares [5]. Los sistemas de administración sólidos son los preferidos debido a la facilidad de ingestión, son indoloros, permiten la dosificación precisa, e incrementan el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente [5, 6]. Además, las formas farmacéuticas sólidas presentan ventajas considerables con respecto a otras formulaciones como el bajo costo, debido a que su fabricación no requiere de condiciones estériles, por lo tanto, son menos costosos de producir [6].

Las formas farmacéuticas sólidas se clasifican de acuerdo con la liberación del principio activo en: tabletas de liberación inmediata y tabletas de liberación modificada. Las tabletas de liberación inmediata o convencional están diseñadas para liberar el fármaco de forma inmediata después de su administración [7] y son ampliamente utilizadas en medicamentos de altas dosis y solubilidad. Por su parte, las tabletas de liberación modificada se desarrollan para modular la liberación del fármaco y en algunos casos, dirigir la liberación del fármaco en un sitio fisiológico específico [8].



Las tabletas o comprimidos son formas farmacéuticas sólidas fabricadas por la compactación de materiales particulados (polvo) con determinado tamaño y forma de partícula que han sido mezclados, compactados por sí solos o mediante la previa adición de disolventes compactación directa o granulación por vía húmeda, respectivamente. En términos generales, las tabletas están compuestas por uno o más principios activos (fármacos), diluentes, desintegrantes y lubricantes, aunque también pueden contener deslizantes, colorantes y humectantes [9].

Sin embargo, la funcionalidad de las tabletas se basa en la capacidad para liberar el fármaco en el lugar de acción para el que fue diseñado y en cantidad suficiente [10]. Los parámetros que determinan el correcto funcionamiento de una tableta son los procesos de disgregación, liberación y disolución (**Fig. 1**).



**Fig. 1** Proceso de disolución de una tableta

La disgregación es uno de los procesos fundamentales que antecede al proceso de liberación y disolución, para ello las partículas dentro de la tableta deben superar la fuerza de cohesión producida durante la compactación. Primero, la tableta se disgrega en gránulos de gran tamaño, siendo la disolución en estos gránulos más rápida que en la tableta intacta, sin embargo, gran parte del fármaco no está



expuesto al medio de disolución. Finalmente, estos gránulos también se disgregan en partículas, incrementando la tasa de disolución. Este fenómeno puede ser acelerado por la adición de disgregantes y actualmente el análisis del tiempo de disgregación ha sido sustituido por el análisis de disolución [9].

La disolución de las tabletas por su parte es un proceso en la cual una partícula sólida se disuelve dentro de un disolvente para formar una solución, este proceso está controlado por la afinidad entre la partícula sólida y el disolvente [10]. El fenómeno de disolución depende de las características fisicoquímicas de las sustancias como la solubilidad y la difusividad, así como de las propiedades de estado como: el área superficial de las partículas y polimorfismos y finalmente, de las propiedades de la formulación como: la humectación y la solubilización [11].

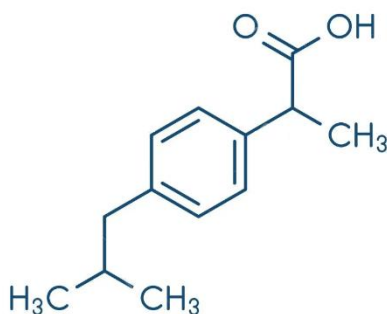
## **4.2. Ibuprofeno**

El ibuprofeno ( $\alpha$ -metil-4-(2-metilpropil) ácido benzoacético) es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), analgésico y antipirético, fue descubierto en 1960 en Nottingham, Reino Unido por Boots the Pure Drug Company Ltd (Fig. 2). Debido a su eficacia y seguridad fue uno de los primeros fármacos en comercializarse sin prescripción médica en 1983 [12].

El ibuprofeno, se emplea en el tratamiento de fiebre, dolor moderado o leve, inflamación postquirúrgica y artritis reumatoide. La principal vía de administración es oral a través de tabletas, cápsulas, suspensiones y soluciones orales [1]. Las dosis recomendadas sin prescripción médica son de 200 a 1,200 mg, sin embargo, por prescripción médica las dosis pueden ser mayores a 3,600 mg [11]. Cabe



señalar que la dosis requerida para alcanzar el efecto terapéutico del ibuprofeno en adultos es solo 20 a 30 mg, pero, debido a su baja solubilidad es necesario incrementar hasta más de 10 veces la dosis administrada para alcanzar el efecto terapéutico (DE<sub>50</sub>) [1].



**Fig. 2** Estructura química del ibuprofeno

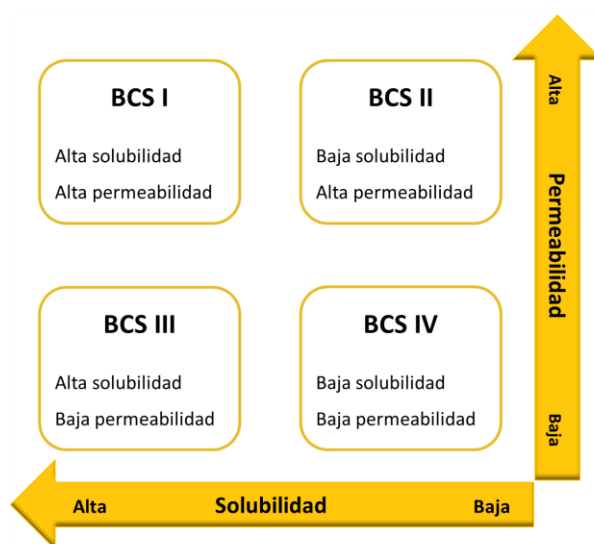
El ibuprofeno tiene características de un ácido débil, debido a la presencia de un grupo carboxílico (-COOH), por lo que en el fluido gástrico es insoluble y con frecuencia precipita antes de alcanzar el duodeno, en donde es más soluble [1, 10]. La solubilidad del ibuprofeno a 25 °C en agua es de 0.01 mg/mL a pH de 1.5, pero se ha reportado que incrementa a >300 µg/mL cuando el pH es mayor a 7 [1]. Al respecto, se han propuesto diversas estrategias para mejorar la solubilidad como la micronización mecánica, el uso de sistemas autoemulsionables, surfactantes, copolímeros y dendrímeros, formación de sales y el uso de dispersiones sólidas [2].

#### **4.3. Solubilidad de fármacos**

La solubilidad es una característica intrínseca de cada sustancia y determina la cantidad máxima que se disuelve en un volumen específico de disolvente [12]. Al



respecto, el sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS) cataloga los fármacos en cuatro grupos de acuerdo con la solubilidad y permeabilidad. De esta forma, se distinguen cuatro clasificaciones: BCS I; alta solubilidad y permeabilidad, BSC II; baja solubilidad y alta permeabilidad, BCS III; alta solubilidad y baja permeabilidad y BCS IV; baja solubilidad y permeabilidad (**Fig. 3**).



**Fig. 3** Sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS, por sus siglas en inglés)

Otra definición la establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) que la define como el grado de solubilidad de un polvo dentro de 30 minutos en un disolvente a una temperatura de 25 °C, con agitación vigorosa durante 30 segundos a intervalos de 5 minutos (*FEUM*, 2014).

La baja solubilidad de los fármacos impacta en diferentes etapas durante el desarrollo. Se considera que un compuesto tiene baja solubilidad acuosa cuando es menor a 100 µg/mL [2]. Dentro de este panorama, aumentar la cantidad de fármaco para alcanzar el efecto terapéutico, podría ser una respuesta factible, pero



presenta numerosas desventajas. Primero, usar grandes cantidades de fármaco con mal flujo en una tableta puede disminuir las propiedades de flujo de la mezcla de polvos a compactar, provocando problemas de apelmazamiento en la tolva de las tableteadoras y por lo tanto un mal llenado y dosificación. Además, la mayoría de los fármacos tienen malas propiedades de compactación y algunos pueden ser higroscópicos favoreciendo la formación de mezclas pegajosas [2, 9]. Asimismo, al incrementar la cantidad de fármaco en una tableta, repercute en altos costos en la etapa de desarrollo. A nivel *in vitro*, se pueden presentar fenómenos de precipitación debidos a la baja solubilidad y, en consecuencia, subestimar la actividad del fármaco y su toxicidad. A nivel *in vivo*, aumentar la dosis de fármaco puede irritar la mucosa gástrica y en consecuencia disminuir el apego terapéutico [2].

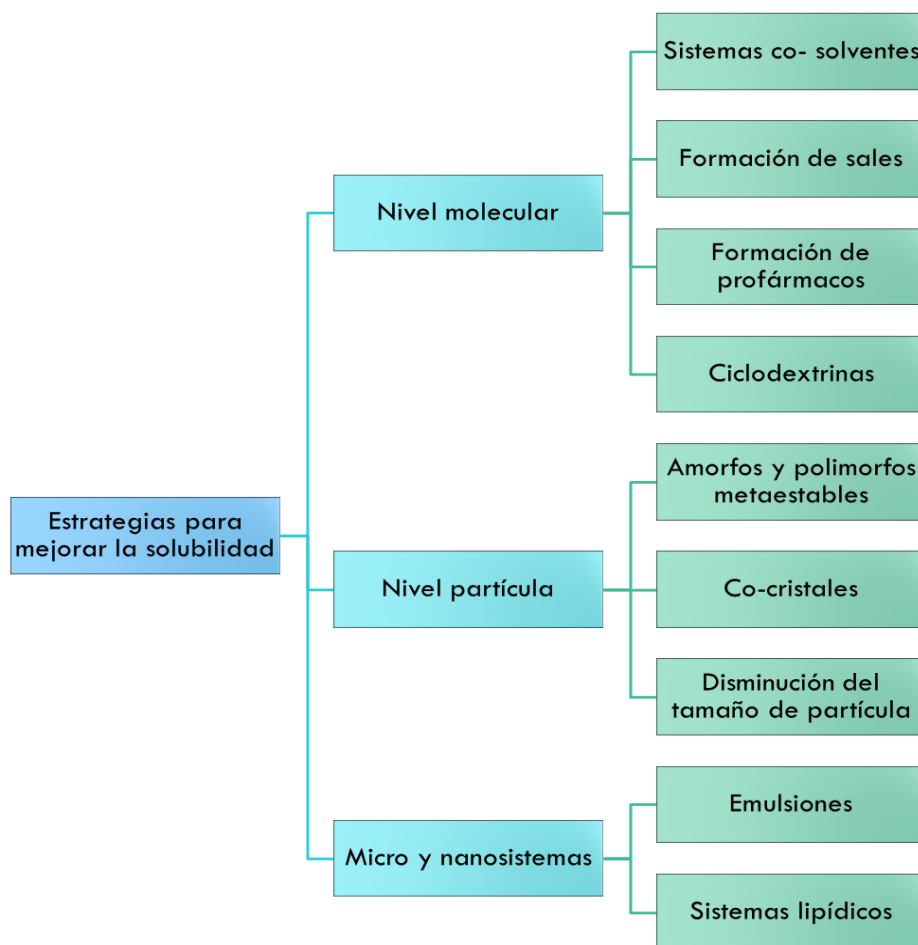
En este sentido, encontrar estrategias que permitan mejorar la solubilidad es indispensable para optimizar las formas farmacéuticas encontradas en el mercado actualmente. Sin embargo, entender los procesos de solubilización y el efecto que desempeña la matriz farmacéutica (excipientes como disgregantes, aglutinantes, humectantes, colorantes, entre otros) es de vital importancia. Al respecto, se han estudiado diferentes métodos para mejorar la solubilidad como la formación de sales, formar complejos con ciclodextrinas, sistemas transportadores de lípidos coloidales, formulación de dispersiones sólidas, o su incorporación en sistemas nanoparticulados, entre otros [13].



#### 4.4. Estrategias para mejorar la solubilidad de fármacos

De forma general, se han propuesto tres estrategias para incrementar la solubilidad de fármacos poco solubles en agua: la primera implica modificar el fármaco a nivel molecular, la segunda se basa en la modificación de la partícula, mientras que la tercera estrategia emplea nanosistemas (**Fig. 4**). Las modificaciones moleculares del fármaco más comunes son mediante el uso de sistemas cosolventes para modificar la estructura cristalina del fármaco, la formación de sales, la obtención de profármacos y el uso de ciclodextrinas [2]. Por su parte, la reducción del tamaño de partícula comprende el uso de sistemas amorfos y polimorfos, la formación de co-cristales y el empleo de molienda para reducir el tamaño de partícula. La tercera estrategia se basa en el uso de sistemas coloidales entre los que destacan las emulsiones: microsistemas y nanosistemas, así como otros sistemas a base de lípidos.





**Fig. 4** Principales estrategias para mejorar la solubilidad de fármacos poco solubles

Los nanosistemas poseen características únicas que los distinguen de los sistemas convencionales. Por una parte, poseen movimiento Browniano, es decir, su movimiento está en función de la viscosidad del medio líquido, característica que está directamente relacionada con la estabilidad cinética. Por otra parte, su tamaño en la escala nanométrica les confiere alta energía y área superficial, por lo que han mostrado mejorar la redispersión de fármacos [14]. Los nanosistemas con mayor aceptación para su utilización son los nanocristales, debido a que están compuestos principalmente del principio activo [2, 14].



#### 4.5. Nanocristales

Los nanocristales de fármacos son partículas que se encuentran en estado sólido cristalino con un tamaño entre los 10 y 1000 nm, no poseen ningún portador o matriz de soporte, sino que se conforman como partículas libres, sin embargo, pueden incluir sustancias estabilizantes [14]. Estas nanopartículas funcionan como un sistema de liberación ideal en fármacos destinados a ser administrados por vía oral, cuyo paso limitante para la absorción es la solubilidad acuosa, tal es el caso de los fármacos BCS II [15].

El interés en los sistemas nanoparticulados ha crecido debido a sus propiedades únicas de tamaño de partícula y área superficial que les permiten mejorar el desempeño de la formulación, como la velocidad de disolución y la solubilidad de saturación, la reproducibilidad de absorción oral, asimismo permiten aumentar la biodisponibilidad por dosis de medicamento, mejorando así el cumplimiento terapéutico. Además, pueden incluirse en formas farmacéuticas convencionales como tabletas, suspensiones, emulsiones, cápsulas, entre otros [16, 17].

Las técnicas de preparación de los nanocristales se llevan a cabo mediante el aumento del tamaño de partícula (*bottom-up*) o la disminución del tamaño de partícula (*top-down*). Las técnicas para producir nanocristales incrementando el tamaño de partícula emplean soluciones supersaturadas de fármacos, las cuales precipitan, es decir, originan partículas de 100 y 1000 nm a partir de moléculas individuales entre 100 y 1000 nm modulando condiciones como agitación, temperatura, presión, entre otros factores [18].



Por otra parte, la producción de nanocristales mediante la disminución del tamaño de partícula, emplean suspensiones de fármacos acuosolubles y no acuosolubles, así como sustancias estabilizantes, mientras que la disminución del tamaño de partícula se da por desgaste mecánico [18].

A pesar del gran número de ventajas que los nanocristales presentan, la principal limitante en su utilización es la nucleación, que es un proceso en el cual los cristales incrementan el tamaño de partícula. Por lo que, si se aplican en forma de suspensión, requieren sustancias estabilizantes que impidan el crecimiento de los nanocristales. Mientras que, en estado sólido, requieren de un sistema portador que impida el proceso de nucleación, como es el caso de las sílices mesoporosas como el SBA-15, en donde los poros del material forman una barrera física que impide la nucleación de cristales de fármaco [2].

#### **4.6. Sílices mesoporosas**

De acuerdo con el tamaño de poro, la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) clasifica a éstos como microporos si el tamaño es menor a 2 nm, mesoporos cuando el tamaño del poro tiene entre 2 y 50 nm, mientras que si el poro tiene un tamaño mayor a 50 nm, entonces se considera macroporosa [19].

Las sílices mesoporosas han ganado importancia en la industria farmacéutica debido, a su naturaleza químicamente inerte, formadas de óxidos de silicio, Si-O, alta biocompatibilidad, baja toxicidad, alta estabilidad térmica y superficie porosa [19, 20]. Estas sílices han sido utilizadas ampliamente para la inclusión de cristales



ya que por el restringido tamaño del poro evitan la nucleación de cristales amorfos, de esta forma se ha logrado mejorar la solubilidad [21].

Dado que las sílices deben contener las moléculas de fármaco en el interior del poro, el tamaño de este último determina la cantidad de moléculas de fármaco que podrá contener [22], por lo tanto, las sílices mesoporosas sólo pueden contener dentro de sus cavidades porosas bajas proporciones de fármacos.

Sin embargo, otra clasificación que se da a las sílices porosas es con base al arreglo tridimensional que muestran y que define el tipo de estructura que formaron en un medio acuoso, de esta manera se clasifican en sílices ordenadas y no ordenadas [22, 23].

La característica principal de las sílices mesoporosas no ordenadas se debe al tamaño de partícula, ya que al ser muy pequeñas presentan gran área superficial, factor que favorece la rápida dispersión en medio acuoso y de esta manera evita la formación de cristales durante el proceso de disolución. Las sílices mesoporosas no ordenadas, se utilizan comúnmente para mejorar la disolución de fármacos poco solubles y son: Syloid®, Sylisia® y Aeroperl® [22, 23].

Mientras que, las sílices mesoporosas ordenadas se caracterizan por el arreglo uniforme de los mesoporos dentro de la partícula. Los grupos silanol que se encuentran en los mesoporos, tanto en el interior como en el exterior, son los responsables de formar puentes de hidrógeno [20, 22].



#### 4.7. SBA-15

Como se había mencionado antes, el SBA-15, acrónimo de Amorfo de Santa Bárbara, es una sílice mesoporosa (MSM) ordenada (hexagonal 2D) que está químicamente compuesta por óxidos de sílice [19]. La principal característica del SBA-15 son sus cavidades mesoporosas definidas de 5-30 nm de diámetro, con amplia área superficial (1000 m<sup>2</sup>/g), gran volumen de poro (1 cm<sup>3</sup>/g), pared gruesa de 2-3 nm y estructura mesoporosa estable [24]. Adicionalmente, posee grupos silanol (Si-OH) que permiten el anclaje de moléculas dentro de las cavidades mesoporosas [19].

El SBA-15 ha sido ampliamente reportado en la literatura científica como portador de fármacos. Sus características únicas como el tamaño y volumen del poro, así como la amplia área superficial favorecen la inclusión de fármacos. Además, es posible controlar las dimensiones y el tamaño de los poros empleando diferentes sustancias precursoras en el proceso de síntesis [2, 25].

La síntesis convencional del SBA-15 emplea tres componentes: un tensoactivo o plantilla polimérica como el copolímero P123 (PEO<sub>20</sub>-PPO<sub>70</sub>-PEO<sub>20</sub>), un ácido fuerte como el ácido clorhídrico y una fuente de sílice como el tetraetil-ortosilicato (TEOS) [26]. El P123 tiene la capacidad de formar micelas esféricas; sin embargo, en condiciones de pH ácido (menor a 2), alta temperatura (mayor a 70 °C) y en presencia de precursores inorgánicos (Si-OH), las micelas esféricas se unen entre sí formando micelas hexagonales alargadas (tubulares) [27, 28]. Estas micelas

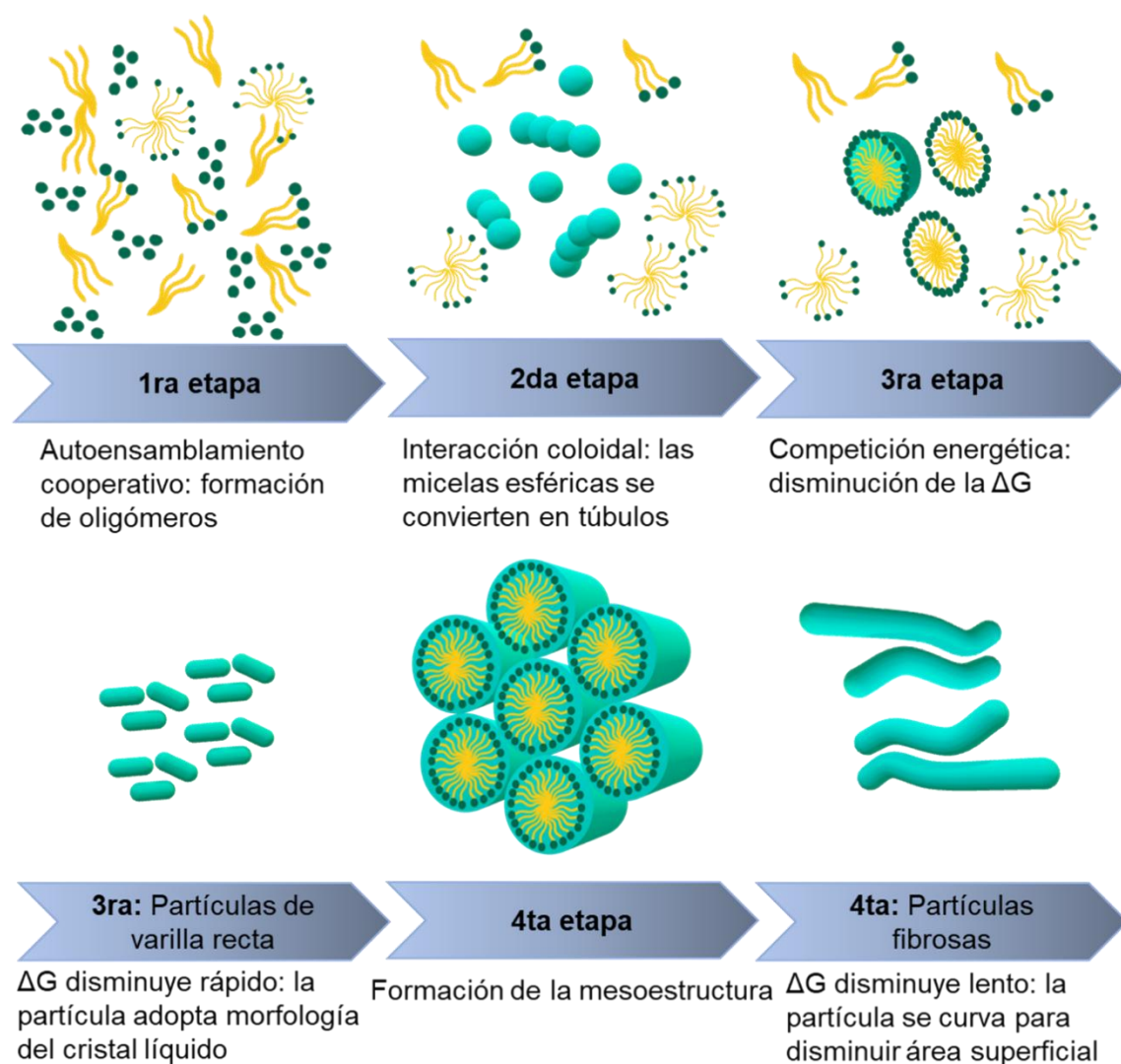


tubulares adsorben las especies de sílice aniónicas hidrolizadas por el HCl del medio formando oligómeros de tensoactivo-sílice (P123-SiOH) [27, 28].

El mecanismo de formación del SBA-15 (**Fig. 5**) con morfología de varilla recta y fibrosa (convencional) contempla cuatro etapas: el autoensamblamiento cooperativo, la interacción coloidal y formación de dos fases, la competición energética y finalmente la formación de la mesoestructura [28].

Durante el proceso de autoensamblamiento cooperativo las cabezas de tensoactivo interaccionan entre sí a la vez que las colas se unen con la sílice hidrolizada y dan lugar a la formación de oligómeros de tensoactivo-sílice. Estos oligómeros se agregan entre sí formando un sistema coloidal [27, 28].





**Fig. 5** Mecanismo de formación del SBA-15 con morfología “varilla recta” y “fibrosa”, siguiendo el método de síntesis convencional

La fase coloidal se caracteriza por la alta reactividad, en esta fase todos los procesos ocurren de manera simultánea. Por una parte, los oligómeros se organizan formando una fase de cristal líquido, sobre la cual se adsorben las especies de sílice aniónica [28]. Las especies de sílice aniónica disminuyen la concentración micelar crítica (CMC) favoreciendo la formación de micelas en forma esférica (CMC<sub>1</sub>), sin



embargo, el medio de síntesis rico en sílice aniónica provoca una segunda concentración micelar crítica (CMC2) en la que las micelas esféricas se agregan entre sí formando micelas en forma de túbulos [27]. Mientras tanto, la sílice aniónica enriquece las superficies micelares sobre las cuales se adsorbe (polimerización) y estas precipitan formando una fase líquida y una fase semisólida (líquido-cristalina) [26].

La tercera fase se caracteriza por la competición energética de la fase líquido-cristalina. La fase de cristal líquido posee alta energía superficial libre ( $\Delta G$ ), por lo que genera esferas para disminuir esta energía [26, 27]. Sin embargo, las esferas tienen alta energía superficial, de forma que, para ganar estabilidad, las esferas se agregan entre sí de forma axial; al incrementar la longitud disminuyen la energía superficial libre (menor área superficial) [26]. De esta forma, si la energía superficial libre disminuye de forma rápida, entonces la morfología de la partícula se forma en conjunto con la mesoestructura en forma de varilla recta [27, 28]. Mientras que, si la energía superficial libre disminuye de forma lenta, la morfología de la partícula adopta una forma curva para minimizar la energía superficial libre (fibrosa) [27, 28].

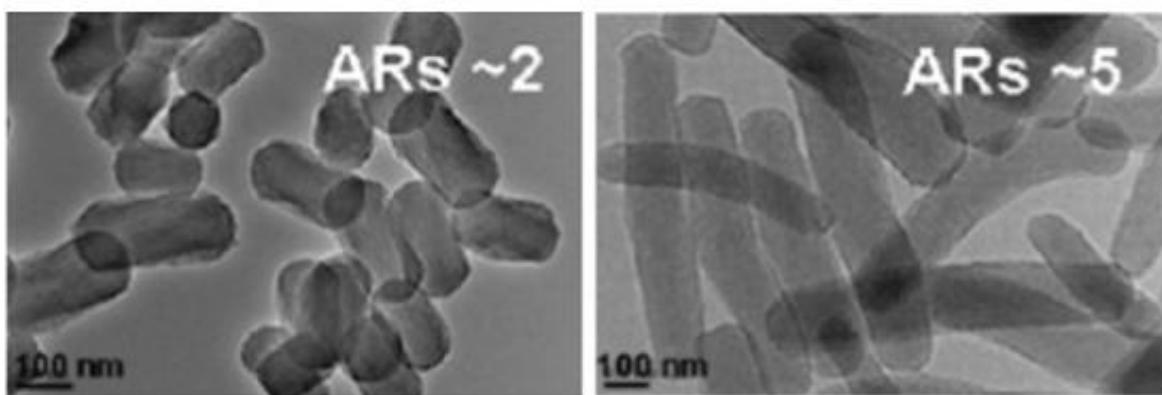
Durante la cuarta fase se forma la mesoestructura en la cual los agregados de sílice-tensoactivo se ensamblan en una estructura líquido-cristalina, con el acomodo hexagonal característico del SBA-15. Estos agregados son enriquecidos por las especies de sílice aniónica engrosando las paredes del material (proceso de maduración) [27, 28].



Finalmente, el tensoactivo es eliminado típicamente mediante calcinación formando así las cavidades mesoporosas características del material SBA-15 “varilla recta” o “fibrosa” [27, 29]. Las cavidades mesoporosas del SBA-15 aplicado como sistema de liberación en fármacos permiten la liberación del fármaco a través de un proceso de difusión y mantiene la saturación del medio de disolución, de manera que favorece la absorción de fármacos poco solubles [20].

#### 4.7.1. Propiedades fisicoquímicas del SBA-15

La sílice mesoporosa (**Fig. 6**) SBA-15 se caracteriza por la mesoestructura del material, específicamente, la presencia de poros ordenados, distribuidos, bien definidos y que contienen grupos silanol.



**Fig. 6** Imagen de transmisión electrónica de barrido de una sílice mesoporosa con dos tipos de morfologías de varilla recta y varillas rectas y largas (de izquierda a derecha). (Tomada de Maleki *et al.* [2])

Los poros tienen la capacidad de incluir fármacos en su interior por adsorción o mediante la formación de puentes de hidrógeno entre los grupos silanol y el fármaco [2]. Aunque también podría encontrarse adsorbido mediante fuerzas de Van der



Waals o interacciones electrostáticas [22]. Por lo que, el tamaño y la morfología del poro determinan la cantidad de fármaco que es capaz de alojar dentro del SBA-15. El SBA-15 típicamente, tiene poros cilíndricos, de dos dimensiones (2D), circulares y están distribuidos en arreglo hexagonal, similar a una colmena [2, 30]. Así pues, el SBA-15 se caracteriza por las dimensiones de sus poros (**Tabla 1**) como el diámetro del poro, el volumen del poro, el área superficial y finalmente, el grosor de la pared. A diferencia de otras sílices mesoporosas el SBA-15 tiene una pared gruesa que le confiere al material resistencia a la deformación, estructura a los poros y estabilidad térmica [2, 13].

**Tabla 1.** Parámetros dimensionales del SBA-15

Parámetro	Dimensión
Tamaño del poro	5-30 nm
Diámetro del poro	2-5 nm
Volumen del poro	0.6-2 cm <sup>3</sup> /g
Grosor de la pared	3-6 nm
Área superficial	700-1000 m <sup>2</sup> /g

*Tomado y traducido de Jaime-Escalante et al.[31]*

Entre otros aspectos, la caracterización fisicoquímica de este material se realiza mediante adsorción y desorción de nitrógeno. La IUPAC clasifica las isothermas de acuerdo con su comportamiento de adsorción y desorción de gas en 5 tipos (**Fig. 7**) [32]. La isoterma tipo I describe a los materiales microporosos (menores a 2 nm de diámetro) o de adsorción en monocapa, por lo tanto, presenta adsorción o llenado de poros a baja presión relativa ( $P/P_0$ ). Las isoterma tipo II y III describen materiales

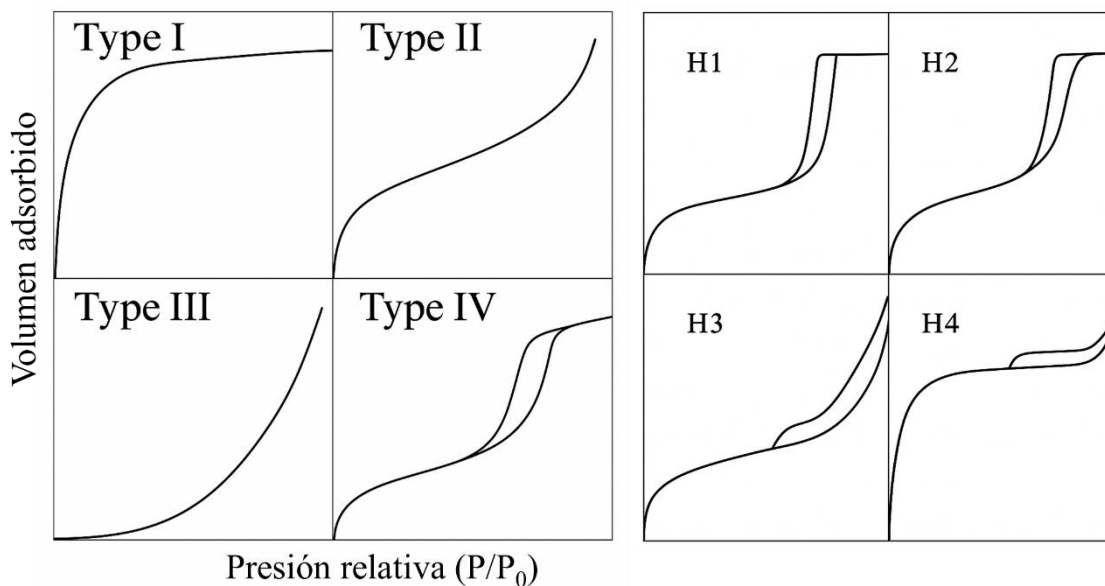


macroporosos (poros mayores a 50 nm) y se caracterizan por adsorción en multicapas, donde las ramas de adsorción y desorción coinciden [32]. La isoterma tipo II presenta una etapa pronunciada que indica la formación de la monocapa cerca de la presión de saturación de vapor (P), mientras que la isoterma tipo III es convexa en todo el rango de presión [32, 33]. Finalmente, las isothermas tipo IV y V describen materiales mesoporosos (poros de 2 a 50 nm) que también presentan adsorción en multicapa, seguida de condensación capilar con histéresis. El proceso de adsorción ocurre a altos valores de presión hasta llegar a la presión de condensación capilar. Sin embargo, la presión de condensación capilar y la evaporación no ocurren a la misma presión, por lo que se produce histéresis, si la histéresis es reversible, se considera tipo IV. Finalmente, en la isoterma tipo V el proceso de adsorción es convexo en todo el rango de presión con presencia de histéresis [32, 34].

El fenómeno de histéresis (H) también se clasifica en 4 tipos de acuerdo con la morfología de los poros (**Fig. 7**). La H1 presenta ramas paralelas, casi verticales y es característica de materiales aglomerados con poros cilíndricos y uniformes [32]. La H2 presenta forma triangular y es indicativa de poros en forma de tintero o boca de botella. La H3 tiene ramas que no se nivelan la presión relativa y se encuentran en partículas en forma de placa que forman poros en forma de rendija. La H4 tiene ramas paralelas y casi horizontales que exhiben partículas con huecos irregulares y amplia área de distribución [32]. Al respecto, el material SBA-15 presenta una isoterma tipo IV con un bucle de histéresis tipo 2 (H2); ambas características



corresponden a la formación de estructuras tubulares de un solo sentido (poros) [35].



**Fig. 7** Tipos de isothermas de acuerdo con la clasificación IUPAC. La isoterma tipo IV es la que describe a los materiales mesoporosos, debido al bucle de histéresis que presenta, el cual a su vez se clasifica. (Tomada de Kruk and Jaroniec [32]).

Tanto las isothermas como el tipo de histéresis son usados para cuantificar el área superficial, el volumen y el diámetro del poro considerando modelos matemáticos como los modelos de Brunauer–Emmett–Teller (BET) y Barrett, Joyner y Halenda (BJH).

La evaluación del área superficial específica mediante el método BET se basa en la evaluación de la capacidad de monocapa (es decir, el número de moléculas adsorbidas en la monocapa sobre la superficie de un material) ajustando los datos experimentales de adsorción de gases a la ecuación BET [32]. De este modo, la capacidad de monocapa obtenida se multiplica por el área de la sección transversal



de la molécula adsorbida en la monocapa formada sobre una superficie dada. Y esta dada por la **Ecuación 1**:

**Ecuación 1. Brunauer–Emmett–Teller**

$$\frac{P/P^0}{n(1 - P/P^0)} = \frac{1}{n_m C} + \frac{C - 1}{n_m C} (P/P^0)$$

Dónde:

n: cantidad de gas adsorbido a presión relativa

P/P<sup>0</sup>: Presión relativa

n<sub>m</sub>: capacidad específica de la monocapa

C: parámetro exponencial relacionado a la energía de adsorción de la monocapa

El uso de la ecuación BET implica que la superficie es plana, es decir, que todos los sitios de adsorción presentan la misma energía de adsorción y, por lo tanto, la energía de adsorción para todas las moléculas, excepto para la primera capa, es igual a la energía de licuefacción; y se puede formar un número infinito de capas [32, 33].

El modelo de BHH considera que la adsorción en los mesoporos se da como adsorción multicapa seguida de condensación capilar (llenado del núcleo del poro) a una presión relativa determinada por el diámetro del poro [32]. Mientras que la desorción se describe como evaporación capilar, es decir, el vaciado del núcleo del poro, sucede gradualmente y la película multicapa adelgaza conforme la presión relativa disminuye en función del diámetro del poro [32]. Por lo tanto, el volumen del



poro y el área superficial se calculan en función del volumen de llenado del poro en función de la presión (**Ecuación 2**) [32, 33].

**Ecuación 2. Barrett, Joyner y Halenda**

$$\ln \left( P/P_0 \right) = \frac{2\gamma V_m}{RT(r_p - t_c)}$$

Dónde:

$P/P_0$ : presión relativa

$t_c$ : grosor de la multicapa adsorbido

$\gamma$ : tensión superficial

$V_m$ : volumen molar del líquido

Este modelo asumen que todos los poros son cilíndricos con una curva  $t$ , común para mesoporos de diferentes tamaños [32, 33].

Otra técnica mediante la cual se identifica a los materiales mesoporosos como el SBA-15 es a través de la difracción de rayos-X de polvos (XRD). El SBA-15 es un material amorfo ordenado en el cual es posible identificar señales en ángulo de difracción bajo. Al examinar el ángulo de difracción  $2\theta$ , se identifican los índices de Miller (100), (110) y (200) que representan la orientación del plano cristalográfico ( $h$ ,  $k$ ,  $l$ ) [36, 37].

A su vez, otra representación que se da a los sistemas cristalinos se basa en el tipo de empaquetamiento o acomodo en el espacio. Estos planos permiten asignar una simetría a las celdas unitarias, según el sistema de Bravais bidimensional (2D) que contempla la existencia de 7 sistemas cristalinos y 14 tipos de celdas unitarias [38]. De las cuales, la simetría hexagonal, una de las más comunes debido a que ocupa



mayor área de empaquetamiento, es la simetría adoptada por el SBA-15 [38]. Se representa la notación cristalográfica  $p6m$  donde, la letra “p” indica la configuración de una “celda primitiva”, el “6” indica el orden de simetría rotacional, es decir que se organiza en hexágonos y la “m” que indica que es este material presenta reflexión en espejo [39].

#### **4.7.2. Morfologías del SBA-15**

Como se ha mencionado, la mesoestructura del SBA-15 ha sido establecida y clasificada; sin embargo, la macroestructura, es decir, la morfología de la partícula de SBA-15, presenta ambigüedad en su clasificación. La morfología de la partícula de SBA-15 está directamente relacionada con la aplicación. Por ejemplo, el SBA-15 con morfología fibrosa ha sido usado en la formación membranas para separación de gases, la morfología varilla recta se ha aplicado en la bioinmovilización de lisozimas, mientras que la morfología esférica ha tenido aplicación como fase estacionaria en cromatografía líquida de alta resolución [28], por otra parte, la forma esférica también se considera ideal en el ámbito farmacéutico [31].

Debido a la importancia de la morfología del SBA-15, se han propuesto diferentes mecanismos para modificarla. La ruta comúnmente usada para modificar la morfología del SBA-15 es cambiar las condiciones de síntesis y alterar la polaridad del medio de síntesis adicionando disolventes que incrementan o disminuyen el carácter hidrofílico o hidrofóbico del P123.

El tensoactivo P123, tiene la capacidad de formar micelas que luego se autoensamblan y forman la mesoestructura. El autoensamblamiento de la



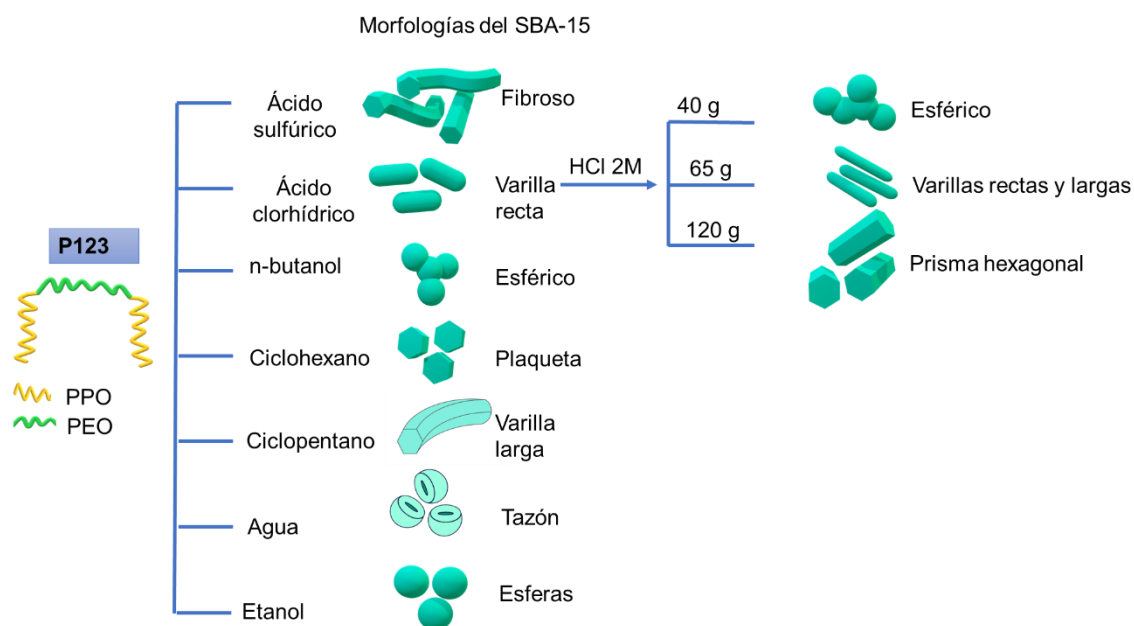
mesoestructura define la morfología de las partículas de SBA-15. Siguiendo los métodos de síntesis del SBA-15 convencionales reportados por Stucky *et al.* [40]. Para obtener la morfología de varilla recta, el P123 se disuelve en una mezcla de agua y solución de ácido clorhídrico (pH ~1), luego se añade la fuente de sílice (TEOS) en agitación vigorosa. Los siguientes pasos son el pre-envejecimiento en agitación vigorosa a 35 °C por 20 h, seguido del proceso de envejecimiento en condiciones estáticas a 80 °C durante 24 h. Sin embargo, la disminución o, en su defecto, la eliminación de la agitación en el proceso de pre-envejecimiento da como resultado la obtención de la morfología “fibrosa”.

Las condiciones tales como temperatura, velocidad de agitación, fuerza iónica, acidez y proporciones de reactivos que afectan las mesoestructuras y macroestructuras de materiales mesoporosos han sido ampliamente estudiadas [26, 28, 41]. Se han obtenido materiales SBA-15 altamente ordenados con morfologías de ~100% en forma de varilla (~1-2  $\mu\text{m}$  de largo) en presencia de sales inorgánicas. Las condiciones de síntesis tales como la baja temperatura, la baja acidez y fuerza iónica que aumentan el tiempo de inducción dan lugar a morfologías de sílice mesoporosa con curvaturas aumentadas [41].

Por otra parte, la adición de disolventes orgánicos a la síntesis del SBA-15 disminuye la tensión superficial de la plantilla polimérica, provocando una menor curvatura en la superficie de las micelas hasta formar una mesoestructura laminar, con menor ordenamiento que las estructuras micelares [23]. Se ha reportado el uso de sustancias como el agua, n-butanol,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , tolueno e inclusive ácido clorhídrico a altas concentraciones (**Fig. 8**).



La síntesis de SBA-15 en presencia de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HCl}$  y n-butanol dio como resultado SBA-15 con morfologías fibrosas, de varilla recta y esféricas, respectivamente [23, 31]. Asimismo, realizando variaciones sólo en la concentración de  $\text{HCl}$  se obtuvieron tres morfologías del SBA-15: esférica, varilla recta y larga, y prisma hexagonal. De forma que se encontró que baja concentración de  $\text{HCl}$  (40 g, 2M) en el medio de síntesis produjo partículas de SBA-15 esféricas, al incrementar la concentración de  $\text{HCl}$  (65 g, 2M), se obtuvo el SBA-15 con morfología de varilla larga y recta, finalmente, la concentración máxima de  $\text{HCl}$  empleada (120 g, 2M) originó la morfología de prisma hexagonal [25].



**Fig. 8** Morfologías del SBA-15 obtenidas al modificar el medio de síntesis

*Tomado de Jaime-Escalante et al. [31]*

Empleando alcoholes cíclicos como el ciclopentano y el ciclohexano en la síntesis de SBA-15, se modificó la morfología en función de la concentración del alcohol. La



adición de alcoholes cíclicos (0.3 % p/p) en la síntesis del SBA-15 resultó en la formación de SBA-15 con morfología de plaqueta. Sin embargo, la morfología de plaqueta cambió a varilla recta cuando la proporción de los alcoholes cíclicos fue de 0.9% p/p. La formación de las micelas en presencia de alcoholes cíclicos modificó el crecimiento de las micelas, los alcoholes cíclicos se asociaron con los extremos hidrofóbicos de las micelas, favoreciendo el crecimiento del material hacia los extremos o laterales [42].

También se ha reportado el efecto del agua sobre la formación del SBA-15, dando como resultado partículas con morfología de tazón con estructura no ordenada. Mientras que, empleando etanol, estas partículas presentaron morfología esférica con estructura ordenada [43].

#### **4.7.3. Fabricación de SBA-15 macroesférico**

El SBA-15 se caracteriza por el acomodo estructural y dimensional de sus poros. Estructuralmente está formado por poros con distribución hexagonal. Las características dimensionales de este material, han sido ampliamente mencionadas; contiene poros con un tamaño de 3-50 nm, un diámetro entre los 2-5 nm, volumen de poro 0.6-2 cm<sup>3</sup>/g, un grosor de pared de 3-6 nm y un área superficial de 600-1000 m<sup>2</sup>/g [31].

Mientras que las características estructurales y dimensionales están bien establecidas, las características morfológicas de la partícula pueden ser diversas. El cambio de la morfología impacta directamente sobre la aplicación del material y también modifica el área superficial de la partícula [35]. Las morfologías más



comunes son en forma de plaqueta y varilla recta, asimismo, se han reportado partículas en forma de tazón, fibrosa, varillas alargadas rectas, prisma hexagonal y esférica [2].

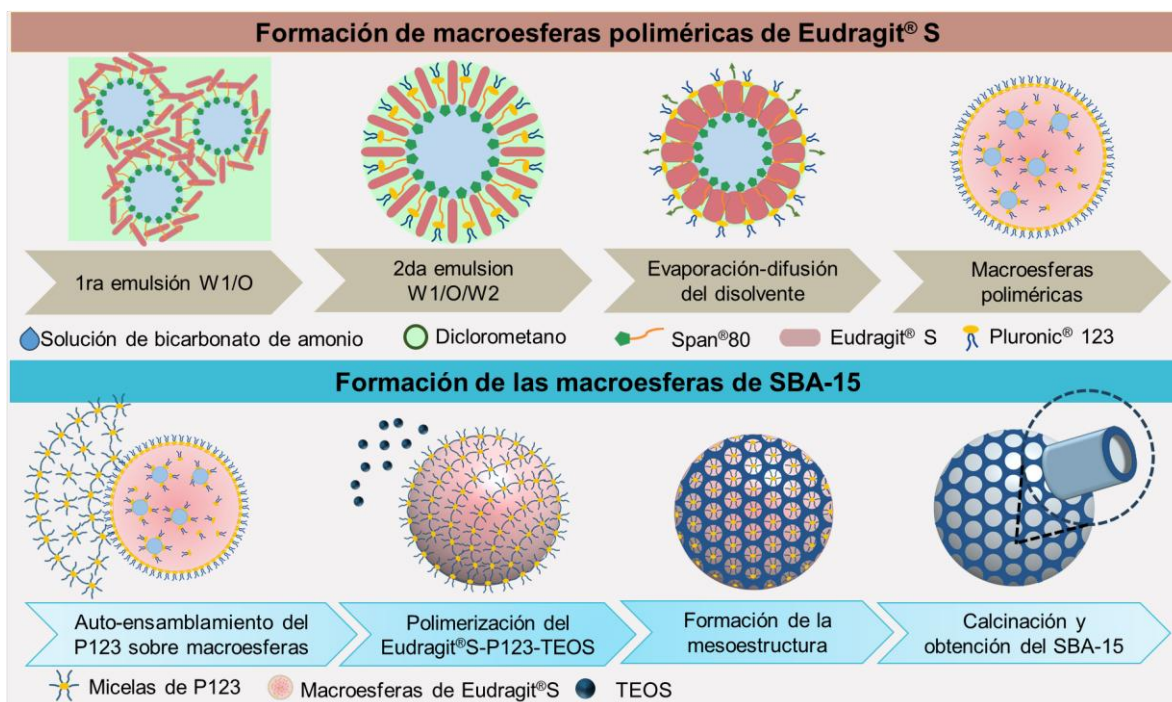
En campos como la farmacia, la morfología esférica es la forma más deseable al formular sistemas de dosificación sólidos debido a su excelente flujo, empaquetamiento, distribución uniforme y alta área superficial. Las morfologías más comunes del SBA-15, como las varillas rectas y plaquetas, no son adecuadas para su inclusión en formas de dosificación sólidas porque tienen malas propiedades de flujo, alta cohesión y distribución irregular [4].

Con la finalidad de obtener SBA-15 esférico se han explorado tres estrategias: la primera estrategia, como ya se ha mencionado, consiste en el uso de disolventes que cambian la polaridad del medio de disolución, resultando en el cambio de la morfología de la partícula [25, 44, 45]. La segunda estrategia emplea plantillas esféricas sobre las cuales la sílice se adsorbe formando esferas de sílice mesoporosa amorfa, es decir, sin la disposición estructural (forma y orden) del SBA-15 [25]. La tercera estrategia también utiliza plantillas esféricas; sin embargo, estas esferas contienen P123 en su estructura, que favorece el autoensamblamiento de la mesoestructura del SBA-15 sobre las partículas esféricas.

El mecanismo de formación del SBA-15 (**Fig. 9**) empleando macroesferas de Eudragit®S (copolímero ácido-resistente) estabilizadas con P123 tomó ventaja de las capacidades ácido-resistentes del copolímero y de su afinidad por el P123.



Se fabricaron esferas de Eudragit®S por el método de la doble emulsión (W1/O/W2), por evaporación de disolvente. La fase oleosa estuvo formada por el Eudragit®S disuelto en el diclorometano empleando Span®80 como estabilizante. La fase acuosa (W1) formada por bicarbonato de amonio se añadió por goteo a la fase oleosa en agitación constante. Finalmente, la emulsión (W1/O) fue vertida sobre la fase estabilizante (W2) formada por una solución de P123. Al eliminar el diclorometano por evaporación, se formaron esferas de Eudragit®S, que contenían P123 en su estructura.



**Fig. 9** Mecanismo de formación del SBA-15 macroesférico

*Tomado y traducido de Jaime-Escalante et al. [45]*

La composición química de estas esferas permitió la formación de esferas de SBA-15. El Eudragit®S es un copolímero formado por cadenas de acrilato de metilo (MA),



metilmetacrilato (MMA), ácido metacrílico (MAA), estas cadenas contienen grupos carboxílicos (-COOH), que son insolubles en medios ácidos [45, 46]. Esta propiedad única permite que las macroesferas de Eudragit®S resistan las condiciones de síntesis por hidrólisis ácida (método de síntesis convencional). Además, estas esferas contenían P123 en su estructura que facilitó el anclaje del P123 de la síntesis del SBA-15.

La afinidad entre P123 de las esferas y el P123 permitió la formación de la mesoestructura sobre las esferas de Eudragit®S y la posterior adsorción de TEOS sobre su superficie [45, 47], actuando, así como un núcleo esférico para la formación de SBA-15, siguiendo el método convencional de síntesis por hidrólisis ácida. El uso de Eudragit®S para formar macroesferas de SBA-15 también permitió el empleo de material inocuo para uso humano [45, 47–49].

#### **4.7.4. Biocompatibilidad y biodegradabilidad del SBA-15**

Además de la presencia de mesoporos, la biocompatibilidad y biodegradabilidad son otras de las propiedades del SBA-15 que favorecen su utilización como sistema de liberación de fármacos, ya que es un material formado por óxido de sílice, con una superficie cubierta por grupos silanol, que favorecen la interacción fármaco-portador [22].

De acuerdo con la FDA (US Food and Drug Administration) considera dentro de la clasificación “Generalmente Reconocidos como Seguros” (GRAS, por sus siglas en inglés) tanto la sílice amorfa como los silicatos. Se considera segura la ingesta del óxido de sílice y de la sílice amorfa en cantidades mayores a 1500 mg/día [3]. Los



óxidos de sílice son un excipiente ampliamente utilizado en la elaboración de formas farmacéuticas sólidas como las tabletas, por sus propiedades deslizantes y lubricantes [3].

Se han realizado estudios *in vivo* e *in vitro* para dilucidar el comportamiento de este material. Los estudios *in vitro* se realizaron en células mononucleares de sangre periférica (humanas). El estudio reveló que el SBA-15 fue fagocitado por los macrófagos, alojándose principalmente en el citosol. Sin embargo, no se observaron daños en los organelos y la respiración celular [50].

Otro estudio realizado *in vitro* e *in vivo* en fluido corporal simulado y ratones, respectivamente, reportó la degradación del SBA-15, la cual se interpretó como daño en la mesoestructura, puesto que los óxidos de sílice no son metabolizados por los mamíferos [3, 51]. Después de administrar SBA-15 calcinado en concentraciones crecientes, de 0.1 a 1 mg/mL, sobre células de sangre periférica y en ratones por vía subcutánea, se observó daño en la mesoestructura del material. El SBA-15 fue corroído por los cationes de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ . Este daño causó la pérdida de la estructura hexagonal y aumento en el tamaño de los poros después de tres días. Asimismo se reportó que la corrosión del SBA-15 estaba en función de la concentración administrada, es decir, la mesoestructura del SBA-15 sufrió mayor daño cuando la cantidad de SBA-15 disminuyó, mientras que al incrementar la cantidad el daño sobre la mesoestructura fue menor [51].



#### **4.8. Principales técnicas para la inclusión de fármacos en el SBA-15**

El uso del SBA-15 como portador de fármacos, como ya se ha mencionado antes, aprovecha sus características biocompatibles, la pared gruesa que le confiere estabilidad térmica y capacidad de tolerar la compactación [52], así como las cavidades mesoporosas que además tienen la capacidad para mantener los fármacos en estado amorfo o formar nanocristales [21, 53]. Diferentes estudios han señalado diferencias en la cantidad de fármaco que puede ser alojada por el SBA-15. Tomando en consideración sólo las características intrínsecas al material como el tamaño y volumen de los poros, así como el área superficial, se ha propuesto que el fármaco se puede alojar en el interior del poro o puede formar una monocapa sobre la superficie [54].

Al respecto, se han reportado diferentes técnicas para la carga de fármacos en sílices mesoporosas como el SBA-15. Estas técnicas se agrupan en tres categorías: libres de disolventes orgánicos, usando disolventes orgánicos y mediante evaporación de disolventes [55]. Los métodos libres de disolventes orgánicos como la mezcla física, la co-molienda y la fusión del fármaco dentro de la sílice, evitan dejar residuos de disolventes en la mezcla. En este caso, la concentración final del fármaco depende de la proporción entre el fármaco y la sílice usada, pero no asegura la entrada del fármaco en los poros [55]. Los métodos que emplean disolventes orgánicos como la adsorción y la impregnación por humedad incipiente son los más comunes, debido a su fácil aplicación. Estos métodos emplean altas concentraciones de fármaco en una solución orgánica que favorece el llenado de los poros por efecto capilar, las principales desventajas de estos métodos son el alto



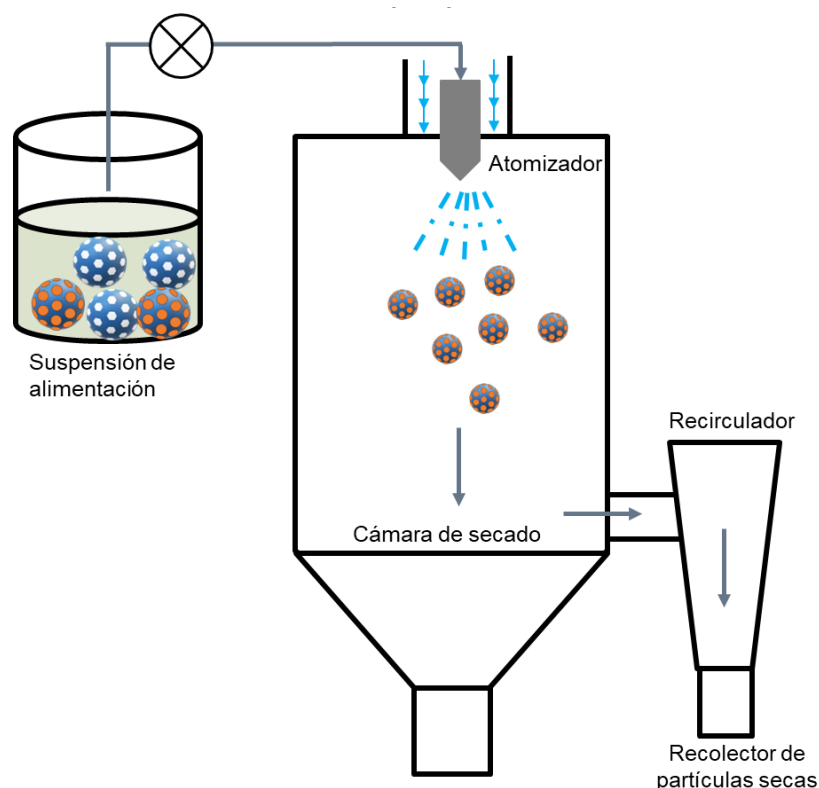
consumo de fármaco y periodos de hasta 48 h para el llenado de poros [55, 56]. Finalmente, los métodos de evaporación de disolventes emplean un disolvente orgánico volátil en el cual el fármaco es disuelto y debe difundir hacia los poros alojándose tanto en los mesoporos como en los microporos, luego, el disolvente se evapora empleando un rotavapor o alta temperatura, sin embargo, aunque el proceso es rápido, también es caro [55].

A pesar de su amplia aplicación, el uso de estos métodos se basa en la facilidad y practicidad con que el fármaco se puede incorporar en las sílices mesoporosas, aunque estos métodos no contemplan la adaptabilidad a escala industrial que requiere controlar las variables del proceso. En este sentido, la incorporación de fármacos mediante secado por aspersión controla el tamaño de la partícula, la carga del fármaco sobre la sílice y la evaporación del disolvente en un solo paso.

#### **4.9. Proceso de secado por aspersión**

El proceso de secado por aspersión consiste en convertir una suspensión o solución en un polvo [57, 58]. Los componentes típicos de un equipo de secado por aspersión (**Fig. 10**) son: una cámara de secado en la cual se puede modular la temperatura de secado, un atomizador que contiene una boquilla, que permite controlar el diámetro de la gota atomizada y en última instancia, el tamaño de la partícula [58]. Este equipo mantiene una presión negativa mediante un sistema de aspiración, el cual permite el flujo y la recuperación del polvo seco. Finalmente, empleando un sistema de recirculación, los polvos se enfrían y se recolectan en el depósito de polvos secos [58].





**Fig. 10** Diagrama de un equipo de secado por aspersión

De forma general el proceso de secado por aspersión consta de tres fases: la atomización, el secado y la recolección de partículas secas. Primero, la suspensión o solución de alimentación pasa a través de la bomba de alimentación hacia la boquilla. El sistema de la boquilla permite la entrada de gas, generalmente aire o nitrógeno, formando un sistema discontinuo solución-aire a alta presión [57]. Una vez que la solución-aire es expulsada de la boquilla, la diferencia de presión de la cámara de secado provoca la ruptura de este sistema formando microgotas (atomización). Las pequeñas gotas formadas se secan rápidamente, en función del tamaño, perdiendo peso a medida que se enfrían [57]. Finalmente, la presión negativa creada por el recirculador recoge las partículas secas a medida que las



enfria y las deposita en el recolector de partículas secas, generando un polvo como resultado del proceso [57].

#### **4.9.1. Parámetros de la técnica de secado por aspersión**

El uso de la técnica de secado por aspersión tiene gran aceptación en la industria puesto que se trata de un método escalable y continuo que permite la producción de partículas porosas, con baja densidad, buenas propiedades de flujo y alta área superficial [31, 58, 59]. Empleando la técnica de secado por aspersión, la eliminación del disolvente ocurre de forma rápida y controlada, de forma que, se obtiene polvo seco y con buenas características de flujo en poco tiempo. Otra de las bondades de esta técnica es la facilidad para controlar el tamaño de la partícula y su morfología modulando el tamaño de las gotas atomizadas. La formación de las gotas se puede controlar modulando la proporción de solutos, la viscosidad de la solución, la velocidad de alimentación, la presión de atomización y la temperatura de secado [57, 58].

##### *4.9.1.1. Proporción de solutos y viscosidad*

En el proceso de secado por aspersión la concentración de solutos o sólidos, así como la viscosidad de la solución de alimentación, es un parámetro clave a controlar en el proceso [57, 60]. La concentración de solutos o sólidos influye sobre la viscosidad de la solución o suspensión. De forma general, la concentración de sólidos debe encontrarse entre el 1 al 18 % de sólidos para evitar la obstrucción de las boquillas [57, 58]. Mientras que la viscosidad depende de las características del equipo. Equipos con alta presión de atomización toleran viscosidades altas,



mientras que equipos con bajas presiones de atomización requieren bajos valores de viscosidad [60].

Por otra parte, altas proporciones de solutos en la solución de alimentación requieren altas temperaturas de secado y pueden producir partículas con superficies rugosas [57]. Mientras que, en el caso contrario, bajas proporciones de solutos requieren de menores temperaturas de secado y tienden a producir partículas con superficies lisas [57, 60]. En este panorama, el uso de sustancias viscosantes incrementa la viscoelasticidad de las gotas, por lo tanto, incrementa el tamaño de las gotas y favorece la producción de partículas con morfología esférica [60].

#### *4.9.1.2. Presión de atomización*

La formación y el tamaño de la gota mediante secado por aspersión dependen de la presión de atomización y del diámetro de la boquilla, que, en términos prácticos, es el flujo al cual el líquido es impulsado por una corriente de gas a través de un conducto que disminuye su diámetro (boquilla) [57]. La formación de gotas es el resultado del cambio en la presión del fluido dentro del conducto de la boquilla y la pérdida de presión al entrar a la cámara de secado. El resultado de este proceso es la formación de pequeñas gotas que surgen a través de la boquilla a alta velocidad [31, 58].

El diámetro del orificio de la boquilla empleada permite controlar el tamaño de la gota y por lo tanto de la partícula formada; de forma general las gotas con diámetros  $>30\ \mu\text{m}$  se consideran grandes y requieren mayor tiempo de secado, las gotas entre



5-30  $\mu\text{m}$  tienen un tamaño medio; mientras que las gotas menores a 5  $\mu\text{m}$  se consideran pequeñas y requieren el menor tiempo de secado [57].

Por otra parte, existe una relación entre la presión de atomización y el tamaño y la morfología de la partícula. Al incrementar la presión de atomización, aumenta la fuerza de corte dentro de la dispersión y el líquido se rompe formando gotas pequeñas. Mientras que, a menor presión de atomización, existe menor fuerza de corte y, por lo tanto, se formarán gotas de mayor tamaño [61]. Las gotas grandes dan lugar a la formación de partículas en forma de donilla, ya que se encuentran más expuestas a las corrientes de aire dentro de la cámara de secado con tendencia a encogerse desde el centro de la gota. Mientras que, las gotas pequeñas adoptan morfologías esféricas [62].

#### *4.9.1.3. Temperatura de secado*

Dentro de la cámara de secado del secador por aspersión es difícil determinar la temperatura exacta a la que cada gota atomizada se somete. De forma que, solo es posible conocer la temperatura de entrada y de salida. La temperatura de entrada es la temperatura inicial de la corriente de aire que entra en contacto con el material y que determina la pérdida del disolvente por unidad de tiempo, en función de la tasa de atomización y del tamaño de la gota. La temperatura de salida, por otra parte, es la temperatura que alcanza el material después de entrar en contacto con el aire de secado y de la eliminación del disolvente. La temperatura de secado del material incide sobre las características morfológicas y estructurales obtenidas. Entre mayor sea el tamaño de la gota, más tiempo necesitará para secarse [57, 61].



El uso de altas temperaturas de secado da como resultado el secado parcial de las partículas. Este fenómeno se debe al secado incompleto del material, el cual ocurre cuando se emplea muy alta temperatura de entrada, de forma que, el disolvente de la superficie de la partícula se elimina rápidamente, dejando el núcleo húmedo [62]. En el caso contrario, muy baja temperatura de secado lleva a la producción de polvos con alta actividad acuosa favoreciendo el crecimiento de microorganismos o, en su defecto, se requiere de un segundo proceso de secado [57].

#### **4.10. Capacidad de carga del SBA-15 mediante secado por aspersión**

Mediante secado por aspersión el proceso de carga de fármacos en el SBA-15 se efectúa por dos mecanismos: por adsorción directa desde la suspensión inicial y mediante la evaporación del disolvente. En el primer caso, el fármaco difunde por capilaridad hacia los poros de la sílice, después durante el proceso de evaporación, las moléculas de disolvente-fármaco que se encuentran en la gota difunden hacia los poros y a medida que se elimina el disolvente, se modifica la organización inicial de la gota hasta formar una partícula sólida [54]. En este proceso, la concentración inicial del fármaco determina su ubicación dentro o fuera de los poros de la sílice [54].

El uso del secado por aspersión para la inclusión de fármacos en el SBA-15 mostró que la proporción de sílice-ibuprofeno en la suspensión inicial tiene efecto sobre la localización y el estado físico del fármaco. De forma que, altas proporciones de fármaco (50:50) formaron aglomeraciones sobre el SBA-15, mientras que al disminuir la proporción de ibuprofeno empleada (40:60) el ibuprofeno formó



cristales. Finalmente, al disminuir aún más la proporción de ibuprofeno (35:65), éste se alojó únicamente dentro de los poros [56].

Asimismo, se ha señalado que el uso de técnicas como el secado por aspersión para la carga de fármacos en las sílices mesoporosas favorece la obtención del producto en un solo paso, de forma rápida y eficiente. Se ha reportado la inclusión de altas proporciones de fármaco empleando esta técnica de 30 a 50% p/p, logrando incorporar los fármacos dentro de los poros sin la formación de aglomerados en la superficie [54].

Otro estudio realizó variaciones sobre el tamaño de los poros del SBA-15. Se fabricó SBA-15 con poros de 6 nm y 20 nm para luego cargar ibuprofeno empleando secado por aspersión. Se demostró que el tamaño de los poros influyó sobre la capacidad de carga del material, de esta forma, a mayor tamaño de poro, mayor capacidad de carga, reportando el 46 y 48% p/p de ibuprofeno cargado [21]. También se demostró que el tamaño del poro determinó el estado del fármaco.

#### **4.11. Aplicación del secado por aspersión para la formación de dispersiones sólidas**

Aplicado a la obtención de fármacos, el secado por aspersión es una técnica de crecimiento de partículas (“bottom-up”) que permite la conversión de suspensiones o soluciones líquidas a partículas sólidas, generalmente esféricas, mediante la evaporación del disolvente. También es una alternativa para el procesamiento de mezclas fármaco-excipientes en un solo paso [54, 57]. La rápida evaporación de los disolventes en la cámara de secado del secador por aspersión disminuye la



cristalización y favorece el arreglo del fármaco en su forma amorfa. Puesto que los fármacos amorfos son más solubles, pero cinéticamente más inestables que las formas cristalinas, se emplean acarreadores o excipientes que eviten la recristalización del fármaco formando un coprocesado mediante la técnica de secado por aspersión [47, 63, 64].

Emplear coprocesados mediante secado por aspersión para la inclusión de fármacos en las sílices mesoporosas se ha reportado en diferentes publicaciones mostrando como principales ventajas: alto porcentaje de carga del fármaco en las sílices, alta eficiencia del método, obtención de micropartículas esféricas, entre otras [44]. Las formulaciones más comunes empleando “co-secado por aspersión” y sílices mesoporosas son las dispersiones sólidas amorfas. Este tipo de formulaciones tiene como principal objetivo mantener el fármaco en estado amorfo, mejorando así su solubilidad y estabilidad de almacenamiento.

Empleando diferentes tipos de sílices comerciales como Syloid® 244, Syloid® XDP 3150, Fujisil®, Aeropearl® 300 y Parateck® SLC, todas con diferentes tamaños de poro, se realizó un estudio en donde se evaluó su uso como acarreadores para formar dispersiones sólidas amorfas. Este estudio reveló que las sílices son capaces de mantener el fármaco en su estado amorfo, pero si el tamaño del poro es muy pequeño, entonces tienden a aglomerarse en la superficie. Este estudio también demostró que emplear “co-secado por aspersión” es una técnica eficiente para formar dispersiones sólidas amorfas [65].



## 5. ANTECEDENTES

Las estrategias para mejorar la solubilidad de las formas farmacéuticas son diversas, sin embargo, cuando se requiere tecnología específica para su diseño y fabricación, la aplicación de estas estrategias puede ser costosa y poco factible [2, 66].

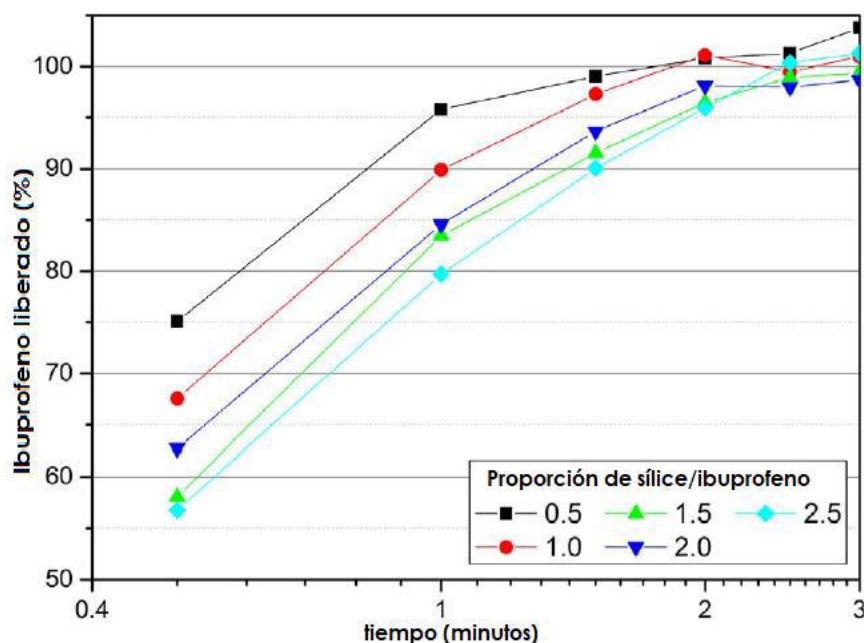
Las dispersiones sólidas y el uso de nanocristales debido a su estado de agregación de la materia presentan notables ventajas al respecto, pues su inclusión en formas farmacéuticas les permite incorporarse con facilidad en las formas de dosificación convencionales, como emulsiones, cápsulas, geles, tabletas de compresión directa, entre otras [67].

Mediante el uso de nanocristales de ibuprofeno se demostró que el perfil de disolución incrementó comparado con las materias primas [14, 15]. Utilizando una técnica de homogeneización de alta presión, se incorporaron nanocristales de ibuprofeno en gránulos y en formulaciones de gránulos efervescentes; en ambas formulaciones, los nanocristales se disolvieron completamente en agua después de 15 min [68].

Por otra parte, Melzig et al.,[69] reportaron que al incluir ibuprofeno en las sílices mesoporosas éstas mejoraron considerablemente la solubilidad. El ibuprofeno se incorporó en gránulos de lactosa y gránulos de sílice mesoporosa mediante la técnica de lecho fluido. Demostraron que la superficie de la sílice mesoporosa influyó el comportamiento de disolución del ibuprofeno, además, mejoró la relación carga de fármaco/volumen en relación con los gránulos de lactosa, en este



sentido, las sílices porosas han demostrado funcionar como portadores porosos, que permiten la total liberación del fármaco en pocos minutos, como se observa en la Fig. 11.



**Fig. 11** Liberación de ibuprofeno a partir de los gránulos de sílice. Tomada y traducida de Melzig *et al.* [69].

Si bien el uso de sílices mesoporosas, como SBA-15, ha demostrado numerosas cualidades como portador de fármacos poco solubles, también presenta algunas desventajas. Por ejemplo, estas sílices no son capaces de contener el fármaco y permitir su liberación de forma sostenida, puesto que los enlaces que forman los grupos silanol con el fármaco son muy débiles, por lo que, en contacto con medios acuosos, el fármaco se libera con facilidad en poco tiempo [2].

El tamaño de los poros en el SBA-15 también representa una limitante importante con respecto a la dosis que es posible incorporar, se ha reportado 50% p/p como



máxima capacidad de carga por el método de incorporación sin disolvente. A nivel escala, mediante la técnica de secado por aspersión fue posible incorporarlo en una proporción máxima 1: 1 p/p [55]. Estas restricciones del material resultan poco aptas para fármacos de altas dosis como el ibuprofeno.

El ibuprofeno se comercializa en venta libre y con prescripción médica en altas dosis: 200 a 600 mg y de 2.4 a 3.2 g por día, respectivamente. Aunque, la dosis efectiva (DE<sub>50</sub>) del ibuprofeno en adultos es de 20 a 30 mg, su baja solubilidad hace necesario incrementar sustancialmente la dosis administrada (**Tabla 2**), haciendo evidente la necesidad de mejorar su disolución.

**Tabla 2.** Propiedades del ibuprofeno

Parámetro	Valor
Clasificación BCS	II
Solubilidad <sup>a</sup>	0.01 mg/mL
Clasificación de solubilidad	Prácticamente insoluble
Log P	3.14
pKa	5.2

a) Solubilidad acuosa

\*Los datos fueron obtenidos de Kasim et al. [63].

Asimismo, se ha reportado que el tamaño de los poros de las sílices afecta el estado físico y el tamaño de la partícula del ibuprofeno, de manera que si el tamaño del poro era <10 nm, el fármaco se encontraba en estado amorfo, pero si el tamaño del poro era >20 nm, se formaban nanocristales. En este trabajo, se pretende emplear un sistema portador de microesferas mesoporosas basadas en SBA-15 donde, los



nanocristales de ibuprofeno serán adsorbidos en la superficie, mientras que en los mesoporos se encontrarán en forma amorfa, de esta manera incluirá el ibuprofeno en dos estados físicos: amorfo y nanocristalino.



## **6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cómo modificará el portador microesférico basado en SBA-15 las capacidades de carga, el comportamiento de la compresión y la velocidad de disolución de los nanocristales de ibuprofeno?

## **7. HIPÓTESIS**

Las microesferas de sílice mesoporosa basadas en SBA-15 coprocesadas mediante secado por aspersión favorecerán la incorporación del ibuprofeno en los mesoporos y la superficie del material, de esta forma incrementará la capacidad de carga y modificará la velocidad de disolución mientras que, la geometría esférica incrementará las propiedades de flujo y permitirá incluir el portador de nanocristales en tabletas.



## **8. OBJETIVOS**

### **8.1. OBJETIVO GENERAL**

Diseñar un sistema portador de nanocristales de ibuprofeno a base de microesferas mesoporosas basadas en SBA-15 que permita la incorporación en formas farmacéuticas sólidas.

### **8.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Sintetizar microesferas de sílice mesoporosa basadas en SBA-15 usando una plantilla polimérica como núcleo esférico.
2. Incorporar en las microesferas de SBA-15 nanocristales de ibuprofeno mediante la técnica de secado por aspersión para formar un coprocesado.
3. Caracterizar mediante técnicas fisicoquímicas las microesferas de SBA-15 y el coprocesado para establecer cambios en la cristalinidad.
4. Analizar mediante técnicas reológicas las microesferas de SBA-15 y el coprocesado para su utilización en la fabricación de tabletas por compresión directa.
5. Evaluar la capacidad de carga y la velocidad de disolución del ibuprofeno en las tabletas elaboradas a partir de las microesferas de SBA-15.



## 9. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las formas farmacéuticas sólidas administradas por vía oral, como las tabletas, son las más consumidas en el mundo, pues facilitan la dosificación del principio activo, son de fácil administración, tienen gran estabilidad en condiciones ambientales y limitan el crecimiento microbiano. Adicionalmente, las tabletas elaboradas por compresión directa son económicamente más accesibles [9, 10]. Sin embargo, esta vía de elaboración presenta importantes desafíos, por una parte, la compresión directa emplea excipientes en estado sólido, por otra parte, estos excipientes deben ser compactables y a la vez deben permitir la disolución del fármaco, la cual está influenciada por el tamaño de partícula [4, 9].

Al respecto, los coprocesados sólidos se caracterizan por mejorar las características reológicas de los fármacos y pueden mejorar características fisicoquímicas como la disolución a la vez que conservan el estado sólido [67]. Un coprocesado emplea un portador o soporte en el cual uno o más fármacos se anclan formando interacciones débiles como puentes de hidrógeno mediante el uso de disolventes, fundido o fundido por disolventes, los cuales, al eliminarse, se encuentran en estado sólido [59, 67].

Los nanocristales han demostrado incrementar la solubilidad de saturación de los fármacos y en consecuencia la velocidad de disolución de fármacos poco solubles (BSC II), debido a su tamaño de partícula entre 10 y 1000 nm [14]. El incremento de la solubilidad de saturación de un fármaco repercute directamente en la dosis empleada para alcanzar el efecto terapéutico [13, 14]. Se calcula que



aproximadamente entre el 30 al 40% de los fármacos más usados son de baja solubilidad (BCS II), mientras que hasta 70% de los nuevos fármacos en desarrollo son prácticamente insolubles en agua (BCS IV) [13], factor que disminuye su absorción y, por consiguiente, son necesarias mayores dosis para alcanzar el efecto terapéutico. El ibuprofeno, el segundo medicamento de prescripción libre más usado en el mundo, es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) cuya dosis efectiva ( $DE_{50}$ ) es de 30 mg/Kg, debido a su baja solubilidad acuosa de 30  $\mu\text{g/mL}$  (BCS II) requiere incrementar la dosis más de 10 veces para observar efecto terapéutico [1].

Sin embargo, uno de los principales problemas que enfrenta el uso de sistemas nanocristalinos es la nucleación. Este fenómeno provoca el crecimiento de los nanocristales y, por lo tanto, disminuye la disolución [15]. Para subsanar este problema se ha reportado su inclusión en dispersiones sólidas a base de SBA-15 [16].

El SBA-15 es una sílice que contiene poros altamente ordenados en la escala mesoporosa (5-50 nm), con alta área superficial (700–1000  $\text{m}^2/\text{g}$ ), alto volumen de poro (0.6–2  $\text{cm}^3/\text{g}$ ) y una pared gruesa (2-6 nm) capaz de tolerar la compresión de hasta 25 MPa [2, 52]. El SBA-15 también ha mostrado capacidad para incluir dentro de los poros nanocristales de ibuprofeno (cuando son mayores a 20 nm) de forma estable, mejorando considerablemente la disolución [21]. Sin embargo, debido a la morfología del SBA-15, varilla recta o plaqueta de aproximadamente 200 nm de longitud, se le considera dentro de la categoría de los polvos microfinos, los cuales no son adecuados para la elaboración de tabletas por compresión directa [4].



Este trabajo propone el uso de un portador nanocristalino basado en microesferas mesoporosas de SBA-15, con dimensiones óptimas para su inclusión en comprimidos de compresión directa. Además, el uso de microesferas aumentará la capacidad de carga del SBA-15, permitiendo la inclusión de fármacos de alta dosis como el ibuprofeno. Su forma esférica también mejorará las propiedades de flujo, creando condiciones idóneas para la elaboración de tabletas por compresión directa.



## 10. MATERIALES Y MÉTODOS

### 10.1. Materiales

Para la fabricación de las microesferas poliméricas se empleó poliestireno expandido (PS) (comercial), diclorometano (DCM) (Conquimex, Mex) como disolvente y formador de la fase oleosa, Span®80 (Sigma-Aldrich®, USA) como emulsionante agua en aceite (W/O). La fase acuosa contenía cloruro de sodio (NaCl) (Meyer®, USA) como agente osmótico [70, 71]. La fase estabilizante se compuso de alcohol polivinílico (Kuraray Poval® 5–88, USA).

En el recubrimiento de las microesferas de PS se empleó Pluronic®123 (P123) (Sigma®, USA) para formar la plantilla polimérica, ácido clorhídrico RA (HCl) (J.T. Baker®, USA) para prehidrolizar el tetraortetilsilicato (TEOS) (J.T. Baker®, USA) usado como fuente de sílice.

Para la formación del coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico, proceso en el cual se incluyó el ibuprofeno en el SBA-15 microesférico y los nanocristales de ibuprofeno, se utilizó el SBA-15 microesférico, el ingrediente activo: ibuprofeno (lote MIIBU031619) (SI Group, USA) y etanol (GR; 70% v/v).

Finalmente, con el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico se formularon tabletas, empleando hidroxipropilcelulosa (Klucel™ EXF PHARM, USA) y crospovidona NF (Polyplasdone®XL, USA) para acelerar el proceso de desintegración.



## **10.2. Síntesis de microesferas de sílice mesoporosa basadas en SBA-15 usando una plantilla esférica**

La obtención de microesferas de SBA-15 se llevó a cabo en dos etapas: en la primera etapa se formaron esferas poliméricas de poliestireno (PS), mientras que en la segunda etapa las esferas de PS fueron recubiertas con la plantilla polimérica de P123 y TEOS para dar lugar a la formación de las microesferas de SBA-15.

### **10.2.1. Preparación de microesferas poliméricas de poliestireno (PS)**

Las esferas de PS se fabricaron siguiendo la técnica de doble emulsión-evaporación de disolvente [70, 72]. Primero se formó una emulsión doble del tipo agua en aceite en agua (W1/O/W2) usando placa de agitación magnética Thermo Scientific (modelo S131125), una barra magnética Fisherbrand™ (25.4 mm x 8mm). La fase oleosa (O) contenía 1 g de PS (comercial), 10 mL de DCM y 20 µL de Span®80, la mezcla se mantuvo en agitación hasta redispersar el PS completamente. Por su parte las fases acuosas: W1 y W2 estuvieron constituidas por solución de NaCl al 5% (W1) y solución estabilizante de PVAL al 2% (W2). Para formar la primera emulsión, W1/O; se añadieron 2 mL de la solución de NaCl a la fase oleosa y se mantuvo en agitación a 650 rpm durante 5 minutos. La segunda emulsión, W1/O/W2, se formó al verter por goteo la primera emulsión (W1/O) a la solución estabilizante de PVAL (25 mL) manteniendo agitación constante a 650 rpm durante 3 minutos. La mezcla fue vertida en un embudo de separación donde se mantuvo en reposo 10 minutos para permitir la separación de las fases por diferencia de densidad, siendo la fase más densa la que contiene las microesferas. Finalmente,



el proceso de evaporación en el que se eliminó el disolvente (DCM) se empleó un rotavapor (Büchi R-100) a 40°C, obteniendo así las esferas de PS en dispersión.

#### *10.2.1.1. Análisis de microscopía óptica*

Las microesferas poliméricas de poliestireno fueron observadas al microscopio óptico de acuerdo con la monografía de la microscopía óptica [73]. Se colocaron en un portaobjetos 50 µL de las esferas poliméricas de poliestireno. Las esferas se observaron directamente al microscopio con magnificación de 10X.

#### *10.2.1.2. Análisis del tamaño de partícula por dispersión dinámica de luz (DLS)*

Para el análisis mediante dispersión dinámica de luz (DLS) se preparó una suspensión usando 0.5 mL de muestra en 50 mL de agua desionizada. Esta suspensión fue analizada empleando un analizador de tamaño de partícula (HORIBA, LA-950V2). Este analizador tiene un rango de medición entre 0.01 y 3000 µm. Las mediciones se realizaron colocando la suspensión en la celda del equipo con agitación hasta alcanzar el 80% de transmitancia para evitar el efecto de difracción múltiple. Finalmente, las microesferas de poliestireno se analizaron empleando el índice de refracción del poliestireno (1.58) [74, 75].

### **10.2.2. Recubrimiento de las microesferas de PS y formación de microesferas de SBA-15**

Las microesferas de PS obtenidas fueron empleadas como núcleos o plantillas esféricas, para lo cual se recubrieron con sílice. Primero, 0.375 mL de TEOS fueron prehidrolizados en 8.75 mL de HCl 2M a 35 °C durante 30 minutos. Luego, las esferas de PS fueron redispersadas en 3 mL de solución de P123 al 1.67% en



agitación a 300 rpm durante 1 min. El TEOS prehidrolizado se añadió a las esferas y se mantuvo en agitación a 300 rpm durante 5 minutos. Luego, la mezcla se sometió a tratamiento de maduración convencional a 100 °C durante 24 h en un horno Felisa®, empleando una botella de polipropileno-etileno-fluorado de alta densidad (FEP). El sólido obtenido fue lavado con agua desionizada hasta obtener un pH de 3 y filtrado empleando un filtro Whatman® (retención de partículas de 11 µm). El material se secó a temperatura ambiente durante 24 h y finalmente, el material se calcinó a 550 °C durante 4.5 h en una mufla (Felisa®).

### **10.2.3. Caracterización fisicoquímica del SBA-15 microesférico**

El análisis fisicoquímico realizado al SBA-15 esférico se realizó con el objetivo de comprobar la obtención del material, comparando los resultados obtenidos: morfología, arreglo dimensional, tamaño de poro, grosor de pared, volumen de poro, grados de difracción, entre otros, con los reportados en la bibliografía.

#### *10.2.3.1. Microscopía electrónica de barrido (MEB) y microscopía electrónica de transmisión por barrido (METB)*

Mediante microscopía electrónica de barrido (MEB) se observó la morfología del SBA-15 esférico y el tamaño de las partículas en un equipo SEM JEM-7600F. El MEB fue manejado con un voltaje de operación de 10 kV con magnificación de 5.000 X y las muestras no fueron recubiertas. Se dispersaron 0.25 g del material triturado y sin triturar, en 2 mL de etanol, luego la suspensión fue sonicada (Cole-Parmer 8893) durante 10 minutos para redispersar el material y facilitar su observación. Se



colocó una gota de cada una de las suspensiones sobre una cintilla de carbono, la cual se secó en condiciones ambientales.

Finalmente, se analizó la estructura de los mesoporos en las muestras mediante microscopía electrónica de transmisión por barrido (METB) empleando un microscopio JEOL ARM-200F. Se analizaron muestras después de ser trituradas y sin recubrimiento. Se trituró aproximadamente 0.5 g del material en un mortero de ágata, luego 0.25 g del material fue dispersado en 2 mL de etanol. Una gota de la suspensión se colocó sobre una cintilla de carbono y se secó en condiciones ambientales antes de analizarla.

#### *10.2.3.2. Análisis del tamaño de partícula por dispersión de luz (DLS)*

Para el análisis mediante dispersión de luz (DLS) se preparó una suspensión usando 0.5 g de muestra en 50 mL de agua desionizada. Esta suspensión fue analizada empleando un analizador de tamaño de partícula (HORIBA, LA-950V2). Este analizador tiene un rango de medición entre 0.01 y 3000  $\mu\text{m}$ . Las mediciones se realizaron colocando la suspensión en la celda del equipo con agitación hasta alcanzar el 80% de transmitancia para evitar el efecto de difracción múltiple. Finalmente, el coprocesado de ibuprofeno-SBA-15 microesférico se analizó empleando el índice de refracción del óxido de sílice (1.4) [76].

#### *10.2.3.3. Análisis de espectroscopía infrarroja (FT-IR)*

Se realizaron análisis de espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier en un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum 100 (FT-IR) para la identificación de grupos funcionales característicos del SBA-15. Los espectros FT-IR se realizaron



a los componentes empleados en la fabricación del SBA-15 microesférico. Para el análisis de las muestras se colocó una porción de muestra en la celda y se examinó la longitud de onda de 4000 a 500  $\text{cm}^{-1}$ .

#### *10.2.3.4. Isotermas de adsorción-desorción de nitrógeno ( $\text{N}_2$ )*

Las isotermas de adsorción-desorción de nitrógeno se analizaron utilizando el equipo ASAP Micromeritics 2020 para determinar la porosidad del material. Las muestras utilizadas para las isotermas de adsorción-desorción de nitrógeno fueron previamente desgasificadas durante 2 h a 200 °C y luego analizadas a -196 °C [77]. El área superficial específica de las muestras se calculó mediante el método Brunauer-Emmett-Teller (BET), en función de la presión relativa ( $P/P_0$ ). La distribución del tamaño de poro se determinó mediante el método Barrett-Joyner-Jalenda (BJH) [77].

#### *10.2.3.5. Análisis de difracción de rayos-X para polvos (XRD)*

Los análisis de difracción de rayos-X se realizaron empleando un equipo X'Pert Pro (PANalytical) utilizando un detector de radiación  $\text{Cu K}\alpha$ , con una radiación de longitud de onda de 0.15418 nm, voltaje de 45 Kv, corriente de 40 mA, velocidad del goniómetro de 0.07 °/s y un tamaño de paso de 0.035° [77]. La muestra se analizó en el rango de 0.5 a 6° en el ángulo  $2\theta$ . Se colocó aproximadamente 0.5 g de SBA-15 esférico sin triturar sobre la celda de difracción y se procesó en el equipo.



### **10.3. Incorporación y formación de nanocristales de ibuprofeno mediante secado por aspersión en las microesferas de SBA-15**

El SBA-15 microesférico se evaluó como sistema portador para la inclusión de ibuprofeno empleando la técnica de secado por aspersión para dar lugar a la formación de nanocristales de ibuprofeno formando un coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico. Tanto el ibuprofeno cristalino como el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 fueron analizados mediante las técnicas de MEB y MET, análisis de espectroscopia infrarroja, difracción de rayos-X, calorimetría diferencial de barrido y evaluación de la velocidad de disolución.

#### **10.3.1. Obtención del coprocesado de ibuprofeno-SBA-15 microesférico mediante secado por aspersión**

El ibuprofeno se incluyó en las microesferas de SBA-15 mediante la técnica de secado por aspersión formando una suspensión entre el SBA-15 microesférico y el ibuprofeno empleando etanol como disolvente. El coprocesado ibuprofeno-SBA-15 se procesó en un equipo PILOTECH (YC-015, 1500 mL/h).

La suspensión se realizó mezclando el ibuprofeno cristalino y el SBA-15 microesférico en proporción 3:1 empleando etanol GR (60%) como disolvente y una concentración de solutos del 12.7% p/p (**Tabla 3**) (sin exceder la solubilidad de saturación del ibuprofeno en el etanol) (**Anexo 14.1**). Esta mezcla se mantuvo en agitación a 300 rpm en un frasco hermético a temperatura ambiente durante 6 h para favorecer el llenado de los poros del SBA-15 esférico por capilaridad [55, 56].



**Tabla 3.** Preparación de la suspensión para formar el coprocesado ibuprofeno-SBA-15

Materiales	Cantidad
Ibuprofeno cristalino	285 g
Microesferas de SBA-15	95 g
Etanol GR (60%)	3.8 L

La suspensión obtenida fue secada mediante la técnica de secado por aspersión. Se empleó una boquilla de dos salidas con diámetro de 75  $\mu\text{m}$ . Los parámetros del proceso se muestran en la **Tabla 4**.

**Tabla 4.** Parámetros del proceso del secado por aspersión para la formación del coprocesado ibuprofeno-SBA-15

Parámetro	Valor
Concentración de solutos	12.7% p/p
Disolvente	Etanol (GR 60%)
Temperatura de entrada	70 °C
Caudal de alimentación	0.5 L/h
Presión de alimentación	3.4 Kg/cm <sup>2</sup> (50 psi)
Caudal de extracción	1.32 L/h

#### *10.3.1.1. Ibuprofeno sin portador coprocesado mediante secado por aspersión*

El ibuprofeno cristalino fue también coprocesado (sin portador) con etanol mediante la técnica de secado por aspersión. Se preparó una solución al 12.7% p/p de ibuprofeno en etanol (GR) (**Tabla 5**).



**Tabla 5.** Elaboración de la solución para coprocesar el ibuprofeno cristalino (sin portador)

Materiales	Cantidad
Ibuprofeno cristalino	100 g
Etanol (GR, 60%)	1 L

Esta solución de ibuprofeno fue coprocesada mediante la técnica de secado por aspersión mimetizando las condiciones en las cuales se procesó el coprocesado ibuprofeno-SBA-15. Se empleó una boquilla de dos salidas con diámetro de 75  $\mu\text{m}$ . Los parámetros del proceso se muestran en la **Tabla 6**.

**Tabla 6.** Parámetros del proceso en el secador por aspersión para coprocesar el ibuprofeno (sin portador)

Parámetro	Valor
Concentración de solutos	12.7% p/p
Disolvente	Etanol (GR 60%)
Temperatura de entrada	70 °C
Caudal de alimentación	0.2 L/h
Presión de alimentación	1.7 Kg/cm <sup>2</sup> (25 psi)
Caudal de extracción	0.2 L/h

### **10.3.2. Caracterización fisicoquímica del coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico**

El coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico obtenido mediante el coprocesamiento mediante secado por aspersión fue caracterizado por técnicas fisicoquímicas. Para realizar la descripción de la morfología y la homogeneidad de los materiales se obtuvieron micrográficas electrónicas de barrido (MEB). Para



determinar el tamaño y la morfología de los poros en el SBA-15 se realizaron isotermas de adsorción-desorción de nitrógeno. Por otra parte, para identificar cambios en el arreglo cristalino se realizaron análisis de difracción de rayos-X de polvos (XRD) y calorimetría diferencial de barrido (DSC).

#### *10.3.2.1. Microscopía MEB y METB*

Mediante microscopía electrónica de barrido (MEB) se observó la morfología y el tamaño de las partículas del coprocesado ibuprofeno-SBA-15 empleando un microscopio JEM-7600F, mientras que el ibuprofeno sin portador y el ibuprofeno cristalino se analizaron en un equipo HITACHI TM3000. Para su análisis, cada uno de los materiales se fijó directamente sobre una cintilla de carbono y se observó al microscopio. El coprocesado ibuprofeno-SBA-15 se observó al microscopio electrónico de barrido sin recubrimiento y sin triturarse, con un voltaje de operación de 2 kV y magnificación de 10,000x. Mientras que el ibuprofeno sin portador y el ibuprofeno cristalino se observaron a 15,000 V y amplificación de 1,200x.

Finalmente, se analizó la estructura del ibuprofeno en los mesoporos del portador (SBA-15 microesférico) por microscopía electrónica de transmisión por barrido (METB) empleando un microscopio JEOL ARM-200F. Se trituró aproximadamente 0.5 g del material en un mortero de ágata, luego se colocó directamente sobre una cintilla de carbono para su análisis.

#### *10.3.2.2. Análisis de espectroscopia infrarroja (FT-IR)*

Se realizaron análisis de espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier en un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum 100 (FT-IR) para la identificación de



grupos funcionales característicos del SBA-15, del SBA-15 microesférico y del ibuprofeno. Asimismo, se buscó identificar posibles interacciones entre el ibuprofeno y el portador microesférico de SBA-15 en el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico. Los espectros FT-IR se realizaron a los componentes empleados en la fabricación del SBA-15 microesférico. Para el análisis de las muestras se colocó una porción de muestra en la celda y se examinó la longitud de onda de 4000 a 500  $\text{cm}^{-1}$ .

#### *10.3.2.3. Difracción de rayos-X (XRD) para polvos*

Los difractogramas se obtuvieron utilizando un equipo X'Pert Pro (PANalytical) equipado con un detector de radiación Cu K $\alpha$ , con una radiación de longitud de onda de 0.15418 nm, voltaje de 45 KV, corriente de 40 mA, velocidad del goniómetro de 0.07 °/s y un tamaño de paso de 0.035° [77]. Este análisis se realizó al ibuprofeno cristalino, ibuprofeno (sin portador) y el coprocesado ibuprofeno-SBA-15. Se colocaron aproximadamente 0.5 g de cada muestra sin triturar sobre la celda de difracción y se procesó en el equipo en el rango de 0.5° a 60° en el ángulo 2 $\theta$ .

#### *10.3.2.4. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)*

Los análisis de calorimetría diferencial de barrido se realizaron utilizando el equipo DSC 214 Polyma para determinar los cambios en la cristalinidad y en los eventos térmicos del material. Se obtuvieron termogramas empleando atmósfera de N<sub>2</sub> con flujo de 10 mL/min y una rampa de calentamiento de 10 °C/min. El rango de temperatura analizado fue de 37 °C a 300 °C. Se emplearon crisoles de 50  $\mu\text{L}$  de aluminio. Posteriormente se pesaron 0.05 g de cada uno de los materiales y el crisol



fue sellado y pinchado. Este análisis se realizó al SBA-15 microesférico, ibuprofeno cristalino, ibuprofeno (sin portador) y el coprocesado ibuprofeno-SBA-15.

#### *10.3.2.5. Evaluación de la velocidad de disolución intrínseca (VDI)*

Empleando una prensa hidráulica Carver se realizaron comprimidos que contenían el equivalente a 400 mg de ibuprofeno en matrices de 13 mm a 1 tonelada métrica (tm) de presión, durante 10 segundos. Se empleó un disolutor HANSON RESEARCH 72 RL con el aparato de canastilla a 50 rpm [64]. La velocidad de disolución intrínseca fue analizada en 1 L de buffer de fosfatos ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.01M y NaOH 0.01M) pH 7.2 a 37 °C. Se tomaron 3 mL de muestra con reposición de medio a los 10, 20, 30 y 40 min. La cuantificación del ibuprofeno disuelto se realizó por espectroscopia UV-vis a 221 nm empleando un equipo Varian Cary 50 Bio UV-Vis. Las absorbancias se interpolaron en la curva de cuantificación de ibuprofeno calibrada (**ANEXO 14.2**). La VDI se calculó dividiendo la pendiente de la línea (mg/min) entre el área expuesta ( $\text{cm}^2$ ) [64].

#### **10.4. Análisis reológico del SBA-15 microesférico y del coprocesado para la fabricación de tabletas por compresión directa**

Los materiales destinados a la preparación de tabletas por compresión directa, es decir, el SBA-15 microesférico, el ibuprofeno cristalino, el ibuprofeno (sin portador) y el coprocesado ibuprofeno-SBA-15, fueron caracterizados mediante técnicas reológicas. Se realizaron análisis del tamaño de partícula, de las propiedades de flujo y evaluaciones mecánicas para evaluar el comportamiento del coprocesado ibuprofeno-SBA-15.



#### **10.4.1. Análisis del tamaño de partícula por dispersión de luz láser (DLS)**

El tamaño de partícula se determinó por dispersión de luz. Este análisis se realizó al SBA-15 microesférico, al coprocesado ibuprofeno-SBA-15, al ibuprofeno cristalino y al ibuprofeno sin portador. Las muestras se analizaron en suspensión acuosa aprovechando la insolubilidad del ibuprofeno (46 µg/mL) [1] y del SBA-15 microesférico ( $< 10^{-4}$  mg/L) [3]. Se preparó una suspensión usando 0.5 g de muestra en 50 mL de agua desionizada. Esta suspensión fue analizada con agitación magnética empleando un equipo HORIBA (LA-950V2). Este analizador tenía un rango de medición entre 0.01 y 3000 µm. Las mediciones se realizaron colocando la suspensión en la celda del equipo con agitación hasta alcanzar el 80% de transmitancia para evitar el efecto de difracción múltiple. Se empleó el índice de refracción de 1.5 [68] para las muestras del ibuprofeno cristalino y sin portador, así como el coprocesado ibuprofeno-SBA-15. Mientras que, el SBA-15 microesférico se analizó con un índice de refracción de 1.4 [76].

A partir de estas mediciones se determinó la distribución de la población d10, d50 y d90. Además, se reportaron el índice de polidispersidad y la desviación estándar.

#### **10.4.2. Evaluación de las propiedades de flujo**

##### **10.4.2.1. Densidad aparente (MGA 1031)**

*Método I. Medición en probeta graduada:* En una probeta (de vidrio) graduada, seca, de 250 mL (con lecturas de 2 mL), se vertieron aproximadamente 100 g de la



muestra de prueba. Se niveló cuidadosamente el polvo, sin compactarlo, y se tomó la lectura del volumen aparente sin asentar ( $V_0$ ) [78].

Se calculó la densidad aparente en gramos por mililitro, utilizando la **ecuación 3**.

**Ecuación 3. Densidad aparente**

$$\rho = \frac{m}{v}$$

Dónde:

$\rho$ : Densidad (g/mL)

m: masa (g)

v: volumen (mL)

**10.4.2.2. Densidad compactada (MGA 1031)**

**Método 1. Medición en probeta graduada:** Se utilizó la misma muestra empleada en la determinación de densidad aparente. La probeta se levantó a una altura de 0.5 cm y se impactó 100 veces sobre una superficie plana y suave, a ritmo constante. Una vez finalizado el proceso, se tomó la lectura del volumen compactado ( $V_f$ ) [78]. Se calculó la densidad compactada en gramos por mililitro (g/mL) utilizando la **ecuación 3**. A partir del cálculo de la densidad aparente y compactada se calculó el índice de compresibilidad o índice de Carr, como se indica en la **ecuación 4**.

**Ecuación 4. Índice de compresibilidad (índice de Carr)**

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

Dónde:

IC: índice de Carr

$V_0$ : volumen inicial, sin asentamiento

$V_f$ : volumen final, con asentamiento



Luego, con base en la **Tabla 7** se clasificó la compresibilidad de los materiales.

**Tabla 7.** Parámetros para identificar la compresibilidad

Índice de compresibilidad	Propiedades de flujo
5 a 11	Excelentes
12 a 17	Buenas
18 a 22	Aceptables
26 a 31	Pobres
35 a 38	Muy pobres
>38	Extremadamente malas

*Tomado de la FEUM 13ª Edición [78]*

#### 10.4.3. Velocidad de flujo y ángulo de reposo (MGA 1061)

Empleando un embudo seco, cuyo orificio inferior fue bloqueado por un medio adecuado, se vertió una muestra de  $50 \pm 0.25$  g de polvo (P). Luego se destapó el embudo por la parte inferior y permitió que la muestra fluyera a una superficie de fondo plano. Se midió la altura (h) del lecho de polvos y el diámetro (D) de la base del cono del lecho de polvos. El ángulo de reposo (AR) se calculó en grados (°) con la **ecuación 5** [79]:

##### **Ecuación 5.** *Ángulo de reposo*

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

Dónde:

AR: ángulo de reposo

h: altura del lecho de polvo

D: diámetro del lecho de polvo



La velocidad de flujo estática se efectuó de forma simultánea con la prueba del ángulo de reposo. Se tomó el tiempo (t) con un cronómetro desde que se destapó la parte inferior del embudo hasta que salieron las últimas partículas de polvo. La velocidad de flujo ( $V_f$ ) se calculó utilizando la **ecuación 6** [79]:

**Ecuación 6. Velocidad de flujo**

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

Dónde:

$V_f$ : velocidad de flujo

P: Peso en gramos

t: tiempo

El resultado obtenido se interpoló en la **Tabla 8**.

**Tabla 8.** Clasificación del ángulo de reposo

Ángulo de reposo ( $\theta$ )	Capacidad de flujo
25° a 30°	Excelente
31° a 35°	Buena
36° a 40°	Adecuada (no necesita ayuda)
41° a 45°	Aceptable (puede desmoronarse)
46° a 55°	Pobre (es necesario someter a vibración)
56° a 65°	Muy pobre
>66°	Extremadamente pobre

*Tomado de la FEUM 13ª Edición [79]*

#### 10.4.4. Evaluaciones mecánicas de los materiales

Se realizó la evaluación mecánica a los materiales destinados a la fabricación de tabletas: el SBA-15 microesférico, el ibuprofeno cristalino y el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico. Los perfiles de evaluación mecánica se



realizaron fabricando tabletas en una prensa hidráulica CARVER. Se emplearon punzones planos de 13 mm de diámetro, con peso equivalente a 400 mg de ibuprofeno. Las tabletas fueron compactadas en intervalos de presión, de 7 hasta 25 MPa durante 5 segundos. Cada tableta fue elaborada por triplicado. Finalmente, cada uno de los triplicados de las tabletas se colocaron en un desecador durante 24 h antes del análisis.

#### *10.4.4.1. Perfil de densidad vs presión: Heckel*

El perfil de Heckel relaciona el incremento de la densidad de un comprimido (cilindro) conforme incrementa la presión aplicada (MPa). Por lo que las tabletas fueron pesadas y medidas tomando el diámetro y la altura de cada una. Con estos datos se calculó el volumen del cilindro y se determinó la densidad del cilindro empleando la **ecuación 7**. Finalmente, el perfil se obtuvo al graficar el  $\ln 1/(1-D)$  vs la presión en MPa [80].

#### **Ecuación 7. Ecuación del perfil de Heckel**

$$\ln(1 - (1 / D)) = KP_y + C$$

Dónde:

D: Densidad relativa de las tabletas

P<sub>y</sub>: Presión aplicada

K: Pendiente (Valor de Heckel)

C: la porosidad del polvo comprimido



#### 10.4.4.2. Perfil de presión vs fuerza tensil: Kawakita

El perfil de Kawakita establece la relación entre la disminución de la porosidad ( $\varepsilon$ ) del comprimido en proporción al incremento de la presión aplicada (MPa). Para establecer este perfil se midió la altura y el diámetro de las tabletas y se calculó la porosidad siguiendo las ecuaciones 8 y 9. Luego cada una de las tabletas fue colocada en un durómetro Tablet Hardness Tester PAH 01 para obtener la dureza ( $\sigma$ ). Finalmente, el perfil se obtuvo al graficar la porosidad ( $\sigma/\varepsilon$ ) vs. la presión en MPa [81, 82].

##### **Ecuación 8. Modelo de Kawakita**

$$\frac{P}{C} = \frac{1}{ab} + \frac{P}{a}$$

Dónde:

P: presión aplicada

C: Fuerza aplicada en función de la porosidad de las tabletas ( $\varepsilon$ )

a: Fuerza aplicada a presión infinita

b: presión aplicada para generar deformación

ab: indica la plasticidad del material

##### **Ecuación 9. Porosidad de las tabletas**

$$\varepsilon = \left[ \frac{h_0 - h_f}{h_0} \right]$$

Dónde:

$\varepsilon$ : porosidad

$h_0$ : altura inicial

$h_f$ : altura final



#### 10.4.5. Elaboración de tabletas por compresión directa

Las tabletas se elaboraron empleando el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico, el cual contenía el SBA-15 microesférico y los nanocristales de ibuprofeno, así como los excipientes necesarios para la obtención de comprimidos coherentes que permitieran la liberación del ibuprofeno (**Tabla 9**). Esta formulación fue escalada a planta piloto empleando una tableteadora rotativa RIVA PICCOLA B-10.

**Tabla 9.** Formulación para la fabricación de tabletas en tableteadora RIVA PICCOLA B-10

Excipiente	Nombre comercial	Proporción (%)
Coprocesado ibuprofeno-SBA-15	NA	85%
Hidroxipropilcelulosa	Klucel™ EXF PHARM	10%
Crospovidona	Polyplasdone® XL	5%

NA: no aplica

Los excipientes fueron mezclados en una bolsa permitiendo un espacio libre de al menos el 40%. El mezclado se realizó de manera envolvente durante 15 minutos antes de pasar la mezcla a la tableteadora.

#### 10.4.6. Caracterización micrométrica de las tabletas

Las tabletas obtenidas en la tableteadora RIVA PICCOLA B-10 fueron medidas reportando el diámetro, la altura, el peso y la dureza. Los resultados se reportaron como los valores promedio de 10 tabletas y el porcentaje del coeficiente de variación ( $\bar{x} \pm \%CV$ ).



#### **10.4.7. Control de calidad de las tabletas**

##### *10.4.7.1. Uniformidad de contenido (MGA 0299) por variación de masa*

Se siguió el procedimiento descrito en la FEUM 13<sup>a</sup> edición para tabletas (sin recubrimiento) [83] donde el contenido del principio activo es >25%. Se pesaron 10 tabletas de forma individual y se calcularon el promedio, el valor de aceptación y el límite inferior de aceptación (L1). El resultado se expresó como el valor promedio de las tabletas, en gramos, indicando el valor de aceptación y si este es menor al L1.

Valoración de contenido: se pesaron 10 tabletas, triturándolas en un mortero hasta obtener un polvo fino y uniforme, luego se pesó la cantidad equivalente a 400 mg de ibuprofeno.

Se calculó el contenido de principio activo equivalente a una dosis correspondiente, de acuerdo con el MGA 0299, 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.

##### *10.4.7.2. Resistencia a la ruptura (MGA 1051)*

Este análisis se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en la FEUM 13<sup>a</sup> edición [84] para tabletas. Se tomaron 10 tabletas, las cuales se colocaron de forma diametral sobre la platina del durómetro Tablet Hardness Tester PAH 01. La presión del durómetro se incrementó hasta romper de forma diametral las tabletas. El



resultado se expresó como el valor promedio de la ruptura de 10 tabletas en kgF, asimismo, se reportaron el valor máximo y el valor mínimo de las fuerzas medidas [84].

#### 10.4.7.3. Friabilidad (MGA 1041)

Para determinar la friabilidad se siguió el procedimiento descrito en la FEUM 13<sup>a</sup> edición para tabletas [85]. Se emplearon 10 tabletas, las cuales fueron pesadas y colocadas en el friabilizador a  $25 \pm 1$  rpm durante 4 minutos. Pasado este lapso, las tabletas fueron pesadas nuevamente y la friabilidad fue calculada de acuerdo con la **ecuación 10** [85].

#### **Ecuación 10.** Cálculo del porcentaje de friabilidad

$$f = \left[ \frac{P_1 - P_2}{P_1} \right] \times 100$$

Dónde:

f: friabilidad

P1: peso total de las unidades antes de friabilizar

P2: peso total de las unidades después de friabilizar

#### 10.4.8. Estabilidad del principio activo

La estabilidad del ibuprofeno en el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 fue evaluada a los 0, 3, 12 meses a  $25^\circ\text{C}$  / 60% HR. Las muestras se mantuvieron en un recipiente hermético para conservar las condiciones de humedad y temperatura. Los análisis de estabilidad se determinaron por calorimetría diferencial de barrido (DSC).



## **10.5. Evaluación de la capacidad de carga y de disolución del ibuprofeno en el SBA-15 microesferico a partir de las tabletas elaboradas**

### **10.5.1. Cuantificación de la capacidad de carga del sistema portador**

#### *10.5.1.1. Espectroscopia UV-visible*

Se determinó la cantidad de ibuprofeno contenido en el coprocesado ibuprofeno-SBA-15, previo a su uso en la fabricación de tabletas. Se disolvieron 0.5 g del coprocesado ibuprofeno-SBA-15 en 50 mL de etanol (GR) mediante sonicación durante 25 minutos a 37 °C. Una vez pasado este lapso, se tomaron 500 µL de muestra, previamente filtrados en un acrofiltro (Whatman®, 0.45 µm de diámetro de poro), y se aforaron en 50 mL de etanol. La cuantificación del ibuprofeno contenido en el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 fue cuantificada por espectroscopia UV-vis a 275 nm. Los valores de absorbancia fueron interpolados en la curva de calibración de ibuprofeno disuelto en etanol (previamente calibrada) (**Anexo I**).

#### *10.5.1.2. Isotermas de adsorción-desorción de N<sub>2</sub>*

Las isotermas de adsorción-desorción de nitrógeno se analizaron utilizando el equipo ASAP Micromeritics 2020 para determinar la disminución de la porosidad del portador después de alojar el ibuprofeno (coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico). El coprocesado ibuprofeno-SBA-15 fue desgasificado durante 2 h a 60 °C y luego analizado a -196 °C [77]. El área superficial específica del coprocesado ibuprofeno-SBA-15 se calculó mediante el método Brunauer-Emmett-Teller (BET), en función de la presión relativa ( $P/P_0$ ). La distribución del tamaño de poro se determinó mediante el método Barrett-Joyner-Halenda (BJH) [77].



### **10.5.2. Perfil de liberación**

El perfil de liberación del ibuprofeno se realizó de acuerdo con el método reportado para la disolución de tabletas de ibuprofeno y con apego al método general de análisis: MGA 0291 descrito en la FEUM 13ª edición [86] en donde se evaluaron tabletas de ibuprofeno de liberación inmediata de acuerdo con la monografía del producto.

Este análisis se realizó a las tabletas elaboradas con el coprocesado ibuprofeno-SBA-15, así como al medicamento de referencia de ibuprofeno (Motrin®, 400 mg, Pfizer) consultado en el “Listado Actualizado de Medicamentos de Referencia, COFEPRIS”.

Se analizaron 6 tabletas, empleando el aparato 2 (paletas) a 50 rpm durante 60 minutos. La disolución de las tabletas fue evaluada en 900 mL de buffer ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.01 M y NaOH 0.01 M) pH 7.2 a 37 °C. Se tomaron 3 mL con reposición de medio a los 12, 24, 36, 48 y 60 minutos. El ibuprofeno disuelto fue cuantificado por UV-vis a 221 nm, los valores de absorbancia obtenidos fueron interpolados en la curva de cuantificación calibrada empleando la sustancia de referencia de ibuprofeno [74] (Anexo 14.3).

### **10.5.3. Modelado del perfil de liberación**

Los perfiles obtenidos fueron modelados para establecer el mecanismo de liberación en las tabletas que emplearon el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 y en las tabletas de referencia.



El modelo de orden cero (**ecuación 11**) se obtiene al graficar la fracción de fármaco disuelta con el tiempo, la obtención de una línea recta aunada a un alto coeficiente de correlación ( $R^2$ ) y bajo índice de variación (AIC) indica ajuste al modelo.

**Ecuación 11. Modelo de orden cero**

$$f_t = K_0 t$$

Dónde:

$F_t$ : fracción de fármaco al tiempo  $t$

$K_0$ : constante de liberación de orden cero

$t$ : tiempo

El modelo de primer orden (**ecuación 12**) se obtiene al graficar el logaritmo decimal de la cantidad de fármaco disuelto con el tiempo, la obtención de una línea recta aunada a los parámetros mencionados ( $R^2$  y AIC) indica ajuste al modelo.

**Ecuación 12. Modelo de primer orden**

$$Q_t = Q_0 e^{-k_1 t}$$

Dónde:

$Q_t$ : fracción de fármaco al tiempo  $t$

$Q_0$ : cantidad de fármaco al tiempo 0

$K_1$ : constante de liberación de primer orden

El modelo de Korsmeyer-Peppas (**ecuación 13**) se alcanza al obtener una línea recta al graficar la cantidad de fármaco disuelto vs. la raíz cuadrada del tiempo. Este mecanismo contempla los parámetros de liberación en función del valor obtenido de  $n$ .



**Ecuación 13. Modelo de Korsmeyer-Peppas**

$$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n$$

Dónde:

$M_t/M_\infty$ : fracción de fármaco disuelto

a: geometría de la tableta

t: tiempo

n: mecanismo de liberación del fármaco

**10.5.4. Determinación de los factores de similitud ( $f_2$ )**

Tomando como referencia el perfil de disolución (**10.6.2**), se realizó el comparativo entre las tabletas realizadas con el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 y el medicamento de referencia para establecer similitud entre los perfiles. El análisis se realizó de acuerdo con la “Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable”

El cálculo de similitud se realizó de acuerdo con la **ecuación 14**:

**Ecuación 14. Cálculo del factor de similitud ( $f_2$ )**

$$f_2 = 50 \times \log \left[ \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{t} \sum_i (R_i - P_i)^2}} \right]$$

Dónde:

$F_2$ : factor de similitud

t: número de tiempos de muestreo

$R_i$ : Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de referencia en el i-ésimo tiempo de muestreo.



Pi: Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de prueba en el i-ésimo tiempo de muestreo

#### **10.5.5. Análisis de la fracción sólida del ibuprofeno en las microesferas de SBA-15**

El análisis de disolución del ibuprofeno desde el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 se realizó en las mismas condiciones descritas para el perfil de disolución. Se tomó ventaja de la insolubilidad del portador, de esta forma, el buffer del medio de disolución se filtró al vacío lavando el portador con 200 mL de agua desionizada para eliminar los residuos de hidroxipropilcelulosa y de crospovidona. El portador se secó a temperatura ambiente y se analizó por XRD para polvos [64]. De esta forma fue posible determinar, el estado del ibuprofeno en el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 (amorfo o cristalino) en cada tiempo de muestreo (12, 24, 36, 48 y 60 min).



## 11. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 11.1. Síntesis de microesferas de sílice mesoporosa basadas en SBA-15 usando una plantilla esférica

Las modificaciones realizadas en el proceso de síntesis del material SBA-15 produjeron la formación de microesferas de este material con una cavidad hueca en su interior. Este nuevo material tipo SBA-15, fue diseñado como portador de nanocristales de ibuprofeno, con morfología adecuada para su utilización en compresión directa (esférica), de aproximadamente  $98 \pm 60 \mu\text{m}$  y presentando en su estructura mesoporos y una cavidad hueca.

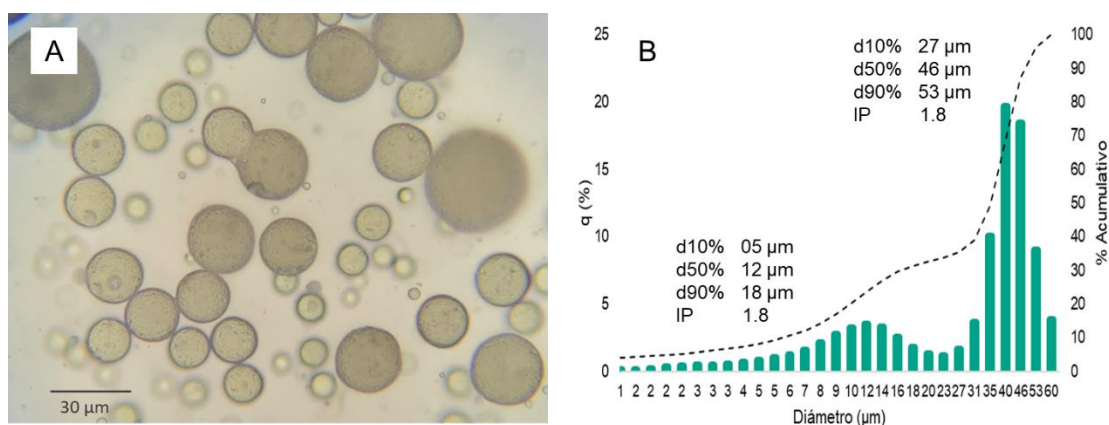
#### 11.1.1. Preparación de esferas poliméricas de poliestireno (PS)

Primero, se obtuvieron microesferas de poliestireno, las cuales fueron observadas en un microscopio óptico (**Fig. 12 A**), en donde se apreció su forma esférica y mediante dispersión dinámica de luz se determinó su tamaño de partícula. La distribución de tamaño de partícula presentó una distribución bimodal; la primera población presentó una distribución del tamaño de partícula  $d_{10}$ ,  $d_{50}$  y  $d_{90}$  de 5, 12 y  $18 \mu\text{m}$ , respectivamente. La segunda población mostró mayor distribución del tamaño de partícula  $d_{10}$ ,  $d_{50}$  y  $d_{90}$  de 27, 46 y  $53 \mu\text{m}$  de diámetro, respectivamente (**Fig. 12 B**). El índice de polidispersidad de 1.8, mayor a la unidad (1), resalta la presencia de más de una población e indica un sistema polidisperso.

La fabricación de estas microesferas involucró la formación de una emulsión doble, del tipo agua en aceite en agua (W1/O/W2) por evaporación de disolvente. La principal ventaja del uso de las emulsiones dobles reside en que permiten la



formación de sistemas coloidales estables en el rango macro [70, 87], en este caso, microesferas poliméricas de poliestireno. Por otra parte, las emulsiones W1/O/W2 poseen una composición química con características tanto hidrofílicas (gotas acuosas dispersas) como una superficie hidrofóbica, estabilizada con emulsificantes tipo O/W a baja concentración, como el P123 o el PVAL [70, 71]. En este estudio, la composición química superficial de las microesferas (hidrofóbica) fue un factor determinante para la posterior asociación con componentes como el P123 y el TEOS.



**Fig. 12** Microscopia óptica (10x) de las microesferas poliméricas de poliestireno

La superficie de las microesferas fue formada por el poliestireno, un polímero empleado de forma comercial para la fabricación de productos domésticos de un solo uso. El poliestireno está conformado por monómeros de estireno polimerizados. El poliestireno expandido, por su parte, se caracteriza por la baja proporción de estireno en su composición, siendo el contenido de estireno del 2 al 3%, en tanto que la mayor parte del material es aire (98% al 97%) [74–76]. El polímero de estireno expandido es un material termoplástico con características hidrofóbicas, alta estabilidad química, resistente a la corrosión de ácidos minerales como el ácido



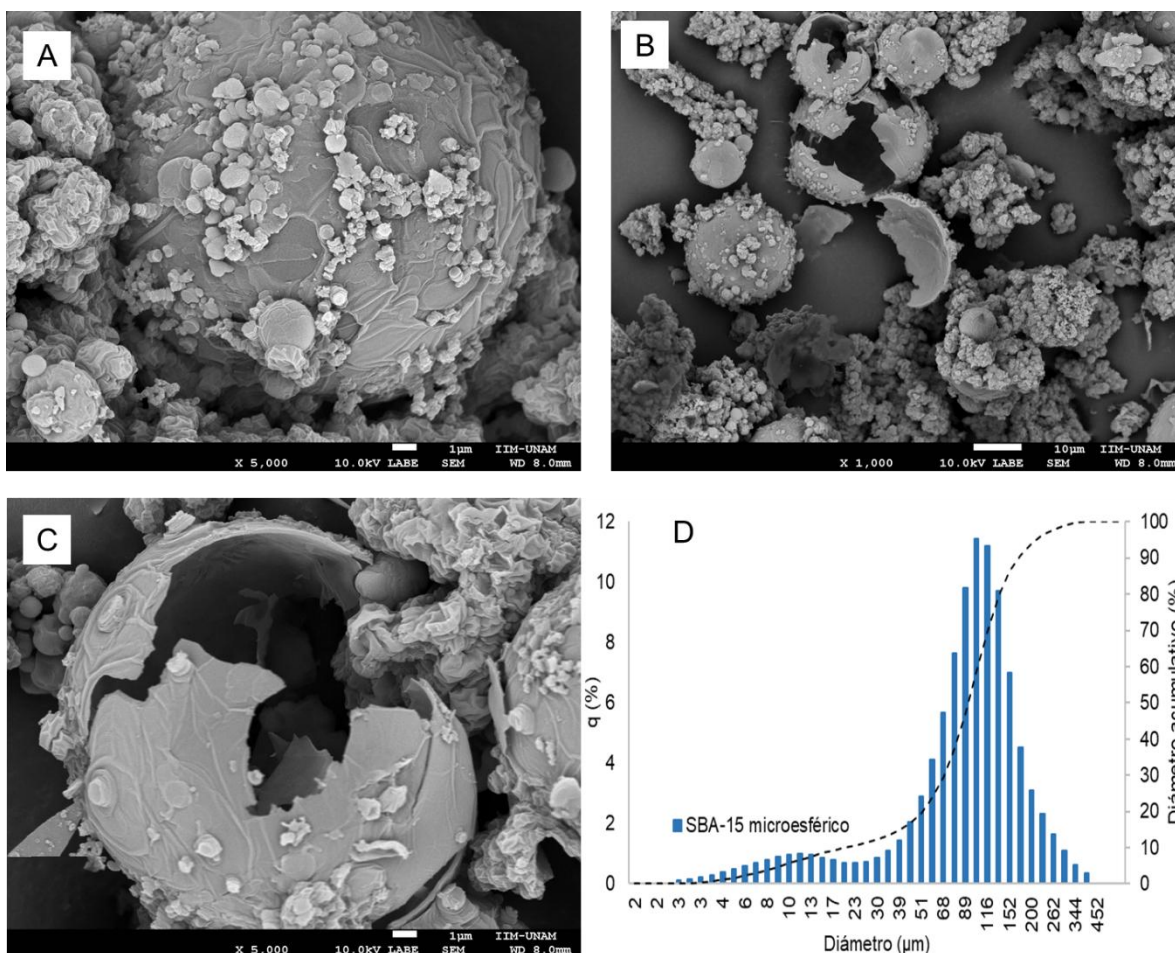
clorhídrico (>35 % p/p) y el ácido nítrico [74]. El uso del poliestireno para la fabricación de microesferas destinadas a ser recubiertas con TEOS para la obtención de SBA-15 microesférico fue parte de un proceso innovador. Las microesferas de poliestireno fueron capaces de tolerar las condiciones ácidas que requiere la síntesis del SBA-15. De esta forma, se favoreció la integridad de las microesferas durante el proceso de síntesis del SBA-15 en condiciones ácidas (pH ~1.2).

El uso del poliestireno fue factible para la preparación de esferas estables, como lo han señalado estudios previos [75, 88]. Se ha reportado la fabricación de nanopartículas a base de poliestireno empleando la técnica emulsión-difusión por desplazamiento de disolvente, en donde se obtuvieron estructuras con morfología esférica y diferentes dimensiones en la escala nanométrica. De forma similar, la fase oleosa estuvo formada por una mezcla de poliestireno expandido disuelto en una mezcla de acetato de etilo saturado en agua, mientras que en la fase acuosa se encontraba el estabilizante alcohol polivinílico (PVAL) [72], demostrando así la factibilidad del poliestireno para formar nanoestructuras.

#### **11.1.2. Recubrimiento de las esferas de poliestireno y formación del SBA-15 microesférico**

Se obtuvo un material tipo SBA-15 en forma esférica, la partícula observada posee un diámetro de aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  (**Fig. 13 A**). La caracterización de la morfología se realizó a través de MEB en donde se apreció una morfología esférica (**Fig. 13 B**). La formación de la cavidad hueca en el interior fue resultado de la eliminación de las microesferas PS, mediante el proceso de calcinación (**Fig. 13 C**).





**Fig. 13** MEB del material SBA-15 microesférico. A) Microesfera de SBA-15 con superficie rugosa de aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  (5,000 X). B) Microesferas con diferentes tamaños de partícula (1,000 X). C) Microesferas trituradas donde se aprecia la cavidad hueca del material (5,000 X). D) Distribución del tamaño de partícula del SBA-15 microesférico en donde se aprecia que el tamaño promedio de estas esferas oscila en 116  $\mu\text{m}$ .

El análisis de la distribución del tamaño de partícula (**Fig. 13 D**) apreció que el tamaño promedio de estas esferas oscilaba en  $98 \pm 60 \mu\text{m}$  revelando discrepancia entre el análisis MEB. Esta discrepancia entre el tamaño del SBA-15 microesférico observado por MEB y el obtenido mediante DLS se atribuye a la limitación del MEB, el cual capta partículas menores a 100  $\mu\text{m}$  de diámetro, por lo tanto, las partículas observadas en la micrografía corresponden al tamaño de partícula capaz de

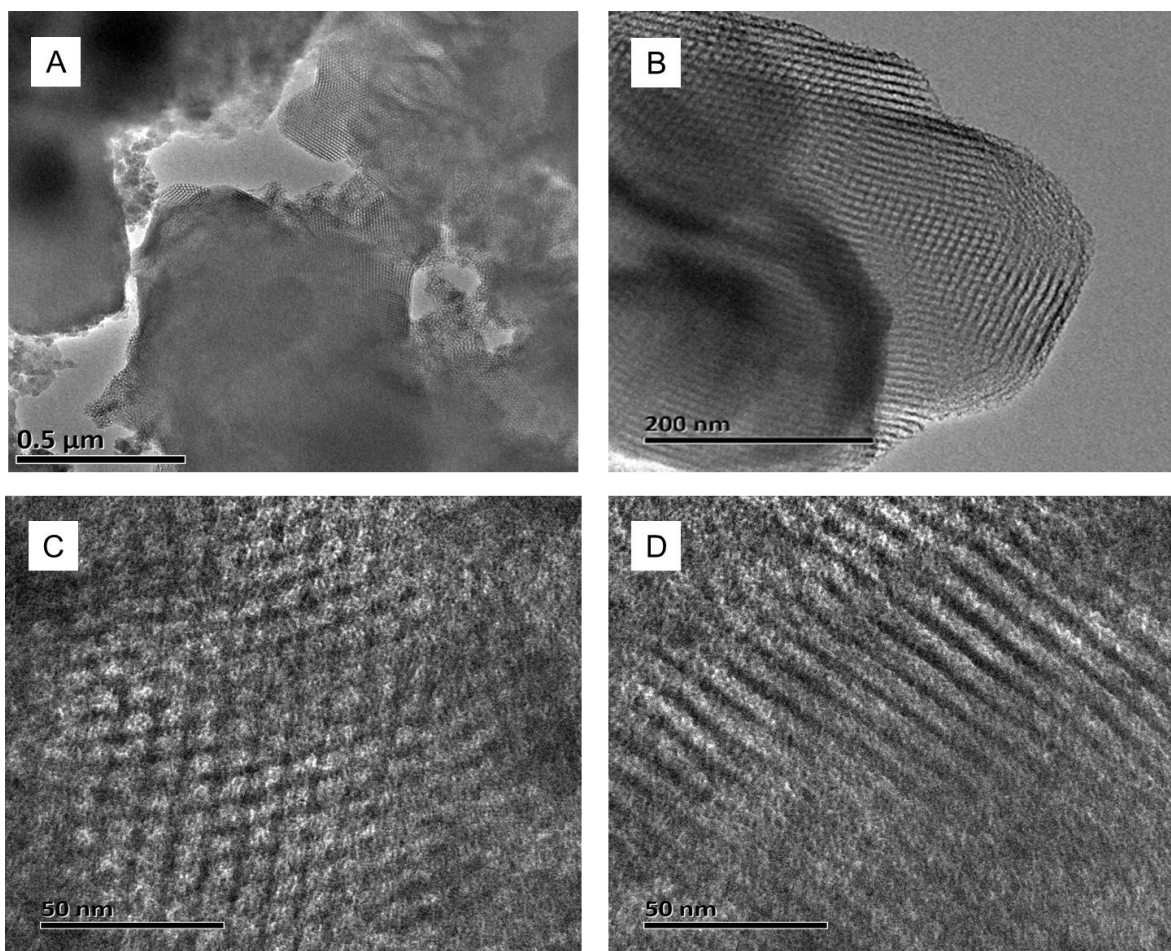


procesar por esta técnica. Por lo tanto, estas estructuras se encuentran en el rango de microestructuras o específicamente microesferas de 1 a 100  $\mu\text{m}$  [89].

La capacidad del poliestireno para formar esferas huecas ya ha sido reportada. Un estudio similar recubrió esferas de poliestireno empleando TEOS como fuente de sílice mediante el método de sol-gel. Se fabricaron esferas a partir de monómeros de estireno con persulfato de potasio ( $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ) como iniciador de la polimerización y sulfato de magnesio ( $\text{MgSO}_4$ ), como agente de hinchamiento. Se reportó la elaboración de un material compuesto por sílice amorfa y poliestireno demostrando la factibilidad de recubrir esferas de poliestireno con TEOS [88]. Por otra parte, la fabricación de carcasas de sílice huecas se reportó empleando látex de poliestireno con el cual se fabricaron nanoesferas. Estas nanoesferas funcionaron como plantilla polimérica sobre la cual se depositaron el bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) y el TEOS, finalmente se calcinaron a 500 °C durante 4 horas. El resultado de este proceso fue la obtención de partículas esféricas huecas mesoporosas de aproximadamente 200 nm de diámetro [90]. Cabe señalar que, si bien se obtuvo un material mesoporoso, este material no corresponde al SBA-15 y las esferas se encuentran en la escala nanométrica, siendo inadecuadas para compresión directa por considerarse un polvo microfino <50  $\mu\text{m}$  [4].

Mediante micrografías electrónicas de transmisión de barrido (**Fig. 14**) se observó la mesoestructura del SBA-15 microesférico. Se observaron mesoporos abundantes en las paredes del material (**Fig. 14 A**), el acercamiento al material (**Fig. 14 B**) reveló la presencia de mesoporos ordenados uniformemente en acomodo hexagonal.





**Fig. 14** Imágenes de microscopía de transmisión de barrido (MET) del SBA-15 microesférico. A) Las paredes del material están formadas por una superficie porosa. B) Los poros se observan distribuidos uniformemente. C) Los mesoporos presentan un arreglo con distribución hexagonal. D) Los canalículos del SBA-15 se observan ligeramente curvos.

Estos poros (**Fig. 14 C**) mostraron un acomodo característico del SBA-15: una distribución similar a una colmena y canalículos rectos que dan como resultado poros de un solo sentido. Los canalículos (**Fig. 14 D**) se observaron alargados y ligeramente curvos, como resultado de la esferificación de la partícula. Este efecto se atribuyó a que la plantilla polimérica de P123 se situó sobre las microesferas cubriéndolas y favoreciendo el alargamiento de los canales. Sin embargo, la



distribución hexagonal de los poros se mantiene a pesar del alargamiento de los canalículos [43, 45, 91].

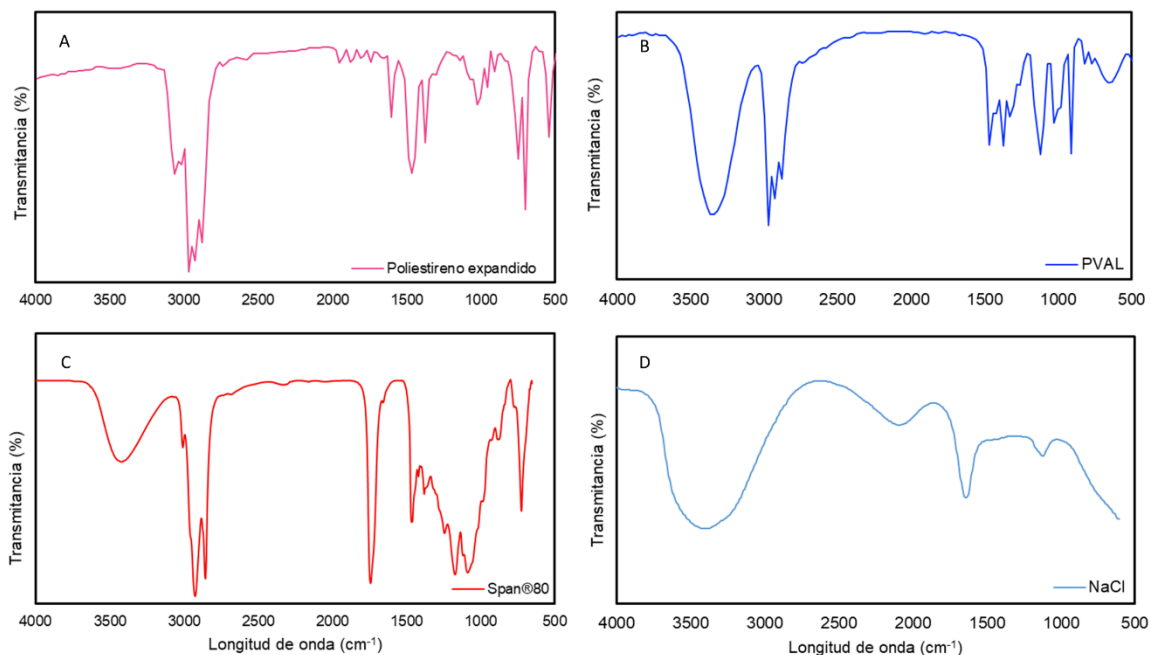
### 11.1.3. Análisis de espectroscopia infrarroja (FT-IR)

Se realizó un análisis FT-IR para identificar la composición de las microesferas de poliestireno antes y después de recubrirse con TEOS, para formar las microesferas de SBA-15. Estos resultados se compararon con el SBA-15 “fibrosa” o “varilla recta” reportado en la bibliografía, identificando los mismos grupos funcionales.

En la **Fig. 15** se identifican los principales grupos funcionales de los principales componentes de las esferas de poliestireno. El poliestireno expandido (**Fig. 15 A**) presenta una banda de intensidad media y alta a 3062 y 2960  $\text{cm}^{-1}$  que identifica el grupo C-H en estiramiento, mientras que los sobretonos a 2000  $\text{cm}^{-1}$  corresponden al carbono aromático del poliestireno, las bandas a 1604 y 1465  $\text{cm}^{-1}$  identificaron los carbonos aromáticos en estiramiento [75]. El alcohol polivinílico (PVAL) (**Fig. 15 B**) presentó una banda ancha de alta intensidad a 3340  $\text{cm}^{-1}$  característica del grupo O-H en estiramiento del ácido carboxílico, a 2900  $\text{cm}^{-1}$  se identificó el grupo C-H en estiramiento, mientras que a 1460  $\text{cm}^{-1}$  se identificó el grupo CH<sub>2</sub> en flexión y a 1118  $\text{cm}^{-1}$  el grupo C-O en estiramiento [92]. El Span®80 (**Fig. 15 C**) mostro señales a 3450  $\text{cm}^{-1}$  que corresponde a los grupos O-H en estiramiento, a 2924 y 2885  $\text{cm}^{-1}$  se identificó el CH<sub>2</sub> en estiramiento asimétrico y simétrico, a 1738  $\text{cm}^{-1}$  se identificó el grupo C=O en estiramiento, a 1459  $\text{cm}^{-1}$  el grupo C-H en flexión mientras que a 1159  $\text{cm}^{-1}$  el grupo C-O-C en estiramiento. Por su parte, el cloruro de sodio (en solución) (**Fig. 15 D**) mostró las bandas típicas del O-H a 3450 y a



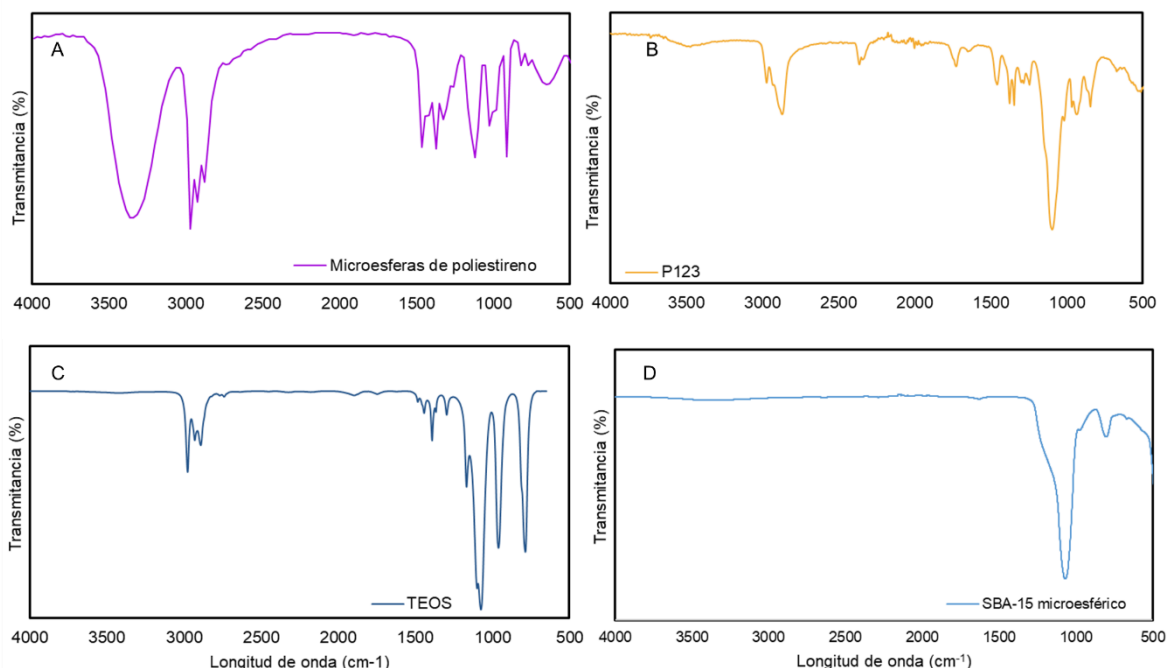
1637  $\text{cm}^{-1}$  en estiramiento y flexión respectivamente. mientras que las bandas a 1117  $\text{cm}^{-1}$  corresponden a los iones Na-Cl [93].



**Fig. 15** Espectroscopía FT-IR realizada a los componentes individuales de las microesferas. A) Poliestireno expandido. B) Alcohol polivinílico. C) Span®80. D) solución de cloruro de sodio.

La **Fig. 16** muestra los espectros de FT-IR de las microesferas de poliestireno y del SBA-15 microesférico después de la calcinación.



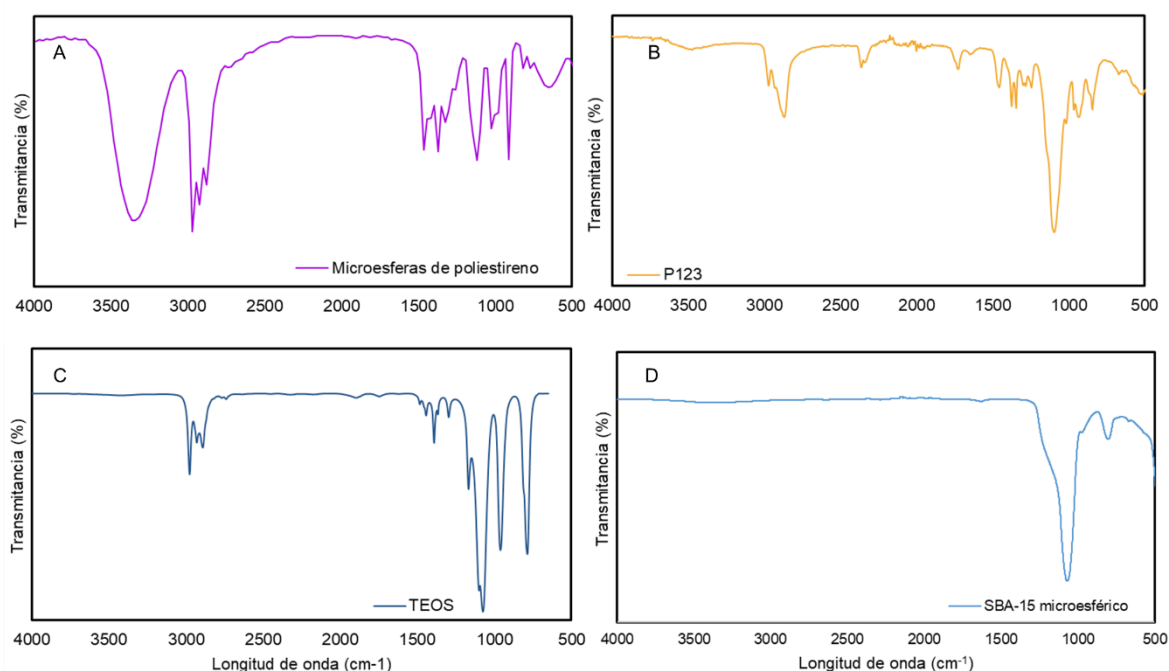


**Fig. 16** Espectroscopía FT-IR realizada a los componentes individuales de las microesferas. A) Microesferas de poliestireno. B) P123. C) TEOS. D) SBA-15 microesférico.

En las esferas de poliestireno (**Fig. 16 A**), se identificaron las señales disminuidas del poliestireno y del PVAL, los componentes mayoritarios de las esferas. Cabe señalar que las señales del cloruro de sodio y del Span®80 no fueron indexadas con certeza en el espectro debido a que se emplearon en muy baja proporción en la fabricación de estas estructuras. EL P123 (**Fig. 16 B**) presenta la banda de mayor intensidad a  $1120\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente al enlace  $\text{H}-\text{C}-\text{O}$ . Además, se identificaron otras bandas de estiramiento simétrico de  $\text{CH}_2$  a  $2980\text{ cm}^{-1}$  y asimétrico de  $\text{CH}_2$  a  $2870\text{ cm}^{-1}$ , así como la vibración de estiramiento del grupo  $-\text{C}-\text{O}-\text{C}$  a  $1464\text{ cm}^{-1}$  [47]. El TEOS (**Fig. 16 C**) mostró las bandas de mayor intensidad a  $1085\text{ cm}^{-1}$ , asignadas a los grupos  $\text{Si}-\text{O}-\text{Si}$  en vibración de estiramiento,  $950\text{ cm}^{-1}$  de estiramiento y  $800\text{ cm}^{-1}$  en el modo de deformación [25]. Finalmente, en el SBA-15



microesférico calcinado (**Fig. 16 D**) se identificaron señales correspondientes a Si–O–Si en vibración de estiramiento a  $1070\text{ cm}^{-1}$ , a  $950\text{ cm}^{-1}$  en estiramiento y a  $800\text{ cm}^{-1}$  en elongación, mientras que la señal a  $3500\text{ cm}^{-1}$  corresponde al grupo O–H [25]. Estas señales coincidieron con las señales del SBA-15 “varilla recta” y “fibrosa”, las cuales han sido reportadas ampliamente en la literatura [37, 43, 94, 95].

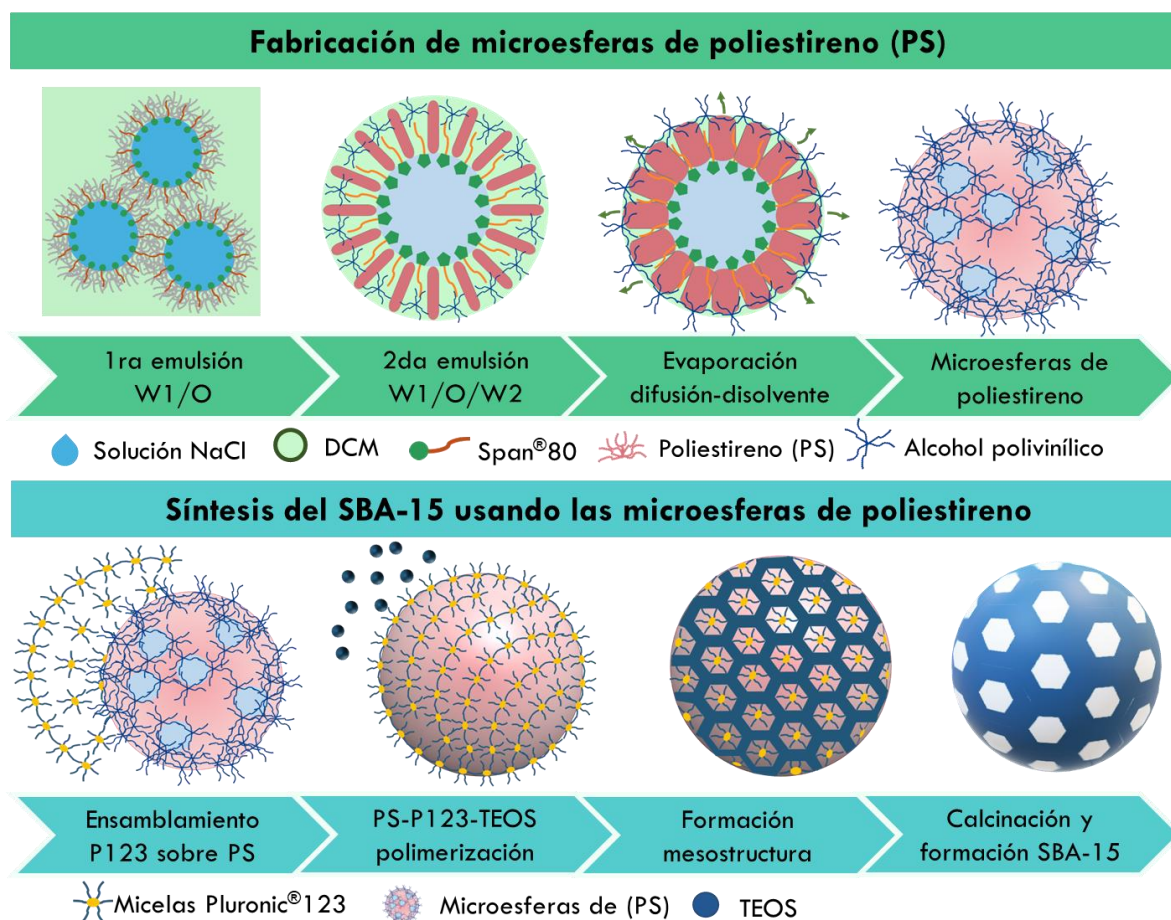


**Fig. 17** Espectroscopia FT–IR de los componentes para el recubrimiento de las microesferas de poliestireno y la formación del SBA-15 microesférico. A) Microesferas de poliestireno. B) P123. C) TEOS. D) SBA-15 microesférico.

Por otro lado, el análisis FT-IR también permitió comprender cómo los componentes principales de las microesferas poliméricas de poliestireno se asocian con TEOS durante el recubrimiento para producir SBA-15 microesférico. El mecanismo propuesto para la formación del SBA-15 microesférico (**Fig. 17**) consideró que las esferas de poliestireno actuaron como una plantilla o núcleo esférico sobre el cual



se ensambló la plantilla polimérica de P123, dando lugar a la formación de la mesoestructura. Esta estructura podría condensar sílice (TEOS) y crear esferas de poliestireno-P123.



**Fig. 18** Mecanismo de formación del SBA-15 microesférico

La obtención de la forma esférica de SBA-15 utilizando esferas de poliestireno se basa en cuatro elementos conforme al análisis FT-IR. En primer lugar, la mesoestructura se ensambló sobre las microesferas de poliestireno, debido a la afinidad entre el P123 y el PVAL [92]. Las superficies de las microesferas estaban compuestas esencialmente por poliestireno, estabilizado con PVAL, ya que las



bandas principales de poliestireno disminuyeron a  $2960\text{ cm}^{-1}$ , lo que indica la unión entre el poliestireno y el PVAL [71, 92].

En segundo lugar, la afinidad entre el P123 por la formación de puentes de hidrógeno, empleado en la formación de la mesoestructura, y el PVAL ha sido reportada en la fabricación de SBA-15 esférico [92]. Esto permitió que las microesferas de poliestireno actuaran como núcleo para el ensamblaje de la mesoestructura del material. Además, P123 tiene la capacidad de autoensamblarse en micelas en condiciones ácidas a bajas concentraciones [96].

Por otra parte, las microesferas formadas por poliestireno pueden soportar las condiciones de síntesis de acidez y temperatura requeridas por SBA-15 [74]. Por lo tanto, las microesferas mantuvieron su integridad (forma) en un medio ácido, lo que les permitió funcionar como un núcleo sobre el cual se ensambló la plantilla polimérica P123.

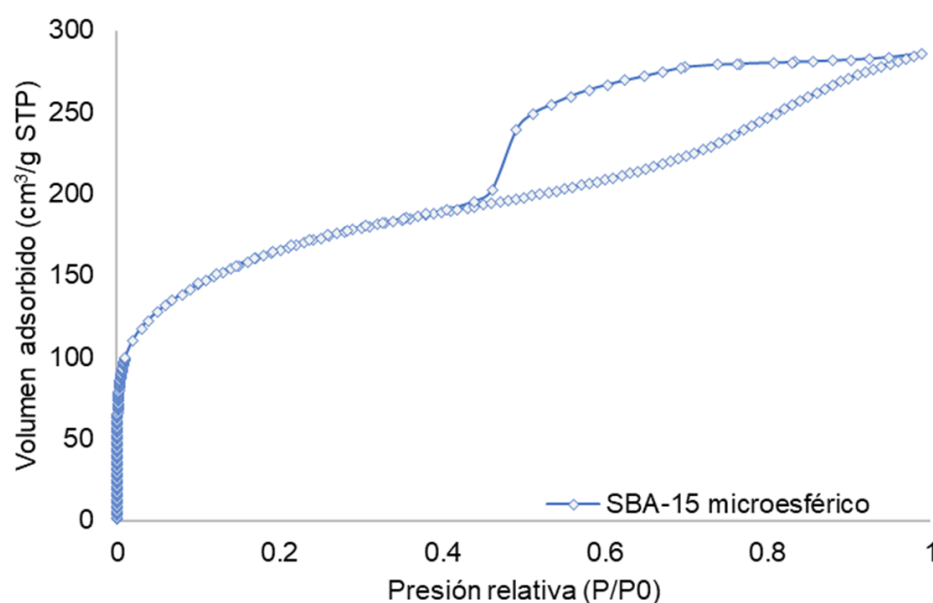
Finalmente, después del proceso de calcinación, las estructuras a base de carbono se subliman en forma de dióxido de carbono y agua, por lo tanto, después de este proceso sólo la sílice, que presenta un punto de fusión superior a  $1200\text{ }^{\circ}\text{C}$  [3], se encontraba presente en la estructura [29]. Se ha observado que a las temperaturas de calcinación menores a  $250\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 2 h pueden encontrarse restos de estructuras carbonadas, sin embargo, al incrementar el tiempo de calcinación hasta 4 h, las estructuras carbonadas desaparecieron. Al emplear temperaturas de calcinación entre  $350$  y  $450\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h, se observó la desaparición de las estructuras carbonadas [29]. Cabe señalar que las condiciones de calcinación promedio del



SBA-15 son de 4.5 h a 450 °C, con el propósito de eliminar las estructuras carbonadas presentes en el material [29, 37, 43, 94, 95].

#### 11.1.4. Análisis de adsorción y desorción de nitrógeno (N<sub>2</sub>)

El material fabricado fue caracterizado mediante isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno. Mediante este análisis (**Fig. 18**) se determinó que los materiales obtenidos presentan el perfil de materiales mesoporosos, según la clasificación IUPAC, como SBA-15 [30].

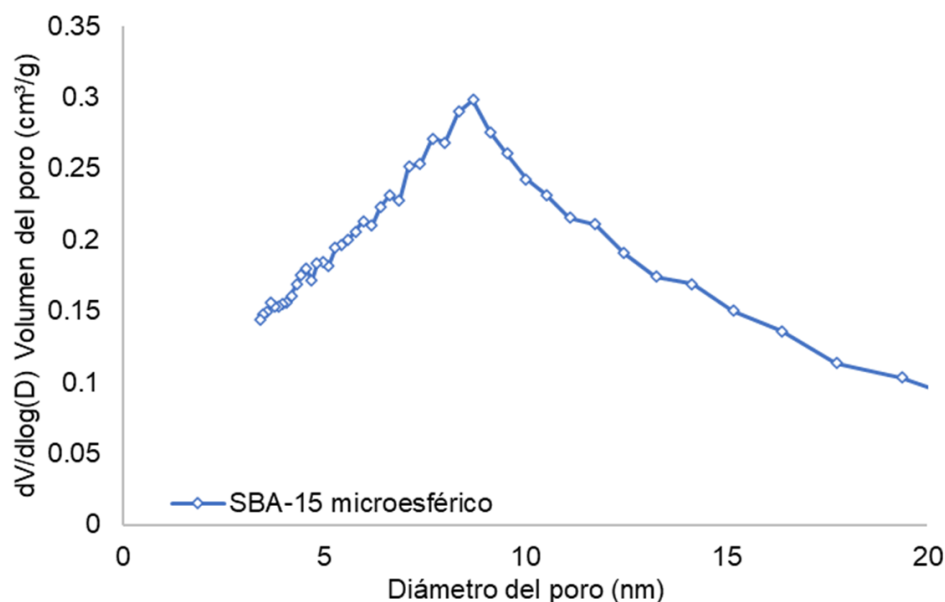


**Fig. 19** Isotherma de adsorción-desorción de nitrógeno tipo IV, H4, que corresponde a poros cilíndricos del material SBA-15 microesférico.

El material SBA-15 microesférico presentó una isoterma de tipo IV típica de los materiales mesoporosos. Las isothermas de tipo IV se caracterizan por presentar bucles de histéresis, que se producen cuando la condensación capilar y la evaporación tienen lugar a diferentes presiones. Esta isoterma concuerda con la clasificación IUPAC para los materiales mesoporosos [2, 30]. El SBA-15



microesférico presentó un bucle de histéresis tipo 4 (H4), caracterizado por inestabilidad a presiones relativas cercanas a 0.40  $P/P_0$ , con ramificaciones de adsorción a 0.43  $P/P_0$  y desorción a 0.9  $P/P_0$ . De acuerdo con los resultados, el bucle de histéresis H4 se ha descrito anteriormente en esferas huecas hechas de sílice mesoporosa ordenada, como SBA-15 [32]. Su distribución de tamaño de poro (**Fig. 19**) concuerda con la isoterma de desorción iniciando la evaporación a 0.9  $P/P_0$ , por lo que coincide con el tamaño de poro de 8.7 nm.



**Fig. 20** Distribución del tamaño del poro del SBA-15 microesférico, de acuerdo con el modelo de BJH.

A partir de las isotermas y empleando los modelos matemáticos (BET y BJH) se calcularon los parámetros dimensionales del material, mostrando que conserva la estructura mesoporosa del SBA-15 (**Tabla 10**). Las dimensiones obtenidas coinciden con las magnitudes reportadas para la sílice mesoporosa SBA-15 [2, 30, 92].



**Tabla 10.** Dimensiones del material SBA-15 microesférico calculados a partir de las isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno

Dimensiones	SBA-15 microesférico	Criterio	Referencia
Diámetro del poro	8.7 nm	5–30 nm	[30]
Grosor de la pared	3 nm	3–6 nm	[30, 31]
Volumen del poro <sup>a</sup>	0.7 cm <sup>3</sup> /g	0.6–2 cm <sup>3</sup> /g	[30, 31]
Área superficial <sup>b</sup>	1070 m <sup>2</sup> /g	700–1000 m <sup>2</sup> /g	[2, 97]

*a: calculada a partir de teoría de distribución de Barret-Joyner-Halenda (BJH)*

*b: calculada a partir de la teoría BET,  $R^2 \geq 0.985$*

Cabe señalar que la morfología esférica no modificó la microestructura del material, por lo tanto, se considera que se obtuvieron esferas mesoporosas de sílice de acuerdo con la clasificación de la IUPAC.

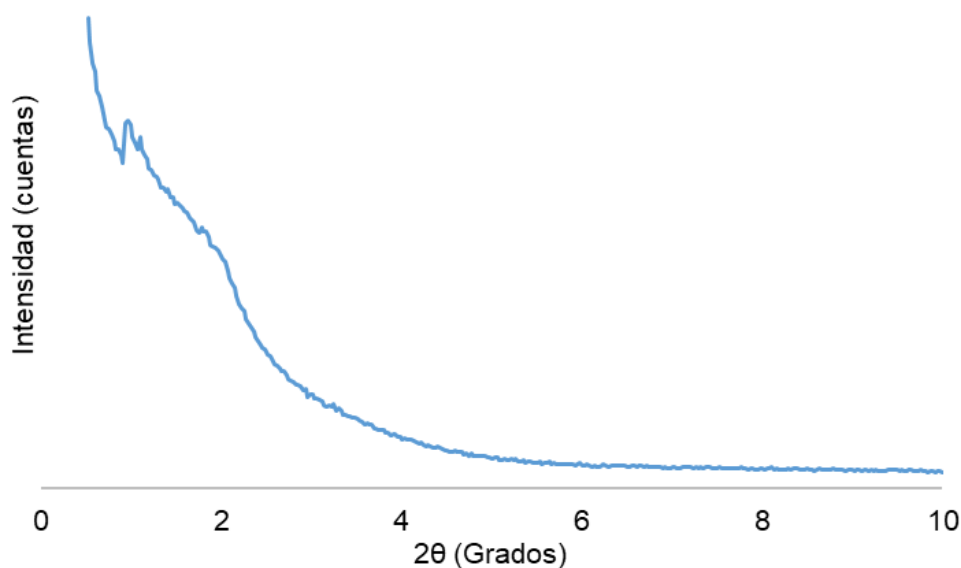
#### 11.1.5. Difracción de rayos-X (XRD) para polvos

Los análisis de XRD para polvos (**Fig. 20**) realizados sobre el SBA-15 microesférico mostraron picos de difracción de baja intensidad y en ángulos bajos. De esta forma, los picos de difracción se observaron en los planos (h, k, l). Las señales encontradas en el SBA-15 se identificaron en 0.96, 1.09 y 1.80°. Estos picos de difracción se indexaron en los planos de difracción (100), (110) y (200).

El análisis XRD concuerda con las características dimensionales del SBA-15, ya que las señales se detectan en los planos de difracción indexados 2 $\theta$  (100), (110), (200) [45, 98]. Las señales detectadas en las microesferas de SBA-15 muestran ligeras desviaciones con respecto al SBA-15 convencional (“varilla recta”). Sin embargo, cambios similares se han reportado al producir microesferas de SBA-15



evitando los procesos de prehidrólisis y añejamiento. La eliminación de estos procesos resulta en la obtención de SBA-15 con poros uniformes, pero con menos orden de lo habitual [43].



**Fig. 21** Difracción de rayos-X para polvos del SBA-15 microesférico

Además, tomando como referencia las señales de los picos obtenidos del análisis de XRD se calculó el “d-spacing” del material, que se define como el espacio interplanar en los poros de acuerdo con la ley de Bragg (**Tabla 11**).

**Tabla 11.** Planos obtenidos a partir del análisis de XRD y el espacio interplanar (“*d-spacing*”)

Planos	2θ	Espacio interplanar
(100)	0.964	9.6 nm
(110)	1.090	8.10 nm
(200)	1.80	4.91 nm



En los materiales mesoporosos como el SBA-15 el espacio interplanar permitido es  $>30$  nm [94]. Por lo tanto, tomando como referencia las señales en  $2\theta$ , así como el espacio interplanar, los poros del material pueden ser adjudicados a la simetría  $p6m$ , es decir, que los poros se encuentran distribuidos en un arreglo hexagonal ( $p6m$ ).

## **11.2. Incorporación y formación de nanocristales de ibuprofeno mediante secado por aspersión en las microesferas de SBA-15**

### **11.2.1. Obtención del coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico mediante secado por aspersión**

Empleando la técnica de secado por aspersión, se obtuvo un coprocesado de SBA-15 microesférico con ibuprofeno. Un coprocesado se refiere a la mezcla de dos o más excipientes en una proporción específica y que presenta una o más características distintivas de una mezcla que ha sido alterada físicamente, pero sin alterar la composición química de sus componentes [99].

El rendimiento obtenido en este proceso fue del 70%. Asimismo, se coprocesó ibuprofeno cristalino (sin portador), en estado de saturación (0.2 g/mL), empleando etanol como disolvente y las mismas condiciones de fabricación, obteniendo un rendimiento del 4%. Tomando como referencia los resultados de los rendimientos obtenidos, se observó que la presencia del portador, SBA-15 microesférico, incrementó  $>17$  veces el rendimiento. Por lo tanto, el coprocesamiento de ibuprofeno con etanol (sin portador) es un proceso poco factible.



Por otra parte, el coprocesado formado por la inclusión del ibuprofeno dentro del SBA-15 microesférico, además de aumentar el rendimiento, también incrementó el contenido de ibuprofeno. Estudios previos han reportado la factibilidad de formar y coprocesar el SBA-15 mediante secado por aspersión para la formación de dispersiones sólidas empleando SBA-15 varilla recta y fenofibrato en proporción 50:50 %p/p. Se señaló que incrementar la capacidad de carga de fenofibrato en el SBA-15 no fue factible debido a la formación de cúmulos en el exterior del material [100]. De forma similar, se ha reportado la formación de dispersiones sólidas mediante secado por aspersión coprocesando ibuprofeno, SBA-15 varilla recta y etanol como disolvente. Las proporciones reportadas fueron 1:1:100% p/p/v, logrando la formación de una dispersión sólida [21].

En este estudio, tanto el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico obtenido como el ibuprofeno (sin portador), ambos obtenidos mediante secado por aspersión, así como los materiales de partida fueron caracterizados por métodos fisicoquímicos.

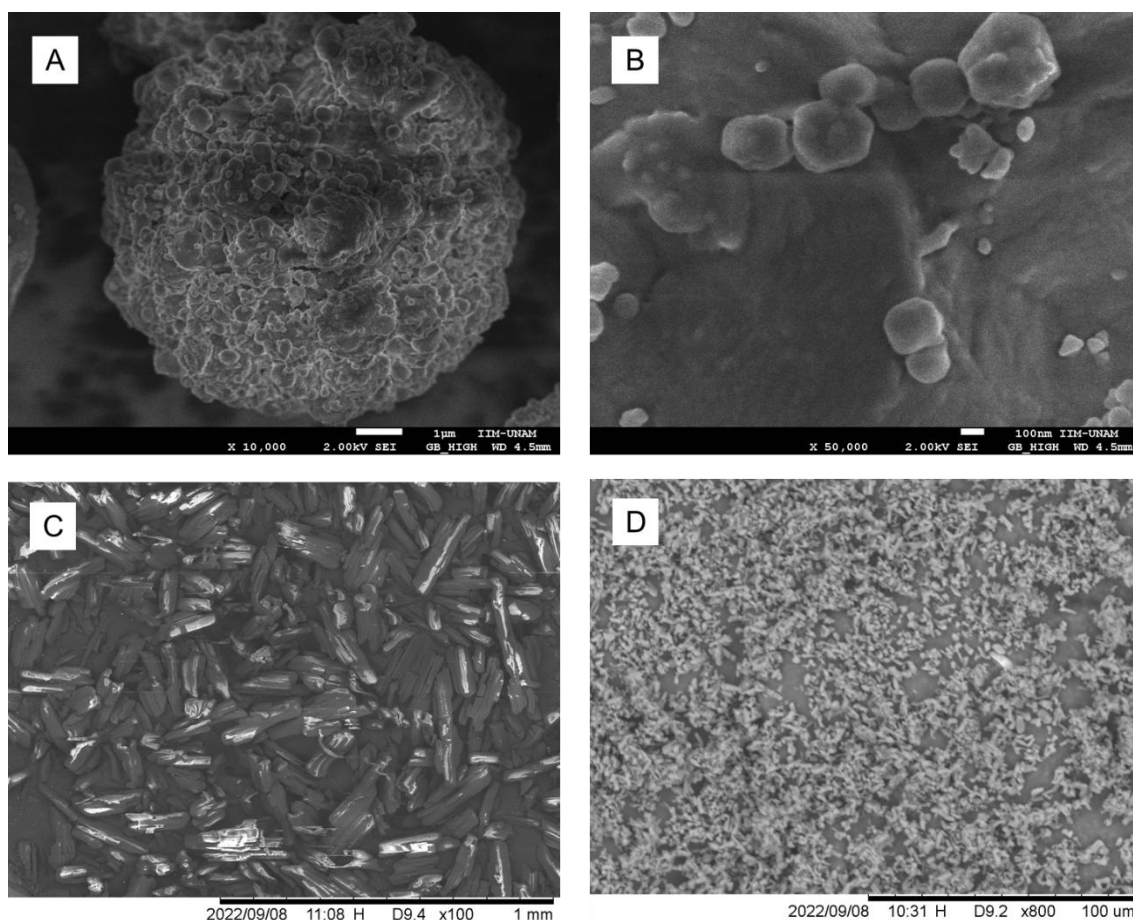
### **11.2.2. Caracterización fisicoquímica del coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico**

#### **11.2.2.1. Microscopía: MEB y MET**

El coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico obtenido mediante secado por aspersión mostró que el ibuprofeno se encuentra tanto en la superficie del SBA-15 microesférico (MEB) como dentro de los poros (METB). El análisis mediante MEB realizado al SBA-15 microesférico, después de ser coprocesado con ibuprofeno (1:3) mediante secado por aspersión, reveló que la superficie de las microesferas



de SBA-15 está cubierta por el ibuprofeno (**Fig. 21 A**). Asimismo, se observa que el ibuprofeno sobre la superficie del material forma agregados esféricos (**Fig. 21 B**) de aproximadamente 100 nm, provocados por el proceso de aspersión durante el secado.



**Fig. 22** Micrografía electrónica de barrido, sin recubrir. A) Microesfera de SBA-15 cubierta por ibuprofeno. B) Agregados de ibuprofeno con morfología esférica irregular en la superficie de la microesfera de SBA-15. C) Ibuprofeno cristalino. D) Ibuprofeno (sin portador) coprocesado mediante secado por aspersión.

Resultados similares han sido descritos con ibuprofenos y SBA-15 de varilla recta coprocesados con etanol utilizando la técnica de secado por aspersión. Se formaron dispersiones sólidas con diferentes proporciones de ibuprofeno y SBA-15. Cuando



la proporción de ibuprofeno y SBA-15 fue 1:1 %p/p, se observó que el ibuprofeno se encontró dentro de los poros, sin embargo, cuando la proporción de ibuprofeno incrementó 3 veces con respecto al SBA-15 (75:25 %p/p), el ibuprofeno se observó sobre la superficie del material como partículas independientes de ibuprofeno [101].

Igualmente, las micrografías del coprocesado ibuprofeno-SBA-15 se contrastaron con los materiales de partida. De esta forma, se analizó el ibuprofeno cristalino en forma de agujas alargadas de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  de longitud (**Fig. 21 C**). Este ibuprofeno cristalino, después de ser sometido al proceso de secado por aspersión (sin portador), disminuyó la longitud a  $\sim 100$  nm de longitud (**Fig. 21 D**) mostrando morfología en forma de varillas rectas cortas y esferas.

La disminución en el tamaño de partícula del ibuprofeno está directamente relacionada con el uso de la técnica de secado por aspersión. Se ha reportado que esta técnica facilita el control de la morfología y el tamaño de la partícula al modular los parámetros del proceso tales como la temperatura, la velocidad de alimentación, la presión de atomización y el diámetro de la boquilla [58].

Otros estudios relacionados al hábito cristalino del ibuprofeno indican que la morfología adoptada por el ibuprofeno observado sobre la superficie de las microesferas de SBA-15 podría estar relacionada con la recrystalización en presencia de etanol, mismo que fue empleado como cosolvente en este proceso. Al recrystalizar el ibuprofeno en disolventes polares como el etanol y en disolventes no polares como el hexano en condiciones estáticas, se observaron diferencias en los hábitos cristalinos obtenidos. De esta forma, los cristales resultantes al recrystalizar

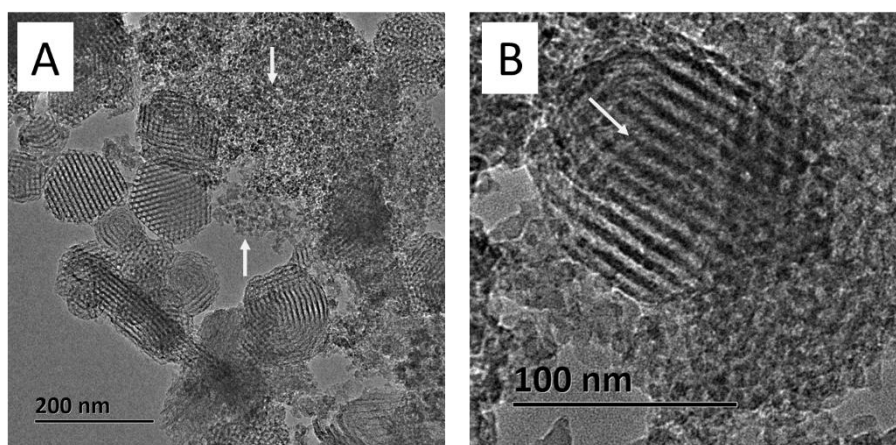


el ibuprofeno en etanol mostraron un hábito cristalino más regular, mientras que los cristales obtenidos al recrystalizar el ibuprofeno en hexano mostraron hábito en forma de aguja. La diferencia en la morfología de los hábitos cristalinos impactó sobre la energía superficial de la partícula, siendo las formas más regulares las de mayor energía superficial, mientras que, las formas de aguja mostraron menor energía superficial y por lo tanto, mayor solubilidad [102]. Sin embargo, en este estudio, si bien se formaron cristales con hábito cristalino más regular que el material de partida, los cristales formados se encuentran en la escala nanométrica mientras que los cristales reportados fueron de  $\sim 100\ \mu\text{m}$ , es decir, 200 veces más grandes.

En el análisis METB realizado al SBA-15 microesférico después de ser triturado (**Fig. 22 A**), se puede observar ibuprofeno tanto dentro de los poros como en la cercanía del material. Estudios similares coprocesaron ibuprofeno y SBA-15, con diferente tamaño de poro: 5 y 20 nm de diámetro. El proceso empleó la técnica de secado por aspersión para el llenado de los poros. El resultado de este proceso fue la amorfización del ibuprofeno cuando el tamaño de los poros fue de 5 nm, sin embargo, cuando el tamaño de los poros incrementó a 20 nm, se reportó la formación de nanocristales de ibuprofeno dentro de los poros del SBA-15. Tanto el ibuprofeno amorfo como los nanocristales fueron identificados tanto por técnicas fisicoquímicas como por micrografías MEB y METB; el ibuprofeno amorfo fue descrito como manchas oscuras dentro de los poros, mientras que los nanocristales fueron identificados como manchas claras dentro de los poros debido a la magnetización que sufren al incrementar su tamaño [101].



También fue posible observar que la estructura de los poros se mantuvo después del procesamiento mediante secado por aspersión (**Fig. 22 B**). La capacidad del SBA-15 para adsorber fármacos dentro de los poros ha sido ampliamente documentada. Los métodos más comunes para el llenado del SBA-15 son los métodos libres de disolventes orgánicos, métodos que usan disolventes orgánicos y la evaporación de disolventes.



**Fig. 23** METB del SBA-15 microesférico cargado con ibuprofeno mediante secado por aspersión. A) Partículas de ibuprofeno disperso en el portador de SBA-15 microesférico. B) El ibuprofeno se observa como manchas oscuras dentro de los canalículos del SBA-15 microesférico.

Los métodos libres de solventes orgánicos como la mezcla física, la co-molienda y la fusión del fármaco dentro de la sílice no favorecen la entrada del fármaco en los poros, por lo tanto, la concentración final del fármaco depende de la proporción de sílice y fármaco [55]. Los métodos con disolventes orgánicos como la adsorción y la impregnación por humedad incipiente emplean altas concentraciones de fármaco en una solución orgánica. En estos procesos el llenado de los poros del SBA-15 ocurre mediante capilaridad, sin embargo, el llenado de los poros tarda hasta 48 h



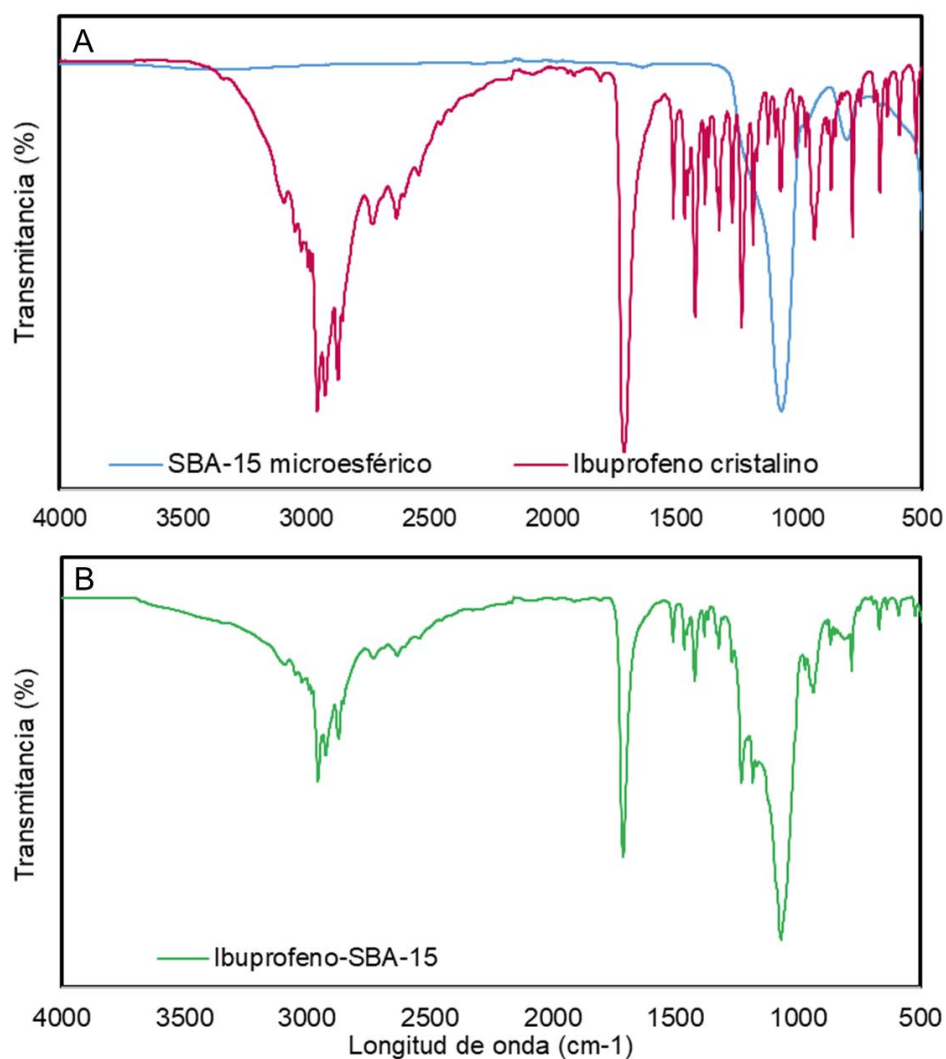
y requiere altas concentraciones de fármaco [54]. Finalmente, los métodos por evaporación de disolventes como el secado por aspersión, el secado por aspersión en frío (freeze dry) y el uso con fluidos supercríticos emplean disolventes orgánicos volátiles en los cuales el fármaco es disuelto y debe difundir hacia los poros del SBA-15. En estos procesos tanto el fármaco como el disolvente se alojan en los mesoporos y los microporos, luego, el disolvente se evapora empleando un rotavapor o alta temperatura, aunque el proceso es rápido, también es caro [54, 55].

#### *11.2.2.2. Análisis de espectroscopia infrarrojo (FT-IR)*

El análisis de espectroscopia infrarroja realizado permitió la identificación de los grupos funcionales del ibuprofeno cristalino antes y después de procesarse mediante secado por aspersión con el SBA-15 microesférico para formar el coprocesado ibuprofeno-SBA-15.

En el ibuprofeno cristalino se identificaron los picos característicos (**Fig. 23 A**). Se presentaron bandas traslapadas a  $3000\text{ cm}^{-1}$  y  $2900\text{ cm}^{-1}$ , la primera correspondió al grupo O-H en estiramiento, mientras que la segunda banda se atribuyó al grupo C-H en estiramiento. También se presentó una banda  $1707\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al -COOH. Otros picos se identificaron en la región de  $2700$  a  $2500\text{ cm}^{-1}$  estos grupos se atribuyeron al anillo bencénico [103]. Asimismo, en el SBA-15 se identificaron las bandas características de los grupos Si-O-Si y O-H, los cuales fueron descritos en el apartado **11.1.3**.





**Fig. 24** Espectroscopia de infrarrojo (FT-IR) realizada al ibuprofeno cristalino y al SBA-15 microesférico. A) Antes y B) Después de formar el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 mediante secado por aspersión

Por su parte, en el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 (**Fig. 23 B**) se observó la prevalencia de las señales de ibuprofeno atenuadas o estrechas producto de la interacción de los grupos funcionales del SBA-15 microesférico y el ibuprofeno. Las bandas identificadas a 3000 cm<sup>-1</sup> y 2900 cm<sup>-1</sup> atribuidas al O-H fueron atenuadas y estrechas en el coprocesado ibuprofeno-SBA-15. Asimismo, se observó atenuación



y estrechamiento de las bandas a  $1707\text{ cm}^{-1}$  y  $2700$  a  $2500\text{ cm}^{-1}$  correspondientes al ácido carboxílico y al anillo bencénico, respectivamente. Sin embargo, se observó la aparición de una nueva banda a  $1070\text{ cm}^{-1}$  que se atribuyó al grupo Si–O–Si en vibración de estiramiento, la cual se presentó atenuada y estrecha.

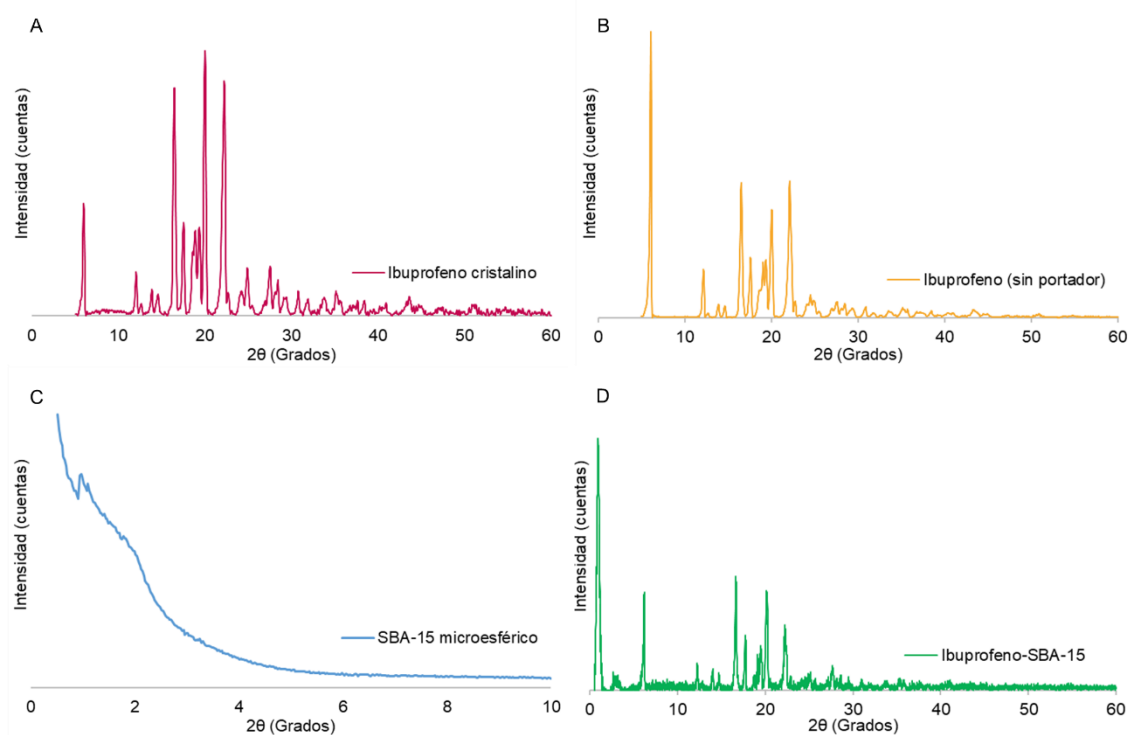
Las sílices y el SBA-15 se utilizan por su capacidad para mantener el fármaco en su forma amorfa. Al respecto se han propuesto dos mecanismos para contener los fármacos dentro de los poros: mediante estabilización a través de interacciones no covalentes entre las moléculas de fármaco y la superficie de la sílice y por separación espacial o confinamiento dentro de los poros (llenado de los poros). El primer mecanismo considera que el fármaco dentro de los poros es capaz de formar una capa monomolecular que cubre la superficie del poro. Mientras que, el segundo mecanismo considera que el fármaco se aloja dentro de los poros como consecuencia del llenado en estado líquido favoreciendo la interacción entre el fármaco y los grupos funcionales de las paredes de los poros, principalmente grupos O–H y, al eliminar el líquido, este libera al fármaco dentro de los poros [54].

Por otra parte, también se ha propuesto que la interacción del fármaco en los poros del SBA-15 ocurre mediante dos mecanismos en conjunto, el primero es la interacción física en la que las moléculas de fármaco permanecen atrapadas en el interior de los mesoporos [56]. La segunda interacción descrita para el SBA-15 es la formación de puentes de hidrógeno que mantienen al fármaco dentro de los poros y permiten la liberación en medio acuoso [55].



### 11.2.2.3. Difracción de rayos-X (XRD) para polvos

En el análisis de difracción de rayos-X para polvos se encontró disminución en la cristalinidad del ibuprofeno. El ibuprofeno cristalino mostró el patrón de cristalinidad esperada (**Fig. 24 A**). Al analizar el ibuprofeno (sin portador) coprocesado con etanol por secado por aspersión, el patrón de cristalinidad del ibuprofeno disminuyó el número de señales en el difractograma (**Fig. 24 B**).



**Fig. 25** Análisis XRD. A) Ibuprofeno cristalino. B) Ibuprofeno (sin portador) coprocesado con etanol mediante secado por aspersión. C) SBA-15 microesférico. D) Coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico.

Mientras que, al realizar el comparativo entre el SBA-15 microesférico, en donde se observan las señales típicas del material (**Fig. 24 C**), con respecto al material que



contiene el ibuprofeno (coprocesado ibuprofeno-SBA-15) (**Fig. 24 D**) se observaron cambios significativos en el difractograma.

En la **tabla 12** se aprecia la disminución de la cristalinidad del ibuprofeno cristalino con respecto al ibuprofeno sin portador y al coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico. La disminución en la cristalinidad del ibuprofeno sin portador con respecto al ibuprofeno cristalino, se debió en parte a la reducción de la cantidad e intensidad de señales en el espectro [104]. Igualmente, la disminución de las señales también indica interacción entre el portador SBA-15 microesférico y el ibuprofeno [105]. Por otra parte, las señales encontradas en el espectro muestran la presencia del estado amorfo del ibuprofeno (líneas continuas) [21, 100, 101, 104]. De forma que, en el portador de nanocristales coexisten ambas morfologías, la forma cristalina (en la escala nanométrica, corroborada mediante MEB) y la forma amorfa.

**Tabla 12.** Cristalinidad del ibuprofeno calculada a partir del área de los picos

Material	Cristalinidad (%)
Ibuprofeno cristalino	84.57
Ibuprofeno (sin portador)	57.33
Ibuprofeno-SBA-15	14.27

Los nanocristales son estructuras que conservan la estructura cristalina, sin embargo, estas estructuras tienen menor orden que una estructura cristalina macroscópica. Los cristales son estructuras periódicas construidas de unidades repetidas de celdas [106]. Las celdas unitarias es el conjunto mínimo de átomos o iones en una red cristalina, siendo este patrón el que se mide mediante la difracción

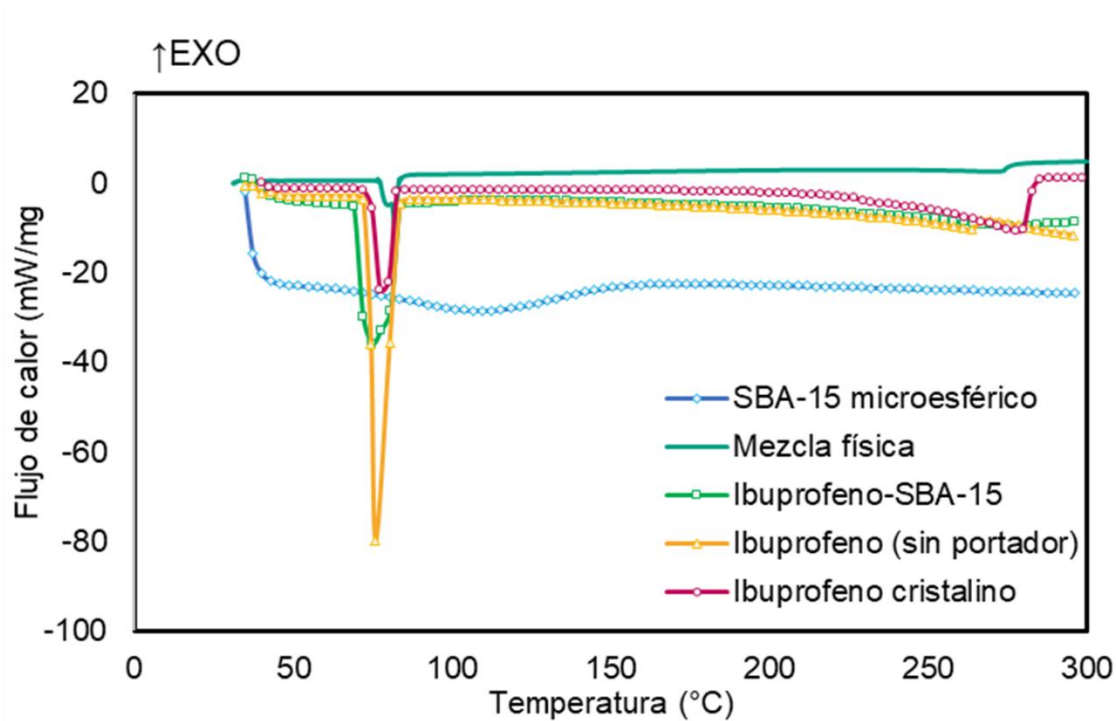


de rayos-X [38, 106]. Los nanocristales, debido a su reducido tamaño, presentan menos cantidad de celdas unitarias o celdas unitarias incompletas, por lo tanto, la intensidad de la difracción se reduce observándose como picos anchos y de baja intensidad [106, 107]. La identificación del ibuprofeno por rayos-X fue confirmada con estudios previos en donde se identifican las principales señales del ibuprofeno en todas las muestras (**ANEXO 14.4**).

#### *11.2.2.4. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)*

El análisis calorimétrico permitió la identificación de los principales eventos térmicos (**Fig. 25**) y el posterior cálculo de la entalpía de fusión ( $\Delta H_f$ ), (**Tabla 13**). El termograma del coprocesado ibuprofeno-SBA-15 obtenido se analizó tomando como referencia los materiales de partida: la mezcla física entre el ibuprofeno y el SBA-15 microesférico, el ibuprofeno cristalino, el ibuprofeno coprocesado por secado por aspersion (sin portador), el SBA-15 microesférico (portador) y finalmente el coprocesado ibuprofeno-SBA-15.





**Fig. 26** Análisis calorimétrico (DSC) realizado al ibuprofeno cristalino, SBA-15 microesférico, coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico y al ibuprofeno (sin portador) realizado a los 0 meses

A partir de los termogramas se obtuvieron los puntos de fusión, siendo la mezcla física la de mayor punto de fusión, seguido por el ibuprofeno cristalino, el ibuprofeno sin portador, siendo el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 el material que presentó el menor punto de fusión. Por otra parte, los datos de entalpía de fusión ( $\Delta H_f$ ) indican la cristalinidad alcanzada por los materiales (altos valores de  $\Delta H_f$ , mayor cristalinidad), de forma que el ibuprofeno sin portador presentó la mayor cristalinidad, seguido por el ibuprofeno cristalino, mientras que el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico presentó la menor cristalinidad.



**Tabla 13.** Parámetros termodinámicos

Material	Punto fusión (°C)	$\Delta H_f$ (KJ/mol)
Mezcla física	82.15	0.25
Ibuprofeno cristalino	77.33	21.66
Ibuprofeno (sin portador)	76.06	81.39
Ibuprofeno-SBA-15	75.01	31.74

Estos resultados concuerdan con estudios previos en los que se observó disminución de la cristalinidad ( $\Delta H_f$ ) del ibuprofeno cuando fue incluido en el SBA-15 mediante secado por aspersión. El ibuprofeno incluido en SBA-15 con poros de aproximadamente 20 nm, formó nanocristales y disminuyó la cristalinidad con respecto al ibuprofeno cristalino. Por otra parte, el ibuprofeno incluido en SBA-15 con poros de aproximadamente 5 nm, se mantuvo en estado amorfo, por lo tanto, la cristalinidad disminuyó con respecto al ibuprofeno en estado nanocristalino [21]. Como ya se había discutido antes, los nanocristales son estructuras con menor orden que los cristales; por lo tanto, disminuyeron la cristalinidad con respecto al ibuprofeno cristalino.

El confinamiento de fármacos como el ibuprofeno, en los poros del SBA-15 que tiene como consecuencia la disminución de la temperatura de fusión, se atribuye a la interacción entre los grupos hidroxilo de la superficie del material y el fármaco [21]. Sin embargo, otros estudios también han propuesto que el principal mecanismo de confinamiento del fármaco dentro de los poros es por capilaridad o llenado de los poros, por lo que, la disminución de la cristalinidad es el resultado del reducido número de moléculas capaces de llenar un poro [54, 55].



Cabe mencionar que el SBA-15 microesférico no alcanzó el punto de fusión debido a su composición y estructura química a base de SiO<sub>2</sub>, la cual es superior a los 1200 °C [3]. Por lo tanto, la curva que aparece en el termograma corresponde a la evaporación de agua del material.

### 11.2.3. Evaluación de la velocidad de disolución intrínseca (VDI)

La solubilidad intrínseca analizada con el método de disco giratorio permitió determinar la velocidad de disolución/solubilidad intrínseca tanto en el ibuprofeno cristalino como en el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 (**Tabla 14**).

**Tabla 14.** Velocidad de disolución intrínseca

Material	Pendiente (mg/min)	Área (cm <sup>2</sup> )	VDI (mg / min cm <sup>2</sup> )
Mezcla física	6.86	1.33	5.16
Ibuprofeno cristalino	6.55	1.33	4.93
Ibuprofeno-SBA-15	12.87	1.33	9.67

$$\bar{x} = 3$$

La VDI observada por el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 incrementó 2 veces con respecto a la mostrada por el ibuprofeno cristalino, mientras que la mezcla física presentó una velocidad de disolución intrínseca similar al ibuprofeno cristalino. Este análisis permitió observar que el coprocesado de ibuprofeno-SBA-15 microesférico como portador mediante la técnica de secado por aspersión, es una estrategia efectiva para incrementar la velocidad de disolución del ibuprofeno. Cabe señalar



que éste es el primer estudio en el que se reporta la carga del ibuprofeno mediante secado por aspersión en proporciones mayores a 50:50 [55, 101].

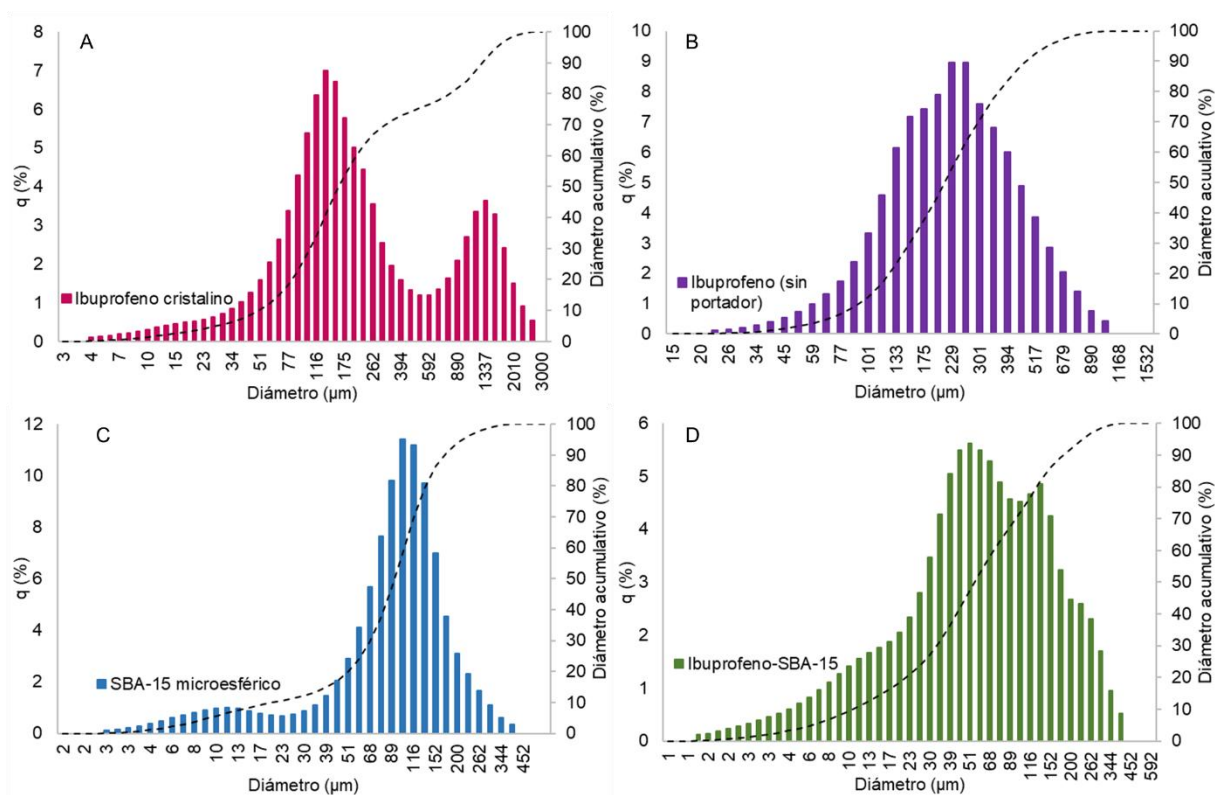
### **11.3. Análisis reológico del SBA-15 microesférico y del coprocesado para la elaboración de tabletas por compresión directa**

#### **11.3.1. Análisis del tamaño de partícula (DLS)**

El tamaño de partícula de las microesferas de SBA-15 se determinó empleando dispersión de luz láser (DLS) y se obtuvieron las mediciones presentadas en la **Fig. 26**. El ibuprofeno cristalino presentó una distribución bimodal (**Fig. 26 A**), lo cual indica que hay dos poblaciones de tamaño de partícula. La primera distribución presenta tamaños de partícula en el rango de 5 a 450  $\mu\text{m}$  y la segunda distribución se presenta con menor abundancia en el rango de 678 a 2,300  $\mu\text{m}$ .

Sin embargo, después de coprocesar mediante secado por aspersión el ibuprofeno (sin portador) (**Fig. 26 B**) se observó sólo una distribución en el rango de 26 a 1,000  $\mu\text{m}$  con baja dispersión del tamaño de partícula. Al respecto tanto el cambio en el tamaño de partícula como la obtención de una sola población de partículas empleando ibuprofeno se adjudicaron al uso de la técnica de secado por aspersión. Se ha reportado que empleando secado por aspersión el tamaño de partícula depende de factores como la temperatura, la velocidad de alimentación, la presión de atomización y el diámetro de la boquilla [58]. Asimismo, el control de estos parámetros durante el proceso también favorece la obtención de partículas con tamaño y distribución uniforme [58].





**Fig. 27** Distribución del tamaño de partícula obtenido por dispersión de luz láser. A) Ibuprofeno cristalino. B) Ibuprofeno (sin portador). C) SBA-15 microesférico. D) Coprocesado ibuprofeno-SBA-15.

Por otra parte, el SBA-15 microesférico también muestra una distribución del tamaño de partícula bimodal (**Fig. 26 C**), siendo las partículas más pequeñas del rango de 3 a 20 μm las de menor abundancia, mientras que las partículas de mayor tamaño en el rango de 23 a 300 μm presentaron la mayor abundancia. De manera similar, después de emplear la técnica de secado por aspersión, la distribución del tamaño de partícula presentó una distribución bimodal (**Fig. 26 D**); la primera distribución se encontró en el rango de 1.5 a 89 μm, siendo esta la más abundante, y la segunda distribución de 101 a 389 μm.



Estos resultados mostraron que el portador de SBA-15 microesférico cambió la distribución de las partículas del ibuprofeno cristalino, debido en parte, al confinamiento dentro de los poros. Cabe señalar que las poblaciones de partículas en los rangos extremos de la coprocesado ibuprofeno-SBA-15 incrementaron la abundancia con respecto a los materiales de partida (ibuprofeno cristalino y SBA-15 microesférico). El incremento del diámetro de las partículas por la formación de cúmulo o agregados cristalinos ha sido descrito en sílices mesoporosas después de coprocesarse con ibuprofeno empleando un secado por nanoaspersión en proporciones de 50:50 p/p y 80:20 p/p donde se observó incremento de las partículas debidas a la aglomeración de ibuprofeno en la superficie de las esferas [56].

El aumento del diámetro de las partículas por la formación de cúmulos o agregados cristalinos ha sido descrito en sílices mesoporosas después de coprocesarse con ibuprofeno empleando un secador por nanoaspersión en proporciones de 50:50 p/p y 80:20 p/p donde se observó incremento de las partículas debidas a la aglomeración de ibuprofeno en la superficie de las esferas [56]. De forma similar al coprocesar mediante secado por aspersion SBA-15 y fenofibrato en proporciones mayores a 50% p/p, el incremento en el tamaño de la partícula fue observado y de igual forma se adjudicó a la formación de aglomerados sobre la superficie del material [100]. Por otra parte, el SBA-15 microesférico también muestra tamaño de partícula con distribución bimodal (**fig. 26 C**); siendo las partículas más pequeñas en el rango de 3 a 26  $\mu\text{m}$  las de menor abundancia, mientras que las partículas de mayor tamaño en el rango de 39 a 300  $\mu\text{m}$  presentaron también la mayor



abundancia. De manera similar, después de emplear la técnica de secado por aspersión, la distribución del tamaño de partícula cambió (**fig. 26 D**) y la distribución del tamaño de partícula adoptó una distribución bimodal; la primera distribución se encontró en el rango de 1.5 a 101  $\mu\text{m}$ , mientras que la segunda población tuvo una distribución en el rango de 116 a 450  $\mu\text{m}$ .

Tomando en consideración las poblaciones d10%, d50% y d90% obtenidas por dispersión de luz dinámica (**Tabla 15**), las poblaciones de partículas presentaron alta variación en la distribución del tamaño de partícula, especialmente las poblaciones encontradas en d10, mientras que las poblaciones encontradas en d50 y d90 observaron menor variación del tamaño de partícula.

**Tabla 15.** Determinación del tamaño de partícula mediante dispersión dinámica de luz láser.

Material	d10%	d50%	d90%	Índice de polidispersidad
Ibuprofeno cristalino (población 1)	51 $\mu\text{m}$	160 $\mu\text{m}$	1272 $\mu\text{m}$	7.6
Ibuprofeno cristalino (población 2)	77 $\mu\text{m}$	1337 $\mu\text{m}$	2302 $\mu\text{m}$	
Ibuprofeno sin portador	95 $\mu\text{m}$	214 $\mu\text{m}$	474 $\mu\text{m}$	1.7
SBA-15 microesférico (población 1)	7 $\mu\text{m}$	12 $\mu\text{m}$	17 $\mu\text{m}$	1.6
SBA-15 microesférico (población 2)	23 $\mu\text{m}$	92 $\mu\text{m}$	170 $\mu\text{m}$	
Ibuprofeno-SBA-15 (población 1)	11 $\mu\text{m}$	55 $\mu\text{m}$	181 $\mu\text{m}$	3.1
Ibuprofeno-SBA-15 (población 2)	116 $\mu\text{m}$	200 $\mu\text{m}$	344 $\mu\text{m}$	

Con respecto al índice de polidispersidad (IP) de las partículas, el cual es una medida de la heterogeneidad de una muestra basada en el tamaño de la



distribución, de forma que, a mayor distribución, la polidispersidad incrementa [108]. Los índices de polidispersidad muy cercanos a 1 indican una distribución muy amplia, lo que implica un sistema polidisperso, pero si es cercano a cero, implica que hay presente un solo tamaño de partícula, por lo tanto, se considera que el sistema es monodisperso [109]. Bajo este concepto, todos los materiales se consideran polidispersos. Siendo el ibuprofeno cristalino el material que presentó la mayor polidispersidad, seguido por el coprocesado ibuprofeno-SBA-15, el ibuprofeno sin portador y el SBA-15 microesférico que presentó la menor polidispersidad.

Si bien el SBA-15 se ha reportado con forma esférica, las formas reportadas se encuentran en el rango nanométrico o micrométrico, siendo que las dimensiones reportadas para este material oscilan entre los 50 nm y 2000 nm [31]. Estas formas no son adecuadas para su utilización por compresión directa [4, 45], por lo que la formación de SBA-15 esférico en la escala micrométrica empleando esferas de poliestireno constituye un proceso innovativo.

### **11.3.2. Evaluación de las propiedades de flujo**

Los materiales fueron caracterizados mediante pruebas reológicas (**Tabla 16**), las cuales fueron clasificadas de acuerdo con los métodos generales de análisis (MGA) MGA 1061: velocidad de flujo y ángulo de reposo y MGA 1031: densidad aparente y compactada de polvos.

El ibuprofeno cristalino mostró la menor velocidad de flujo; un ángulo de flujo muy pobre (56° a 65°), voluminoso y de baja densidad, además de índice de



compresibilidad muy pobre (26% a 31%). Sin embargo, cuando el ibuprofeno (sin portador) fue coprocesado usando secado por aspersión, las propiedades de flujo del fármaco mejoraron considerablemente, la velocidad de flujo incrementó, el ángulo de reposo se consideró aceptable (41° a 45°), el material se observó voluminoso y de baja densidad y de compresibilidad aceptable (18% a 22%).

**Tabla 16.** Caracterización de las propiedades reológicas de los materiales

Parámetro	Ibuprofeno cristalino	Ibuprofeno (sin portador)	SBA-15 microesférico	Ibuprofeno-SBA-15
Velocidad de flujo (g/s)	0.70 ± 33	17.92 ± 14	14.49 ± 19	17.05 ± 15
Ángulo de reposo (°)	56.78 ± 31	21.17 ± 15	31.68 ± 15	30.88 ± 2
Densidad aparente (g/mL)	0.50 ± 1.5	0.49 ± 1	0.50 ± 1.5	0.55 ± 1.2
Densidad compactada (g/mL)	0.68 ± 1.2	0.63 ± 0.8	0.67 ± 1.2	0.67 ± 1.1
Índice de Carr (%)	28.2%	22.2%	12.86%	9.86%

*Los datos presentados corresponden al promedio de tres mediciones  $n=3 \pm CV$  (%)*

Por su parte, el material SBA-15 microesférico mostró alta velocidad de flujo, ángulo de reposo bueno (31° a 35°), el material por sí solo fue voluminoso y poco denso y de compresibilidad buena (12% a 17%). Después de incluir el ibuprofeno en el material mediante secado por aspersión, las características del coprocesado ibuprofeno-SBA-15 mejoraron: la velocidad de flujo incrementó, el ángulo de reposo se consideró excelente (25° a 30°), el material incrementó su volumen y la densidad fue baja, por su parte el índice de compresibilidad fue excelente (5% a 11%).



El análisis reológico de los materiales permitió apreciar que la incorporación del ibuprofeno en el SBA-15 microesférico mejoró visiblemente el flujo del ibuprofeno. Ésta mejora se atribuyó a la superficie química del SBA-15; compuesto por óxidos de silicio, este material tiene propiedades desecantes (adsorbe agua). La sílice ( $\text{SiO}_2$ ) es ampliamente utilizado en la industria farmacéutica, este material adsorbe el agua superficial por lo que tiene propiedades desecantes, deslizantes y antiaglomerantes además posee baja reactividad y alta compatibilidad con fármacos [22, 50] .

Las aplicaciones del óxido de sílice son bien conocidas en el proceso de producción de tabletas, esta sílice es amorfa y no posee mesoporos, su composición química, a base de  $\text{SiO}_2$  es la misma. La sílice pirogénica como el FujiSil™ es una de las formas más empleadas en la industria farmacéutica como modificador del flujo. El FujiSil™ aplicado en sólidos y polvos, mejora las propiedades de flujo de los polvos, ayuda en la compactación de las tabletas, mantiene el equilibrio de aglutinamiento, absorbe la humedad y líquidos, reduce la incompatibilidad entre componentes y mejora la desintegración [3, 110]. La sílice pirogénica Aerosil® 380 es usada como excipiente en formulaciones líquidas: mejora la fluidez de líquidos, aglutinantes y polímeros, también puede estabilizar sistemas coloidales [111]. Por su parte, AEROPERL® 300, empleado como excipiente, mejora la fluidez de los polvos por sus propiedades desecantes y adsorbentes. Mientras que, como un portador de fármacos mejora la solubilidad [112].

A partir de la sílice se han diseñado algunos materiales mesoporosos como promotores portadores de fármacos, que son biocompatibles, de baja toxicidad



[50, 113]. Algunos de estos materiales son: SBA-15, SBA-16, MCM-41. Estos materiales presentan una estructura interna nanométrica, por lo que permiten confinar fármacos en forma amorfa, mientras que la morfología externa puede ser de nanometría a micrometría con geometrías diversas [3].

### **11.3.3. Evaluaciones mecánicas**

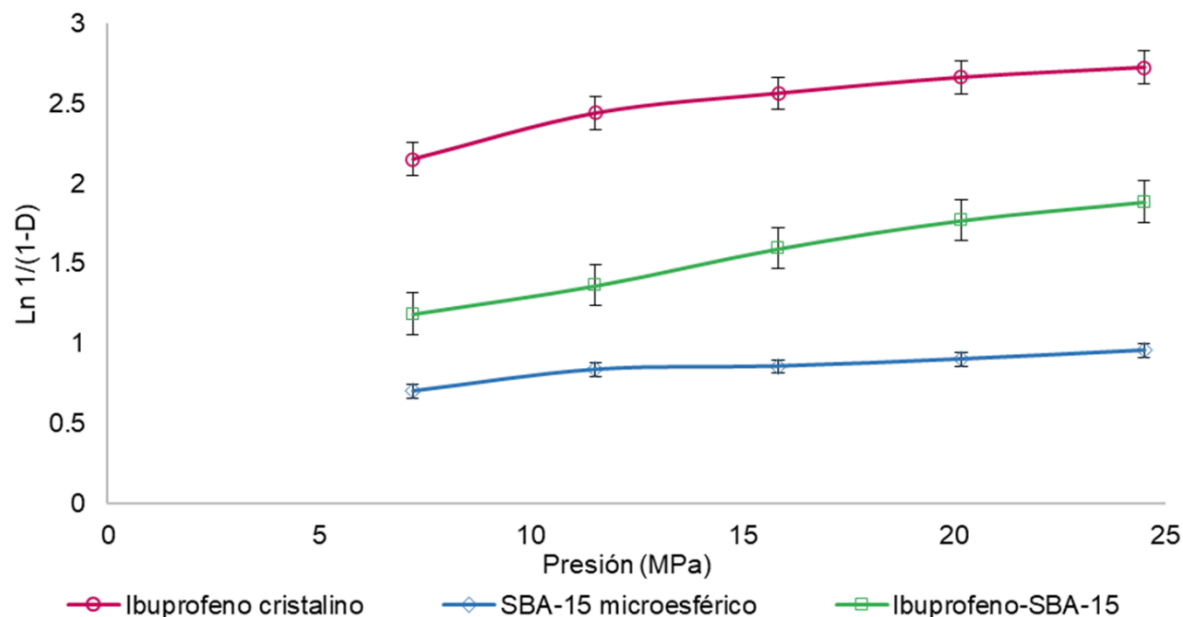
Las evaluaciones mecánicas aplicadas a la fabricación de tabletas tienen el propósito de describir el mecanismo de consolidación de una tableta y en consecuencia el tipo de fragmentación que sufren las partículas [81, 114].

#### *11.3.3.1. Perfil de densidad vs presión: curva de Heckel*

El perfil de Heckel se ajusta a los materiales que tienen una deformación plástica. La evaluación de este perfil considera la disminución de la porosidad ( $\ln(1-1/D)$ ) de una tableta con relación al incremento en la presión aplicada (MPa) como un mecanismo cinético de primer orden [80, 115].

De acuerdo con el perfil de Heckel (**Fig. 27**) los materiales deformaron con comportamiento plástico a presiones de compactación muy bajas. Tanto el ibuprofeno cristalino como el SBA-15 microesférico presentaron reorganización de las partículas en el rango de 7 a 12 MPa. El coprocesado ibuprofeno-SBA-15 presentó un comportamiento diferente de sus materiales de partida, este material presentó un valor mayor en la reorganización de las partículas de 7 a 16 MPa.





**Fig. 28** Perfil de Heckel aplicado a cada uno de los materiales ( $\bar{X}$ ,  $n=3 \pm CV$ ).

Tomando en consideración el parámetro  $P_y$  (**Tabla 17**), calculado a partir de la ecuación de Heckel, que indica la capacidad de los materiales para sufrir deformación plástica. A partir del valor  $P_y$  se identifican y clasifican los materiales en cuatro grupos según la plasticidad de las partículas desde materiales muy suaves a materiales duros [114, 115].

**Tabla 17.** Parámetros calculados a partir de la ecuación de Heckel

Material	$P_y$ (MPa)	K (MPa)	Ordenada origen	$R^2$
Ibuprofeno cristalino	31.5	0.032	2.006	0.9117
SBA-15 microesférico	75.5	0.013	0.638	0.9118
Ibuprofeno-SBA-15	24	0.042	0.895	0.9887

*\* $P_y$ , ordenada origen y  $R^2$  fueron calculados a partir de  $n=15$*

De acuerdo con este modelo, tanto el ibuprofeno cristalino como el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 son materiales muy suaves, debido a que sus valores de  $P_y$  son



menores a 40 MPa, mientras que el SBA-15 microesférico es un material suave debido a que el valor de  $P_y$  se encuentra en el rango entre 40 a 80 MPa [105, 115]. Finalmente, la ordenada al origen representa el punto teórico en el cual el material se reacomoda debido a la deformación plástica, sin embargo, a  $P$  cero, no es posible medir la deformación, por lo tanto, este valor es sólo teórico.

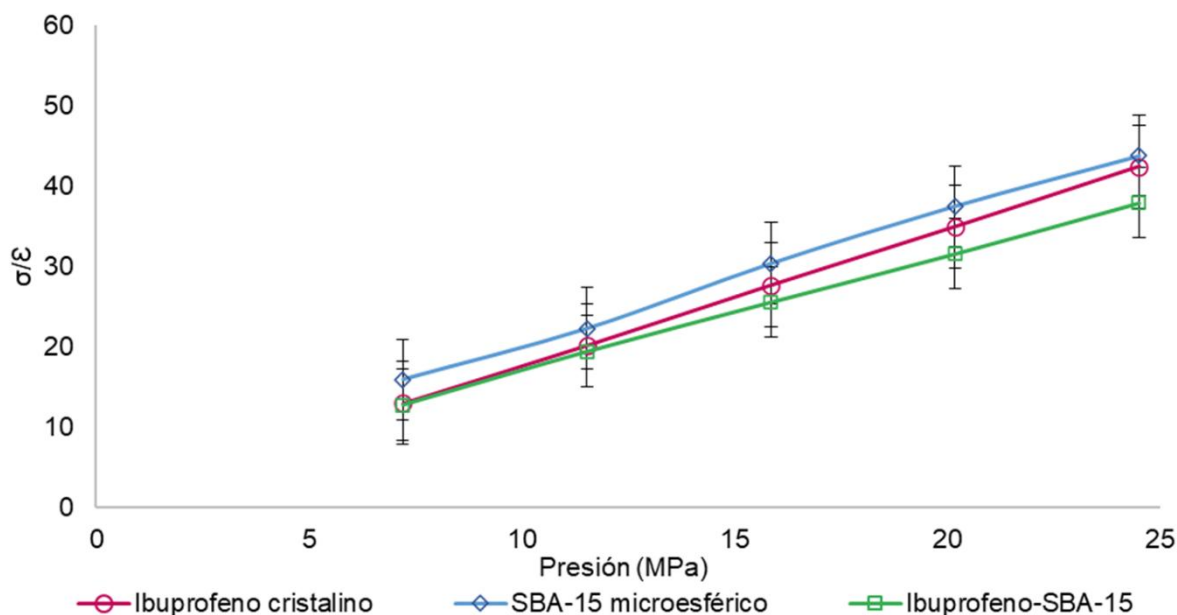
#### *11.3.3.2. Perfil de presión vs fuerza tensil: curva de Kawakita*

El perfil de Kawakita caracteriza los materiales que presentan alto grado de compresión (a) a baja presión (b) debido a la reorganización de partículas (ab) seguido de un máximo grado de compresión debido a la baja densidad aparente del polvo [81, 82].

El análisis del perfil de Kawakita se realizó graficando el grado de reducción de volumen ( $C=\varepsilon$ ) en función de la presión de compresión ( $P$ ), de esta forma, los valores de ( $P/\varepsilon$ ) se graficaron en función de la presión de compresión ( $P$ ) (**Fig. 28**).

El valor del parámetro de Kawakita (a) representa la deformación o el grado de reducción de volumen a la presión máxima ( $C_{max}$ ) y el valor de ( $1/b$ ) representa la presión para lograr una deformación de ( $a/2$ ) que se puede correlacionar con la plasticidad o con la capacidad de deformación del material. Por otra parte, la combinación de los parámetros ( $ab^{-1}$ ) representa la reorganización de las partículas durante la compresión [115, 116].





**Fig. 29** Perfil de Kawakita ( $\bar{X}$ ,  $n=3 \pm CV$ )

De acuerdo con el perfil de Kawakita los materiales deformaron con comportamiento plástico a presiones de compactación muy bajas. Tanto el ibuprofeno cristalino como el SBA-15 microesférico presentaron reorganización de las partículas en el rango de 7 a 12 MPa. El coprocesado Ibuprofeno-SBA-15 microesférico presentó un comportamiento diferente de sus materiales de partida, este material presentó un valor mayor en la reorganización de las partículas de 7 a 16 MPa.

Los valores de los parámetros de Kawakita para los materiales se dan en la **Tabla 18**. El parámetro del valor de Kawakita ( $a$ ) fue muy cercano para el ibuprofeno cristalino y el SBA-15 microesférico. Sin embargo, el coprocesado Ibuprofeno-SBA-15 microesférico presentó el valor de ( $a$ ) considerablemente más bajo que el de sus materiales de partida. Dado que ( $a$ ) está relacionado con el grado de compactación, la cual depende del volumen de partículas y de la deformación plástica o fragmentación que puedan sufrir, los valores cercanos de ( $a$ ) correspondientes al



ibuprofeno cristalino y al SBA-15 implican que en ambos casos estaba presente el mismo volumen de partículas, respectivamente. Por su parte, el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 que incluyó dentro de los poros el ibuprofeno requirió menor cantidad de volumen de partículas. El parámetro  $b^{-1}$  relacionado con la plasticidad o la capacidad de deformación del material reveló que el ibuprofeno cristalino y el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 experimentan reducción del volumen por un mecanismo similar, como es evidente al observar los puntos de datos casi superpuestos. Por su parte, el SBA-15 microesférico requirió de mayor presión aplicada para presentar la reducción de volumen. La similitud observada entre los valores de  $b^{-1}$  para el ibuprofeno y el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 se justifica debido a que el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 contenía ibuprofeno en alta proporción.

**Tabla 18.** Parámetros calculados a partir del perfil de Kawakita

Material	a (MPa)	b (MPa)	ab (MPa)	R <sup>2</sup>
Ibuprofeno cristalino	1.70	1.38	1.24	0.9999
SBA-15 microesférico	1.64	1.63	1.01	0.9967
Ibuprofeno-SBA-15	1.45	1.37	1.06	0.9998

*\*a, b, ab fueron calculados a partir de n=3*

Finalmente, el índice (ab) que representa la reorganización de las partículas según el tipo de deformación que sufran. El ibuprofeno cristalino tuvo la mayor reorganización de partículas, en tanto que, el coprocesado Ibuprofeno-SBA-15 microesférico y el SBA-15 microesférico presentaron valores de reorganización de partículas similares. Mediante el valor de (ab) se determinó que los tres materiales



presentaron características de la clase I, tipo A (muy suave, siguiendo los criterios de Heckel) [81, 114]. Es decir, polvos finos que se deforman debido a la reorganización de las partículas durante el proceso de compresión. Los polvos de la clase IA se caracterizan por valores de  $b^{-1} < 7$ , valores de  $a > 0.6$  y valores de  $ab > 0.1$  [115].

#### **11.3.4. Elaboración de tabletas por compresión directa**

Las tabletas de liberación inmediata diseñadas empleando el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 requirieron el uso de matrices cóncavas de 13 mm para alcanzar una dosis equivalente a 400 mg de ibuprofeno, debido a la baja densidad y al alto volumen mostrado por el SBA-15 microesférico, así como por el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico.

El diseño de estas tabletas requirió el uso de un desintegrante, debido a que el óxido de sílice presente en el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 incrementó la dureza de las tabletas retardando la liberación del ibuprofeno. Por lo tanto, se empleó un superdesintegrante para favorecer la disgregación de las tabletas: crospovidona (Polyplasdone® XL) que posee un tamaño de partícula de  $\sim 190 \mu\text{m}$ , puesto que las partículas grandes disgregan con mayor facilidad [117].

La crospovidona es un polímero reticulado e insoluble en agua de N-vinil-2-pirrolidona, utilizado por sus propiedades desintegrantes en formulaciones de tabletas. Además de ser un desintegrante, la crospovidona también puede funcionar como aglutinante en formulaciones de comprimidos, ayudando a mantener unidos los ingredientes [118]. Se utiliza típicamente en concentraciones que oscilan entre



el 2 % y el 5 % [119]. La actividad desintegrante de la crospovidona se debe al hinchamiento y la recuperación de la forma para desintegrar las tabletas. Al entrar en contacto con el agua, la crospovidona se hincha rápidamente, fragmentando la tableta en fragmentos más pequeños, lo que facilita la disolución y absorción del principio activo. Además de hincharse, la crospovidona también recupera su forma, lo que contribuye a su eficacia como desintegrante [117, 118].

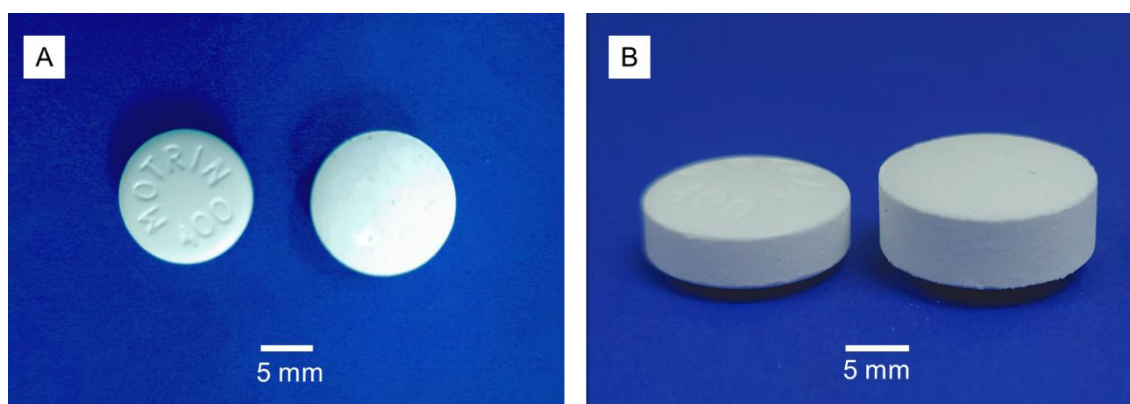
Asimismo, se empleó hidroxipropilcelulosa (Klucel™ EXF PHARM), para subsanar los problemas de “capping”. La hidroxipropilcelulosa (HPC) es un polímero de celulosa con alto nivel de sustituciones por grupos hidroxipropilo, con propiedades termoplásticas, no iónicas y solubles en agua [120]. El HPC actúa como aglutinante, espesante y promotor de viscosidad en formulaciones en concentraciones del 2 al 6%, también se emplea en sistemas de liberación controlada de fármacos debido a su comportamiento gelificante en proporción del 15 al 35% [120].

Como ya se había mencionado, el SBA-15 tiene tanto mesoporos como microporos y de acuerdo con la isoterma de adsorción del coprocesado ibuprofeno-SBA-15 (ver **Fig. 31**) el espacio microporoso se encontró vacío. Entre mayor es el tamaño de los poros, estos se llenan con mayor facilidad, de forma contraria, los microporos se llenan con menor facilidad por efecto estérico [95, 121]. Por lo que, durante el proceso de compresión el espacio vacío puede liberar el aire disponible dentro y provocar el decapado. Por su parte, la hidroxipropilcelulosa, por sus propiedades aglutinantes, favoreció la formación de puntos de unión o relleno durante el proceso de deformación del SBA-15 microesférico para formar tabletas, corrigiendo los problemas de decapado [121].



### 11.3.5. Caracterización micrométrica de las tabletas

Las tabletas elaboradas (**Fig. 29**) presentaron apariencia circular convexa, de color blanco con aspecto brillante. Las tabletas comerciales de MOTRIN®, Pfizer (medicamento de referencia), presentaron una forma circular convexa, de color blanco brillante y con grabado. Las tabletas elaboradas con el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 también presentaron forma circular convexa, de color blanco brillante.



**Fig. 30** Tabletillas de ibuprofeno de 400 mg, de derecha a izquierda: tableta de MOTRIN®, tableta elaborada con el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico. A) Vista central de las tabletas en donde se aprecia el diámetro. B) Vista frontal de las tabletas dónde se aprecia la altura.

La descripción micrométrica (**Tabla 19**) de las tabletas elaboradas con el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 y las tabletas MOTRIN® tuvo diferencias en el diámetro, la altura. Las tabletas del coprocesado ibuprofeno-SBA-15 tuvieron mayores dimensiones que las tabletas de MOTRIN®. Las tabletas elaboradas con el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 presentaron relajación elástica, debido a que el diámetro incrementó 0.4 mm con respecto al diámetro de los punzones (13 mm). De



igual forma, el peso fue mayor en las tabletas del coprocesado ibuprofeno-SBA-15. Cabe señalar que ambas formulaciones presentan dimensiones de diámetro, altura y peso aceptables para la administración de tabletas por vía oral [4].

**Tabla 19.** Dimensiones de las tabletas de ibuprofeno de 400 mg (dosis) elaboradas con el coprocesado Ibuprofeno-SBA-15 microesférico y las tabletas comerciales MOTRIN®

Parámetro	Ibuprofeno-SBA-15	Motrin
Diámetro	13.40 mm	12.85 mm
Altura	6.64 mm	4.91 mm
Peso	0.6234 g	0.5968 g
Presión de compactación <sup>a</sup>	1600 lb/in <sup>2</sup> (16 MPa)	Desconocido
Dureza	7.55 KgF (74 N)	12.88 KgF (126 N)

a) Valor obtenido en prensa hidráulica Carver™

\*Los valores corresponden al promedio de 6 tabletas

\*MOTRIN®, Pfizer medicamento de referencia de acuerdo con el “Listado Actualizado de Medicamentos de Referencia 2024/02” emitido por COFEPRIS [122].

Por otra parte, la dureza (resistencia a la fractura) derivada de la presión de compactación observó diferencia entre las dos formulaciones. Las tabletas elaboradas con el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 microesférico presentaron menor resistencia a la fractura en comparación con las tabletas de MOTRIN®, sin embargo, se desconoce la presión de compactación de estas tabletas, por lo que no es posible realizar un análisis más profundo.

Respecto a la utilización de sílices mesoporosas para la elaboración de tabletas, se ha reportado el uso de sílices mesoporosas comerciales como el Aeroperl® 300 Pharma que se empleó para preparar tabletas de 200 mg en punzones circulares planos de 8 mm. La presión de compactación fue de 150 MPa y la dureza obtenida



fue de 2 MPa [123]. Otras sílices mesoporosas comerciales como el Neusilin®US2 (aluminiosilicato) con morfología prismática y Syloid® XDP3150 con morfología de tazón. Se prepararon tabletas de 500 mg en punzones circulares planos de 13 mm de diámetro. Se reportó que las formas con tendencia esférica mostraron mejores características de compactación con respecto a la forma prismática cuando se empleó la misma presión de compactación (1 tonelada de presión). La sílice Neusilin®US2 presentó 13 N de dureza, mientras que la sílice Syloid® XDP3150 presentó 332 N de dureza [124].

#### **11.3.6. Control de calidad de las tabletas**

Las tabletas fabricadas cumplieron con los requisitos de calidad necesarios para tabletas sin recubrimiento de acuerdo con la FEUM (**Tabla 20**). Los parámetros de calidad como la friabilidad y la resistencia a la ruptura (pruebas mecánicas), tienen como principal objetivo garantizar la integridad de las tabletas durante los procesos de empaquetado, sin perder peso y de forma que, si las tabletas entran en el rango determinado, es posible asegurar que la pérdida de peso durante la manipulación de las tabletas no será significativa para obtener la dosis deseada [11].

Por otra parte, las pruebas de uniformidad de contenido (dosis), fueron realizadas mediante la variación de peso y valoración de contenido. Estas pruebas garantizan que las tabletas contienen una cantidad uniforme de principio activo suficiente para alcanzar el efecto terapéutico [9].



**Tabla 20.** Control de calidad de las tabletas con dosis de 400 mg de ibuprofeno

Prueba	Resultado	Criterio	Referencia
Friabilidad	0.03%	$\leq 1\%$	[85]
Resistencia a la ruptura	7.55 KgF	7.00 KgF	[4, 84]
Variación de peso	$0.6234 \pm 0.01\text{g}$	$\leq 15$	[83]
Valoración de contenido	$99.52 \pm 0.76 \%$	98-105%	[83]
Disgregación <sup>a</sup>	11.2 min	15 min	[9, 52, 123]

a) El análisis se realizó a 6 tabletas

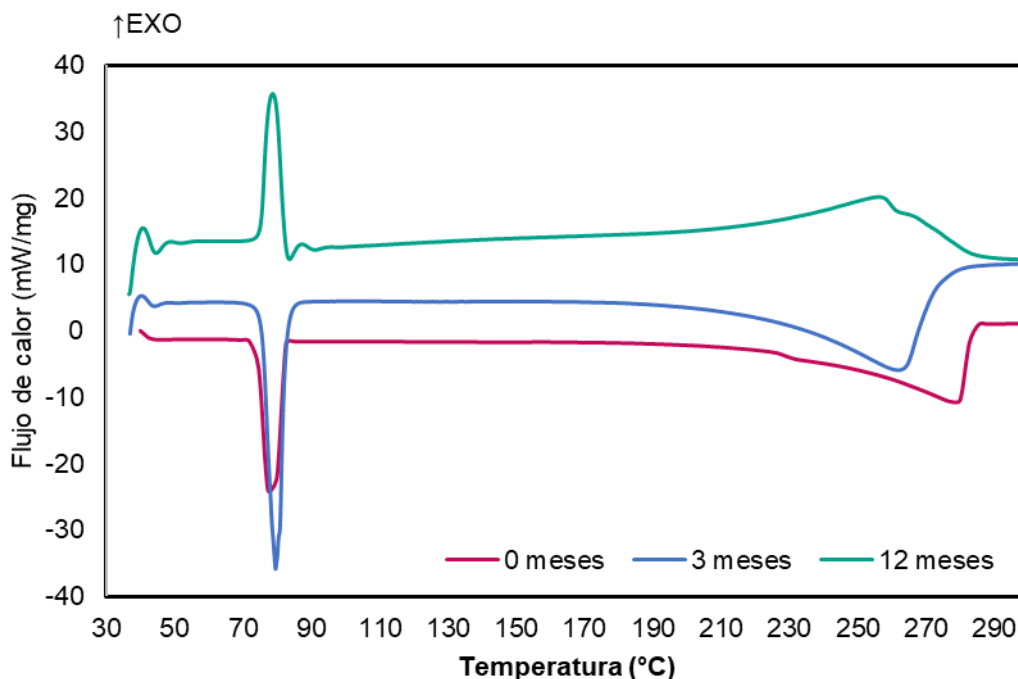
Por otra parte, la prueba de disgregación que cuantifica el tiempo necesario para que las tabletas se disgreguen en gránulos indica la facilidad para que la tableta inicie el proceso de liberación y disolución. Sin embargo, esta prueba ha caído en desuso; la presencia de súperdisgregantes facilita la rápida disgregación [7]. Por otra parte, el proceso de disgregación no garantiza la disolución del principio activo, siendo así un análisis poco valioso para comprobar la calidad de las tabletas. Adicionalmente, existe en el mercado una gran cantidad de formas que no se disgregan, por lo que, aunque no se considera una prueba de calidad requisitoria, constituye una prueba valiosa durante el desarrollo de formulaciones farmacéuticas [7]. Las sílices mesoporosas como el SBA-15 se caracterizan por incrementar la dureza de los comprimidos, es decir, requieren baja presión de compactación para la obtener valores de dureza muy altos, por lo tanto, una formulación basada en SBA-15 requiere de la prueba de desintegración [52, 123, 124].



### 11.3.7. Estabilidad del activo

La estabilidad del ibuprofeno en el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 determinada por calorimetría diferencial de barrido (**Fig. 30**). El análisis calorimétrico al coprocesado ibuprofeno-SBA-15 pasados 3 meses presentó cambios con respecto al patrón calorimétrico tomado a los 0 meses. A los 3 meses se observó un ligero incremento en el punto de fusión a 79.5 °C y un evento endotérmico más agudo. Sin embargo, el cambio más notable se observó a los 12 meses en donde se aprecian tres eventos exotérmicos a 41 °C, 79 °C, 89 °C. La presencia de eventos exotérmicos en este análisis indica la cristalización del ibuprofeno. Los nanocristales de fármaco son propensos a la nucleación y cristalización, en este caso, los nanocristales de ibuprofeno observados en la superficie del material al no tener un portador nuclearon hasta formar cristales. Este fenómeno es uno de los principales retos del uso de las dispersiones sólidas y ha sido ampliamente reportado [59, 65, 67]. Sin embargo, al comparar el termograma inicial (0 meses) con el obtenido después de 12 meses, el ibuprofeno cristalizó completamente. El evento térmico a 40 °C es indicativo de la nucleación y crecimiento de cristales de ibuprofeno, específicamente del enantiómero (S-) [88], por otra parte, el evento térmico más evidente muestra punto de fusión de 79°C que corresponde al ibuprofeno (R-) del coprocesado ibuprofeno-SBA-15 [88], mientras que el evento térmico a 90 °C se atribuye a la pérdida de agua.





**Fig. 31** Análisis por DSC de la estabilidad del ibuprofeno.

Otros estudios han reportado la inclusión de fármacos como el ibuprofeno dentro de las sílices mesoporosas para evitar el proceso de nucleación. El SBA-15 se ha empleado con diferentes tamaños de poro para alojar ibuprofeno, mostrando la capacidad para mantenerse estable en periodos de 1 año y en proporción 50:50 %p/p [21]. También se ha reportado la inclusión de ibuprofeno en SBA-15 con poros pequeños, 5 nm y >20 nm, donde se observó que en los poros pequeños favorecían el estado amorfo del ibuprofeno, mientras que en los poros grandes se observó la formación de nanocristales, mostrando estabilidad en el tiempo [101].



## **11.4. Evaluación de la capacidad de carga y de disolución de ibuprofeno en el SBA-15 microesférico a partir de las tabletas elaboradas**

### **11.4.1. Evaluación de la capacidad de carga del sistema portador**

#### *11.4.1.1. Espectroscopia UV-visible*

El contenido de ibuprofeno en las microesferas de SBA-15 fue determinado mediante espectroscopia UV-visible, después de ser coprocesadas con ibuprofeno mediante la técnica de spray drying para formar el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 fue de 5.5:1 correspondientes a ibuprofeno y microesferas de SBA-15, respectivamente. Es decir, en 1000 mg del coprocesado ibuprofeno-SBA-15, se cuantificaron 845.6 mg de ibuprofeno, por lo tanto, sólo 154 mg corresponden a las microesferas de SBA-15. Sin embargo, no fue posible separar el ibuprofeno contenido dentro de los poros del SBA-15 microesférico del ibuprofeno en la superficie de las esferas, por lo que hasta este punto el ibuprofeno cuantificado corresponde al ibuprofeno contenido en la mezcla.

La capacidad de carga del SBA-15 depende tanto de los factores fisicoquímicos del material como del método de carga empleado [55]. Los factores fisicoquímicos implicados en la capacidad de carga del SBA-15 son la morfología de la partícula, el tamaño del poro y el área superficial [53]. La morfología del SBA-15 determina la proporción de la superficie interfacial entre el fármaco y el acarreador con los fluidos corporales y puede afectar la cinética de liberación, mientras que, el diámetro del poro determina la tasa de liberación y el área superficial afecta la tasa de liberación ya que determina la fuerza de unión con el fármaco [53].



Por otra parte, empleando métodos de carga sin disolventes orgánicos, la concentración de fármaco es influenciada por la proporción entre el fármaco y la sílice y en función de la temperatura alcanzada puede ocurrir migración hacia los microporos del material [55]. Sin embargo, empleando disolventes orgánicos y disolventes orgánicos volátiles, el llenado de los poros ocurre mediante capilaridad y se obtienen mejores cargas de fármacos, sin embargo la migración hacia las microporosidades es más alta y las trazas de los disolventes deben quedar dentro de los límites aceptables [55].

El uso de SBA-15 con morfología “varilla recta” de 20 a 40  $\mu\text{m}$  de longitud, para la carga de naproxeno, mediante el método de impregnación con etanol en proporción 1:1, reportó una carga máxima del 41.43%. Mientras que, empleando las mismas condiciones, microesferas de MCM-41, una sílice mesoporosa similar al SBA-15, obtuvieron una carga del 21.54%. Sin embargo, la velocidad de disolución fue considerablemente incrementada en las esferas de MCM-41 con respecto al SBA-15 “varilla recta” [53].

Comparando un método de carga similar, el SBA-15 con morfología de tazón de aproximadamente 500 nm de diámetro fue cargado con fenobifrato mediante el método de secado por aspersión empleando etanol como disolvente. El porcentaje de carga reportado fue del 50% [100]. Asimismo, empleando el método de secado por aspersión y SBA-15 prismático de aproximadamente 500 nm fue cargado con ibuprofeno empleando etanol como disolvente. El método reportó 50% de carga de ibuprofeno en la sílice [101]. Estos resultados fueron corroborados mediante isothermas de adsorción y desorción de nitrógeno, se comparó el área superficial,



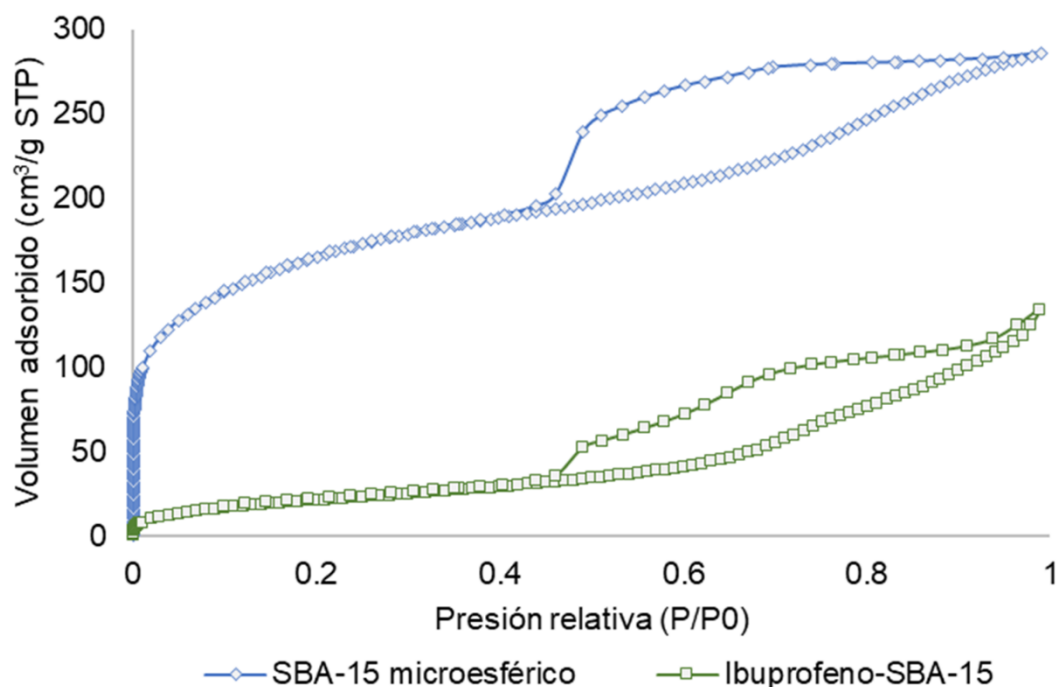
volumen del poro, tamaño del poro entre las microesferas de SBA-15 y el coprocesado ibuprofeno-SBA-15.

#### *11.4.1.2. Isotermas de adsorción y desorción de N<sub>2</sub>*

El análisis de adsorción y desorción de nitrógeno, realizado al coprocesado Ibuprofeno-SBA-15 microesférico confirmó la inclusión del ibuprofeno en el portador (SBA-15 microesférico) (**Fig. 31**). Mediante este análisis también fue posible comparar la diferencia entre el volumen de llenado (condensación) del SBA-15 microesférico cuando se encuentra vacío con respecto al material lleno. En el SBA-15 microesférico vacío, el volumen de llenado inicial es de 170 cm<sup>3</sup>/g STP y la condensación del N<sub>2</sub> se observa a 285 cm<sup>3</sup>/g STP. En tanto que en el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 el volumen de llenado inicial es de 25 cm<sup>3</sup>/g STP y alcanza el punto de condensación a 100 cm<sup>3</sup>/g STP. Estos resultados muestran que los mesoporos del material tienen poco espacio disponible después de incluir el ibuprofeno.

La diferencia en el volumen adsorbido de nitrógeno entre el material vacío y el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 muestra que la mayor parte de los poros fueron llenados por el ibuprofeno. En el SBA-15 microesférico el volumen adsorbido de nitrógeno hasta llenar los poros, sin llegar al proceso de condensación, fue 285 cm<sup>3</sup>/g STP. Mientras que, el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 adsorbió sólo 134 cm<sup>3</sup>/g STP de nitrógeno. Esta disminución indica que los poros del SBA-15 microesférico en el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 tienen un llenado del 53%.





**Fig. 32** Isotherma de adsorción-desorción de N<sub>2</sub>. Comparación entre la isoterma del SBA-15 microesférico (portador) antes de incluir el ibuprofeno y después de incluir el ibuprofeno para formar el coprocesado Ibuprofeno-SBA-15 microesférico.

Asimismo, al comparar los parámetros dimensionales del SBA-15 microesférico después de formar el coprocesado Ibuprofeno-SBA-15 microesférico (**Tabla 21**) estos disminuyeron con respecto a su estado inicial. La disminución de los parámetros en orden decreciente se observó como diámetro del poro < volumen del poro < área superficial. De acuerdo con la bibliografía, la disminución de estos parámetros es indicativa de la inclusión del fármaco en los poros del material [53, 100, 101].



**Tabla 21.** Dimensiones del SBA-15 microesférico antes y después de formar el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 mediante secado por aspersión

Muestra	SBA-15 microesférico	Ibuprofeno-SBA-15
Diámetro del poro	8.7 nm	7 nm
Volumen del poro <sup>a</sup>	0.7 cm <sup>3</sup> /g	0.3 cm <sup>3</sup> /g
Área superficial <sup>b</sup>	1070 m <sup>2</sup> /g	34.6 m <sup>2</sup> /g

*a: calculada a partir de teoría de distribución de Barret-Joyner-Halenda (BJH)*

*b: calculada a partir de la teoría BET,  $R^2 \geq 0.985$*

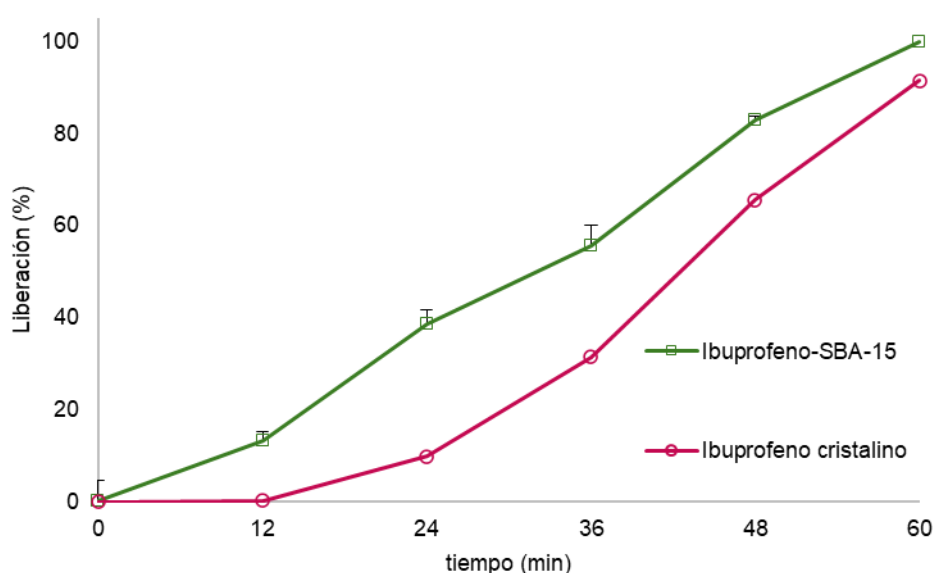
De esta forma, los poros mostraron un llenado incompleto, ya sea como consecuencia del impedimento estérico o por la formación de microporosidades en el material. La existencia de microporosidades (< 2 nm de diámetro) en el material, un efecto poco deseado y no evitable en la síntesis del SBA-15 [125]. Las microporosidades en el SBA-15 son causadas por el acomodo tubular del surfactante por una parte y la adsorción de la sílice de forma poco ordenada favorece la formación de estas estructuras [95, 125]. El llenado de los microporos en el SBA-15 se ha observado principalmente cuando se emplean procesos en los que se usan altas temperaturas como la extrusión y presión como el uso de fluidos supercríticos [112].

#### **11.4.2. Perfil de liberación para tabletas de ibuprofeno**

Las tabletas elaboradas con el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 de forma biconvexa, de 13 mm de diámetro, con dureza de ~7.5 KgF, peso de  $681.4 \pm 1.45$  mg, que contenían la dosis de 400 mg de ibuprofeno se utilizaron para realizar esta prueba.



El perfil de liberación del ibuprofeno contenido en el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 (**Fig. 34**) indicó que las tabletas analizadas cumplieron con el criterio de disolución para tabletas de ibuprofeno de liberación inmediata Q=80%. El coprocesado ibuprofeno-SBA-15 mostró disolución del 99.83% del ibuprofeno en 60 minutos, de forma que cumplió con el criterio establecido. Las tabletas elaboradas con el ibuprofeno cristalino mostraron menor disolución alcanzando el 91.50% del ibuprofeno disuelto en 60 minutos.



**Fig. 33** Perfil de liberación de las tabletas elaboradas con el coprocesado Ibuprofeno-SBA-15 microesférico ( $\bar{x} = 6 \pm \%CV$ )

#### 11.4.3. Modelado del perfil de liberación

Este perfil fue modelado con la finalidad de predecir el comportamiento de la liberación del ibuprofeno desde el SBA-15. Los modelos matemáticos analizados se enfocaron en incluir modelos que contemplaran las principales características fisicoquímicas del coprocesado ibuprofeno-SBA-15, como la presencia de una



matriz porosa, debido a la naturaleza mesoporosa del SBA-15 microesférico. Así como modelos que se ajusten a fármacos poco solubles, debido a la baja solubilidad del ibuprofeno, y finalmente, modelos que definan la liberación de sistemas matriciales, puesto que el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 se considera matricial (**Tabla 22**).

**Tabla 22.** Modelos matemáticos para el perfil de liberación

Modelo	Ecuación	Ibuprofeno-SBA-15			Ibuprofeno cristalino		
		Ajuste (R <sup>2</sup> )	AIC <sup>a</sup>	MSC <sup>b</sup>	Ajuste (R <sup>2</sup> )	AIC <sup>a</sup>	MSC <sup>b</sup>
Korsmeyer-Peppas	$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n$	0.9849	23.26	3.82	0.9740	28.4320	3.4692
Orden cero	$f_t = K_0 t$	0.9809	24.2459	3.6285	0.9947	16.4817	1.0792
Primer orden	$Q_t = Q_0 e^{-k_2 t}$	0.8238	35.6943	1.3388	0.9746	16.4726	1.0773

$n=6$

*a: AIC, Criterio de Akaike*

*b: MSC, Criterio de selección de modelo (Model selection criterion)*

El modelo de Korsmeyer-Peppas describe la liberación del fármaco en matrices poliméricas. Este modelo considera que la liberación del fármaco ocurre mediante un proceso de difusión que obedece el principio de Fick (la transferencia de soluto ocurre desde una región de mayor concentración hacia una región de menor concentración) o poseer un comportamiento anómalo. Donde  $M_t/M_\infty$  es la fracción de fármaco liberada en el tiempo  $t$ ,  $a$ , es una constante que caracteriza la geometría de la forma farmacéutica y  $n$  el exponente de liberación paramétrico (**Tabla 23**) que indica el mecanismo de liberación de fármaco [126, 127].



**Tabla 23.** Exponente de liberación paramétrico ( $n$ ) que indica el mecanismo de liberación del fármaco de acuerdo con el modelo de Korsmeyer-Peppas

Exponente de liberación ( $n$ )	Mecanismo de transporte del fármaco	Tasa de liberación en función del tiempo
0.5	Difusión de Fick	$t^{-0.5}$
$0.5 < n < 1.0$	Transporte anómalo	$t^{n-1}$
1.0	Transporte caso II	Orden cero
Mayor que 1.0	Transporte súper caso II	$t^{n-1}$

*Tomado de Costa et al. [128]*

El perfil de liberación de las tabletas elaboradas con el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 se ajustó ( $R^2$  0.9849) al modelo matemático de Korsmeyer-Peppas. El valor del exponente paramétrico  $n$  para el ibuprofeno contenido en el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 fue  $n=1$  (**Tabla 24**).

**Tabla 24.** Exponente de liberación del ibuprofeno contenido en las tabletas elaboradas con el coprocesado ibuprofeno-SBA-15

Exponente de liberación ( $n$ )	Mecanismo de transporte del fármaco	Tasa de liberación en función del tiempo
1.0	Transporte caso II	Orden cero

*El valor de  $n$  fue calculado a partir de los valores promedio de disolución al analizar 6 tabletas*

De acuerdo con el modelo de Korsmeyer-Peppas el ibuprofeno fue liberado del SBA-15 microesférico mediante difusión, siguiendo un “Transporte caso II” en el cual la tasa de liberación en función del tiempo es de orden cero. En el caso de las



tabletas elaboradas con el ibuprofeno cristalino, tuvieron una liberación que se ajustó al orden cero, es decir, la liberación del ibuprofeno es independiente de la concentración [126].

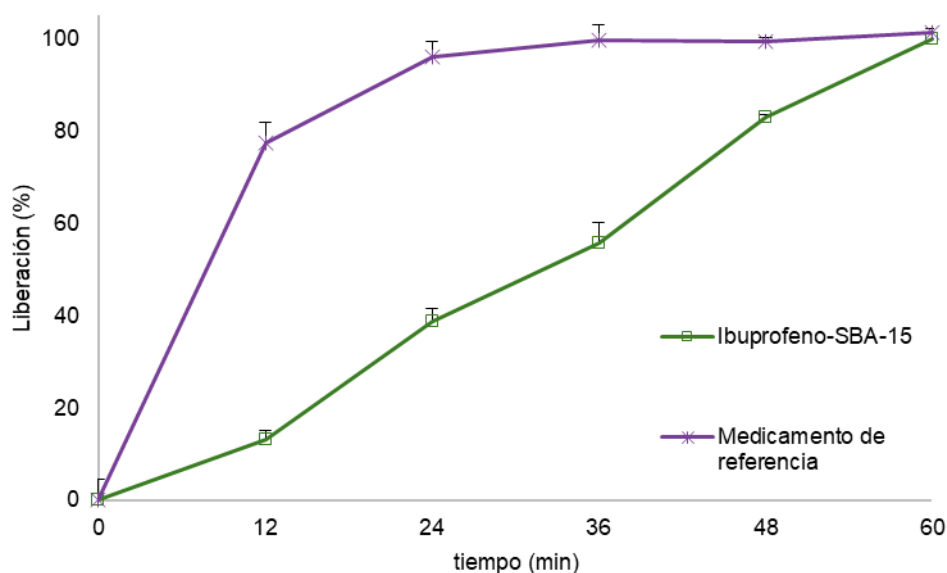
Por lo tanto, es posible deducir que la liberación del ibuprofeno desde la matriz porosa del SBA-15 microesférico se dio en función de la solubilidad del ibuprofeno en el medio de disolución (concentración independiente). La selección del modelo consideró el criterio de Akaike (23.26) que mide el grado de dispersión mostrada por los datos, donde un valor bajo indica un buen ajuste [129, 130] y el criterio de selección del modelo (3.82) que indica la bondad de ajuste de los datos, por lo tanto, a mayor valor, mayor ajuste [129, 130].

El modelo de liberación de orden cero describe la disolución del fármaco en sistemas matriciales con principios activos poco solubles. Este modelo se caracteriza por la proporcionalidad entre la cantidad de fármaco liberado por unidad de tiempo, por lo tanto, se considera el modelo ideal para la liberación de fármacos. Donde,  $Q_t$  representa la cantidad de fármaco disuelto al tiempo  $t$ ,  $Q_0$  es la cantidad de fármaco inicial y  $K_0$  es la constante de liberación de orden cero [126]. El modelo de primer orden, por su parte, también describe la liberación de fármacos en matrices porosas. El mecanismo de liberación de primer orden considera que la cantidad de fármaco liberado por la matriz porosa es proporcional a la cantidad de fármaco dentro de la matriz, por lo tanto, la cantidad de fármaco liberada disminuye por unidad de tiempo. Donde  $Q_t$  es el fármaco liberado al tiempo  $t$ ,  $Q_0$  es la cantidad inicial de fármaco y  $K_1$  es la constante de liberación de primer orden [126, 127].



#### 11.4.4. Determinación del factor de similitud ( $f_2$ )

El factor de similitud ( $f_2$ ) fue calculado en apego a la NOM-177-SSA1 que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, vigente. El análisis comparativo entre el medicamento de referencia (MOTRIN®, 400 mg) y las tabletas elaboradas con el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 (**Fig. 33**) mostró que los perfiles de liberación no son similares  $f_2 = 17.87 \pm 0.04$ , cuando la normativa establece que los perfiles se consideran similares si  $f_2 \geq 50$ .



**Fig. 34** Perfil de liberación comparativo entre las tabletas del coprocesado Ibuprofeno-SBA-15 microesférico y el medicamento de referencia ( $\bar{x} = 12 \pm \%CV$ )

La diferencia en la liberación del ibuprofeno fue notable; mientras que en el medicamento de referencia a los 36 minutos se encontró el 100% de fármaco disuelto, el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 presentó una liberación modulada alcanzando a los 36 minutos el 55% del ibuprofeno disuelto. Sin embargo, aunque no se consideró la existencia de similitud entre ambas formulaciones, el



coprocesado ibuprofeno-SBA-15 puede considerarse como una formulación de liberación constante (orden cero).

Por otra parte, el medicamento de referencia presentó el efecto de liberación descontrolada o abrupta ("burst release) observado a los 12 minutos. La liberación descontrolada o abrupta es caracterizada por una liberación descontrolada de una gran cantidad de fármaco en los primeros minutos [121]. En los sistemas matriciales de liberación inmediata, este puede ser un efecto deseado con la finalidad de garantizar la liberación del principio activo [121, 126]. Sin embargo, el uso de la liberación descontrolada o abrupta presenta desventajas importantes. Primero, al alcanzar altas concentraciones de fármaco en el plasma, se puede causar toxicidad local o sistémica. También, puede ocurrir el caso contrario y el fármaco puede perder la actividad farmacológica rápidamente (acortamiento de la vida media) [121, 126]. Finalmente, el acortamiento de la vida media requiere repetir la dosificación, lo que resulta en mayor consumo del fármaco y, por lo tanto, puede favorecer el desapego farmacéutico en el paciente [121].

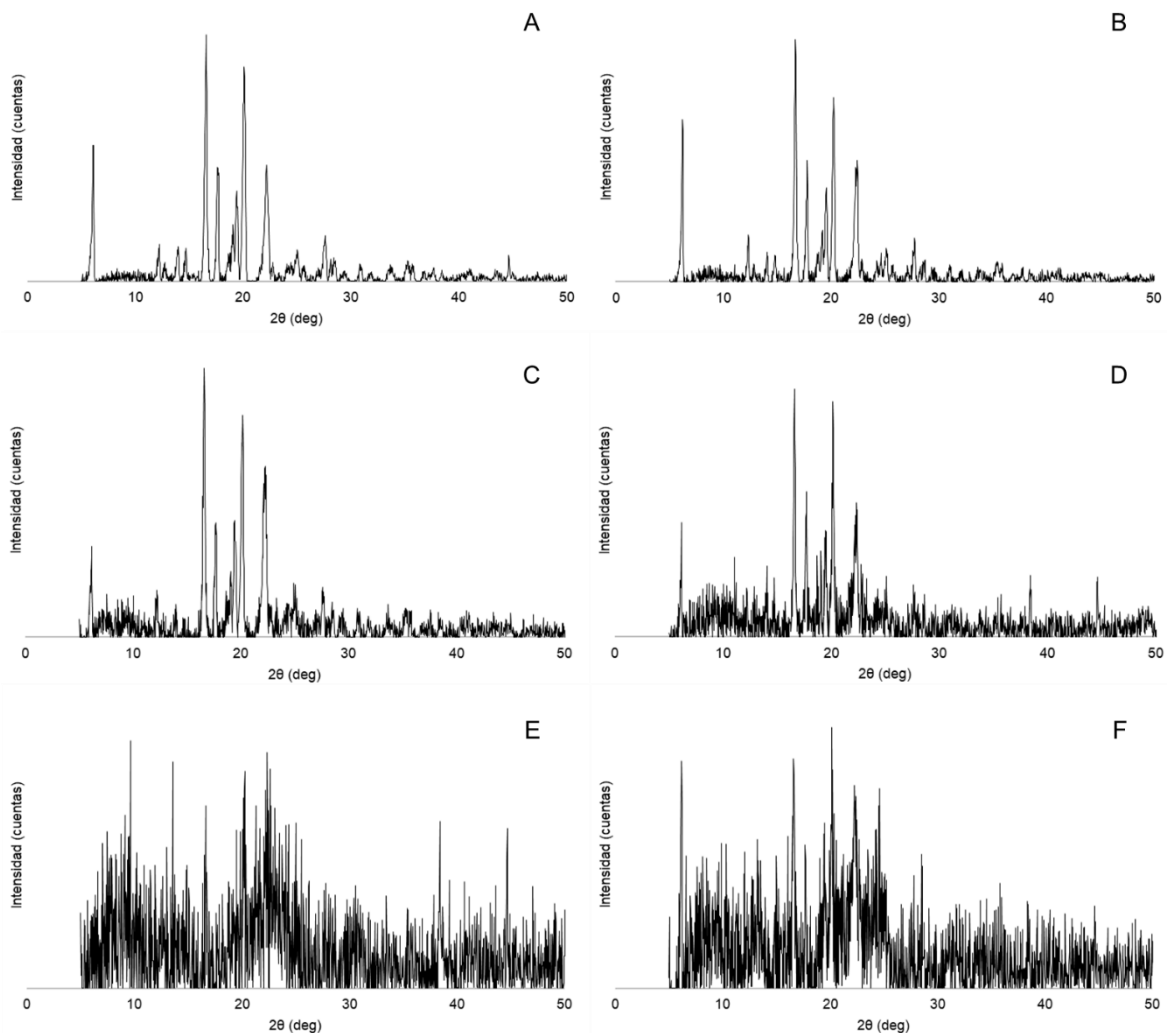
#### **11.4.5. Análisis de la fracción sólida del ibuprofeno en las microesferas de SBA-15**

Mediante la técnica de difracción de rayos-X obtenida de las tabletas elaboradas con el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 después de realizar el perfil de disolución fue posible determinar el estado del ibuprofeno presente en el portador: cristalino o amorfo después de liberar el ibuprofeno en el medio de disolución.



En el análisis inicial de la tableta (**Fig. 34 A**) se detecta principalmente el estado cristalino del ibuprofeno mientras que el estado amorfo se encuentra atenuado. Sin embargo, conforme la liberación continúa, el estado amorfo del ibuprofeno se vuelve más evidente entre los 12 min y 24 min (**Fig. 34 B-C**). Finalmente, entre los 48 min a 60 (**Fig. 34 D-F**) solo el estado amorfo del ibuprofeno se detectó en las tabletas. Estos resultados muestran que el ibuprofeno de la superficie, en estado cristalino, fue el primero en disolverse en el medio de disolución, mientras que el ibuprofeno contenido en los mesoporos del material en forma amorfa migró después hacia el medio de disolución siendo el último en disolverse.





**Fig. 35** Análisis XRD de las tabletas formuladas durante el periodo de liberación A) 0 minutos, B) 12 minutos, C) 24 minutos, D) 36 minutos, E) 48 minutos, D) 60 minutos

Este análisis se realizó mediante XRD debido a que esta es una técnica que identifica la estructura cristalina [107, 108]. En este contexto, fue necesario discernir entre la forma cristalina y la forma amorfa del ibuprofeno encontrada en el coprocesado ibuprofeno-SBA-15, por lo que el análisis fue adecuado.



## 12. CONCLUSIÓN

Las microesferas de SBA-15 se fabricaron siguiendo un método innovativo, en el cual primero se fabricaron microesferas de poliestireno como núcleo esférico. Luego este núcleo esférico fue cubierto (polimerizado) con la plantilla polimérica de Pluronic®123 y una fuente de sílice (ortosilicato de tetraetilo, TEOS), las cuales se eliminaron por el método convencional de calcinación, formando así, SBA-15 microesférico. La formación de SBA-15 fue confirmada por técnicas fisicoquímicas de difracción de rayos-X (XRD), isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno, así como micrografías electrónicas de barrido (MEB) y de transmisión de barrido (METB).

El uso del SBA-15 microesférico como portador de nanocristales de ibuprofeno fue realizado mediante secado por aspersión. Esta técnica de reducción de tamaño de partícula permitió que las gotas asperjadas se secaran rápidamente sobre la superficie de las microesferas formando nanocristales de ibuprofeno, mientras que en los mesoporos el ibuprofeno se incorporó por capilaridad. Mediante este método, el análisis isotérmico reveló que el llenado de los mesoporos fue del 53%, mientras que por espectroscopia UV visible el porcentaje de ibuprofeno en el coprocesado fue del 84.56%.

Por otra parte, la caracterización fisicoquímica del coprocesado indicó la formación de nanocristales de ibuprofeno, así como la obtención de ibuprofeno en estado amorfo en el portador de SBA-15 microesférico (XRD) y en consecuencia la disminución de la entalpía de fusión del ibuprofeno en el portador mesoporoso.



El coprocesado ibuprofeno-SBA-15 mostró mejoras en las características reológicas y fisicoquímicas del ibuprofeno. La evaluación reológica del coprocesado ibuprofeno-SBA-15 reveló parámetros considerados “muy buenos” a “excelentes” de acuerdo con la denominación farmacopeíca.

Este coprocesado de Ibuprofeno-SBA-15 microesférico demostró capacidad para la formación de comprimidos por compresión directa, empleando equipos piloto. Las tabletas elaboradas favorecieron la liberación del ibuprofeno siguiendo un modelo de Korsmeyer-Peppas, liberación difusional de orden cero (modelo de liberación ideal). La caracterización mediante el uso de XRD obtenida de las tabletas elaboradas con el coprocesado ibuprofeno-SBA-15, después de realizar el perfil de disolución, permitió discernir entre los estados físicos del ibuprofeno presentes en el coprocesado ibuprofeno-SBA-15 en cada tiempo de muestreo, de esta forma fue posible determinar que la forma amorfa fue la primera en disolverse, mientras que la forma cristalina del ibuprofeno se liberó al final; siendo la forma cristalina, la de menor disolución y, por lo tanto, la responsable de modular la liberación del ibuprofeno en el medio de disolución.

### **13. PERSPECTIVAS**

- Debido a la baja velocidad de disolución presentada por las microesferas del SBA-15 se propone:
  - Disminuir la proporción de fármaco con respecto al SBA-15 microesférico para evitar la nucleación del ibuprofeno.



- Emplear una sustancia estabilizante (tensoactivo) para evitar la nucleación de los nanocristales en la superficie.
  - Incrementar el tiempo de contacto entre el SBA-15 microesférico y el ibuprofeno para obtener un mayor llenado de los poros.
  - Emplear un proceso de precompresión para alcanzar una mayor dosis de ibuprofeno.
- Las sílices mesoporosas como el SBA-15 han sido poco estudiadas con respecto a los criterios de formulación, por lo que se propone la evaluación en sistemas novedosos, como los sistemas gastroretentivos.



## 15. REFERENCIAS

1. Irvine J, Afrose A, Islam N (2018) Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 44:173–183. <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1391838>
2. Maleki A, Kettiger H, Schoubben A, et al (2017) Mesoporous silica materials: from physico-chemical properties to enhanced dissolution of poorly water-soluble drugs. *Journal of Controlled Release* 262:329–347. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.07.047>
3. Diab R, Canilho N, Pavel IA, et al (2017) Silica-based systems for oral delivery of drugs, macromolecules and cells. *Advances in Colloid and Interface Science* 249:346–362. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.04.005>
4. Pérez P, Suñé-Negre JM, Miñarro M, et al (2006) A new expert systems (SeDeM Diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 64:351–359. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2006.06.008>
5. Maheshwari S, Singh A, Varshney AP, Sharma A (2024) Advancing oral drug delivery: The science of fast dissolving tablets (FDTs). *Intelligent Pharmacy* 2:580–587. <https://doi.org/10.1016/j.ipha.2024.01.011>
6. Zhou S, Yang T, Qian C, et al (2024) An update on solid-state form, crystal modification and transition issues related to tablet manufacturing. *Journal of Drug*



<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.106135>

7. Azarmi S, Roa W, Löbenberg R (2007) Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics* 328:12–21. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.10.001>

8. Qiu Y, Lee PI (2017) Chapter 19 - Rational Design of Oral Modified-Release Drug Delivery Systems. In: Qiu Y, Chen Y, Zhang GGZ, et al (eds) *Developing Solid Oral Dosage Forms (Second Edition)*. Academic Press, Boston, pp 519–554

9. Davies P (2009) Oral Solid Dosage Forms. In: *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd ed. CRC Press

10. Bozal-Palabiyik B, Uslu B, Ozkan Y, Ozkan SA (2018) In-Vitro Drug Dissolution Studies in Medicinal Compounds. *Current Medicinal Chemistry* 25:4020–4036. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180322145335>

11. Abrahamsson B, Ungell A-L (2009) Biopharmaceutical Support in Formulation Development. In: *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd ed. CRC Press

12. Patel A, Bell M, O'Connor C, et al (2013) Delivery of ibuprofen to the skin. *Int J Pharm* 457:9–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.09.019>



13. Göke K, Lorenz T, Repanas A, et al (2018) Novel strategies for the formulation and processing of poorly water-soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 126:40–56. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.05.008>
14. Sharma OP, Patel V, Mehta T (2016) Nanocrystal for ocular drug delivery: hope or hype. *Drug Deliv Transl Res* 6:399–413. <https://doi.org/10.1007/s13346-016-0292-0>
15. Nagarwal R, Kumar R, Dhanawat M, et al (2011) Nanocrystal Technology in the Delivery of Poorly Soluble Drugs: An Overview. *Current Drug Delivery* 8:398–406
16. Shegokar R, Müller RH (2010) Nanocrystals: Industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives. *International Journal of Pharmaceutics* 399:129–139. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.07.044>
17. Xia Y, Xiong Y, Lim B, Skrabalak SE (2009) Shape-Controlled Synthesis of Metal Nanocrystals: Simple Chemistry Meets Complex Physics? *Angewandte Chemie International Edition* 48:60–103. <https://doi.org/10.1002/anie.200802248>
18. Macedo L de O, Barbosa EJ, Löbenberg R, Bou-Chacra NA (2021) Anti-inflammatory drug nanocrystals: state of art and regulatory perspective. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 158:105654. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105654>



19. Li Z, Zhang Y, Feng N (2019) Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, classification, drug loading, pharmacokinetics, biocompatibility, and application in drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 108:219–237. <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1575806>
20. Ukmar T, Planinšek O (2010) Ordered mesoporous silicates as matrices for controlled release of drugs. *Acta Pharmaceutica* 60:373–385. <https://doi.org/10.2478/v10007-010-0037-4>
21. Shen SC, Ng WK, Chia L, et al (2011) Physical state and dissolution of ibuprofen formulated by co-spray drying with mesoporous silica: effect of pore and particle size. *International journal of pharmaceutics* 410:188–195
22. Chaudhari SP, Gupte A (2017) Mesoporous silica as a carrier for amorphous solid dispersion. *British Journal of Pharmaceutical Research* 16:1–19
23. Khalbas AH, Albayati TM, Saady NMC, et al (2024) Insights into drug loading techniques with mesoporous silica nanoparticles: Optimization of operating conditions and assessment of drug stability. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 96:105698. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.105698>
24. Pourshahrestani S, Kadri NA, Zeimaran E, Towler MR (2019) Well-ordered mesoporous silica and bioactive glasses: promise for improved hemostasis. *Biomaterials science* 7:31–50
25. Gong T, Li Y, Zhang H, et al (2020) Synthesis of SBA-15 assembled with silicon nanoparticles with different morphologies for oxygen sensing. *Microporous and Mesoporous Materials* 296:110001



26. Wang W, Wu C, Sun R, et al (2020) Simple and controllable preparation of SBA-15 microspheres by poly(vinyl alcohol)-assisted P123 templating system. *Microporous and Mesoporous Materials* 302:110211. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2020.110211>
27. Huo Q, Margolese DI, Ciesla U, et al (1994) Organization of Organic Molecules with Inorganic Molecular Species into Nanocomposite Biphasic Arrays. *Chem Mater* 6:1176–1191. <https://doi.org/10.1021/cm00044a016>
28. Yu C, Fan J, Tian B, Zhao D (2004) Morphology Development of Mesoporous Materials: a Colloidal Phase Separation Mechanism. *Chem Mater* 16:889–898. <https://doi.org/10.1021/cm035011g>
29. Benamor T, Michelin L, Lebeau B, Marichal C (2012) Flash induction calcination: A powerful tool for total template removal and fine tuning of the hydrophobic/hydrophilic balance in SBA-15 type silica mesoporous materials. *Microporous and Mesoporous Materials* 147:334–342. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2011.07.004>
30. Bai K, Hao J, Yang Y, Qian A (2020) The effect of hydrothermal temperature on the properties of SBA-15 materials. *Heliyon* 6:e04436
31. Jaime-Escalante B, Melgoza-Contreras LM, Leyva-Gómez G, Mendoza-Muñoz N (2021) Synthesis and drug loading improvements on mesoporous SBA-15 by spray drying. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 47:1895–1903. <https://doi.org/10.1080/03639045.2022.2075009>



32. Kruk M, Jaroniec M (2001) Gas Adsorption Characterization of Ordered Organic-Inorganic Nanocomposite Materials. *Chem Mater* 13:3169–3183. <https://doi.org/10.1021/cm0101069>
33. Thommes M, Kaneko K, Neimark AV, et al (2015) Physisorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry* 87:1051–1069. <https://doi.org/10.1515/pac-2014-1117>
34. Sing K (2001) The use of nitrogen adsorption for the characterisation of porous materials. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 187–188:3–9. [https://doi.org/10.1016/S0927-7757\(01\)00612-4](https://doi.org/10.1016/S0927-7757(01)00612-4)
35. Belbekhouche S, Poostforooshan J, Shaban M, et al (2020) Fabrication of large pore mesoporous silica microspheres by salt-assisted spray-drying method for enhanced antibacterial activity and pancreatic cancer treatment. *International journal of pharmaceutics* 590:119930
36. Shih C-C, Chien C-S, Kung J-C, et al (2013) Effect of surfactant concentration on characteristics of mesoporous bioactive glass prepared by evaporation induced self-assembly process. *Applied surface science* 264:105–110
37. Wu Z, Waldron K, Zhang X, et al (2019) Spray-drying water-based assembly of hierarchical and ordered mesoporous silica microparticles with enhanced pore accessibility for efficient bio-adsorption. *Journal of colloid and interface science* 556:529–540



38. May-Lozano M (2006) Breviario de estructura de los materiales, 1ra. Edicion. Universidad Autonoma Metropolitana Azcapotzalco, Ciudad de Mexico
39. Harris KDM (2012) Powder Diffraction Crystallography of Molecular Solids. In: Rissanen K (ed) Advanced X-Ray Crystallography. Springer, Berlin, Heidelberg, pp 133–177
40. Zhao D, Feng J, Huo Q, et al (1998) Triblock Copolymer Syntheses of Mesoporous Silica with Periodic 50 to 300 Angstrom Pores. Science 279:548–552. <https://doi.org/10.1126/science.279.5350.548>
41. Chen L, Wang YM, He M-Y (2011) Morphological control of mesoporous silica SBA-15 synthesized at low temperature without additives. Journal of Porous Materials 18:211–216
42. Zhuang K, Yan M, Qiu C, et al (2021) The effects of cyclic alcohols on particle morphology and pore diameter for the SBA-15. Microporous and Mesoporous Materials 311:110706
43. Waldron K, Wu Z, Wu WD, et al (2014) Formation of uniform large SBA-15 microspheres via spray drying. Journal of materials chemistry A 2:19500–19508
44. Wang B, Liu F, Xiang J, et al (2020) A critical review of spray-dried amorphous pharmaceuticals: synthesis, analysis and application. International journal of pharmaceutics 120165



45. Jaime-Escalante B, Rolón-Ávalos A, Melgoza-Contreras LM, et al (2024) A novel strategy to produce spherical SBA-15 by polymeric microspheres as a template for drug delivery. *J Porous Mater.* <https://doi.org/10.1007/s10934-024-01685-7>
46. Patra ChN, Priya R, Swain S, et al (2017) Pharmaceutical significance of Eudragit: A review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* 3:33–45. <https://doi.org/10.1016/j.fjps.2017.02.001>
47. Yusuf H, Rahmawati RA, Syamsur Rijal MA, Isadiartuti D (2021) Curcumin Micelles Entrapped in Eudragit S-100 Matrix: a Synergistic Strategy for Enhanced Oral Delivery. *Future Science OA* 7:FSO677. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2020-0131>
48. Hales D, Vlase L, Porav SA, et al (2017) A quality by design (QbD) study on enoxaparin sodium loaded polymeric microspheres for colon-specific delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 100:249–261. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.01.006>
49. D'Amico V, Arduino I, Vacca M, et al (2023) Colonic budesonide delivery by multistimuli alginate/Eudragit® FS 30D/inulin-based microspheres as a paediatric formulation. *Carbohydrate Polymers* 302:120422. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.120422>



50. Al Samri MT, Biradar AV, Alsuwaidi AR, et al (2012) In vitro biocompatibility of calcined mesoporous silica particles and fetal blood cells. *International journal of nanomedicine* 7:3111. <https://doi.org/10.2147/IJN.S32711>
51. Choi Y, Lee JE, Lee JH, et al (2015) A biodegradation study of SBA-15 microparticles in simulated body fluid and in vivo. *Langmuir* 31:6457–6462
52. Moritz M, Łaniecki M (2012) Application of SBA-15 mesoporous material as the carrier for drug formulation systems. Papaverine hydrochloride adsorption and release study. *Powder Technology* 230:106–111. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2012.06.061>
53. Guo Z, Liu X-M, Ma L, et al (2013) Effects of particle morphology, pore size and surface coating of mesoporous silica on naproxen dissolution rate enhancement. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 101:228–235
54. Bavnghøj CG, Knopp MM, Madsen CM, Löbmann K (2019) The role interplay between mesoporous silica pore volume and surface area and their effect on drug loading capacity. *International journal of pharmaceutics*: X 1:100008
55. Seljak KB, Kocbek P, Gašperlin M (2020) Mesoporous silica nanoparticles as delivery carriers: an overview of drug loading techniques. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 101906
56. Ruffel L, Soulié J, Coppel Y, et al (2020) Ibuprofen loading into mesoporous silica nanoparticles using co-spray drying: a multi-scale study. *Microporous and Mesoporous Materials* 291:109689



57. Ziaee A, Albadarin AB, Padrela L, et al (2019) Spray drying of pharmaceuticals and biopharmaceuticals: critical parameters and experimental process optimization approaches. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 127:300–318
58. Cal K, Sollohub K (2010) Spray drying technique. I: Hardware and process parameters. *Journal of pharmaceutical sciences* 99:575–586
59. Dohrn S, Rawal P, Luebbert C, et al (2021) Predicting process design spaces for spray drying amorphous solid dispersions. *International journal of pharmaceutics*: X 3:100072
60. Porfirio T, Galindo-Rosales FJ, Campo-Deaño L, et al (2021) Rheological characterization of polymeric solutions used in spray drying process. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 158:105650. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105650>
61. Jafari SM, Arpagaus C, Cerqueira MA, Samborska K (2021) Nano spray drying of food ingredients; materials, processing and applications. *Trends in Food Science & Technology*
62. Nandiyanto ABD, Ogi T, Wang W-N, et al (2019) Template-assisted spray-drying method for the fabrication of porous particles with tunable structures. *Advanced Powder Technology* 30:2908–2924
63. Kasim NA, Whitehouse M, Ramachandran C, et al (2004) Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. *Mol Pharmaceutics* 1:85–96. <https://doi.org/10.1021/mp034006h>



64. Teleki A, Nylander O, Bergström CAS (2020) Intrinsic Dissolution Rate Profiling of Poorly Water-Soluble Compounds in Biorelevant Dissolution Media. *Pharmaceutics* 12:493. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12060493>
65. Zolotov SA, Demina NB, Zolotova AS, et al (2021) Development of novel darunavir amorphous solid dispersions with mesoporous carriers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 159:105700
66. Han J, Tang M, Yang Y, et al (2023) Amorphous solid dispersions: Stability mechanism, design strategy and key production technique of hot melt extrusion. *International Journal of Pharmaceutics* 646:123490. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123490>
67. Vo CL-N, Park C, Lee B-J (2013) Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 85:799–813. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.09.007>
68. Mauludin R, Möschwitzer J, Müller RH (2012) Fast dissolving ibuprofen nanocrystalloaded solid dosage forms. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 4:543–549
69. Melzig S, Niedbalka D, Schilde C, Kwade A (2018) Spray drying of amorphous ibuprofen nanoparticles for the production of granules with enhanced drug release. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 536:133–141. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2017.07.028>



70. Kumar A, Kaur R, Kumar V, et al (2022) New insights into water-in-oil-in-water (W/O/W) double emulsions: Properties, fabrication, instability mechanism, and food applications. *Trends in Food Science & Technology* 128:22–37. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2022.07.016>
71. Iqbal M, Zafar N, Fessi H, Elaissari A (2015) Double emulsion solvent evaporation techniques used for drug encapsulation. *International Journal of Pharmaceutics* 496:173–190. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.10.057>
72. María Pineda-Reyes A, Delgado MH, Luz Zambrano-Zaragoza M de la, et al (2021) Implementation of the emulsification-diffusion method by solvent displacement for polystyrene nanoparticles prepared from recycled material. *RSC Advances* 11:2226–2234. <https://doi.org/10.1039/D0RA07749F>
73. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos MGA 0566. Microscopía óptica. In: Secretaría de Salud Pública (ed) *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)*, 13a Edición. Ciudad de México, pp 461–464
74. Poletto M, Júnior HLO, Zattera AJ (2014) Expanded Polystyrene: Thermo-Mechanical Recycling, Characterization and Application. *SYNTHESIS, CHARACTERISTICS AND APPLICATIONS* 53
75. Vodnik VV, Dzunuzovic ES, Dzunuzovic JV (2014) Synthesis and characterization of polystyrene based nanocomposites. *Polystyrene: Synthesis, Characteristics and Applications*, 1st ed; Lynwood, C, Ed 201–240



76. Costa JAS, Paranhos CM (2020) Mitigation of silica-rich wastes: An alternative to the synthesis eco-friendly silica-based mesoporous materials. *Microporous and Mesoporous Materials* 309:110570. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2020.110570>
77. Li L, Sun Y, Cao B, et al (2016) Preparation and performance of polyurethane/mesoporous silica composites for coated urea. *Materials & Design* 99:21–25
78. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos MGA 1031. Densidad aparente y densidad compactada de polvos. In: Secretaría de Salud Pública (ed) *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 13a Edición. Ciudad de Mexico, pp 544–547
79. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos MGA 1061. Velocidad de flujo y ángulo de reposo, determinación de. In: Secretaría de Salud Pública (ed) *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 13a Edición. Ciudad de Mexico, pp 548–549
80. Sun C, Grant DJW (2001) Influence of Elastic Deformation of Particles on Heckel Analysis. *Pharmaceutical Development and Technology* 6:193–200. <https://doi.org/10.1081/PDT-100000738>
81. Nordström J, Klevan I, Alderborn G (2009) A Particle Rearrangement Index Based on the Kawakita Powder Compression Equation. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 98:1053–1063. <https://doi.org/10.1002/jps.21488>



82. Wünsch I, Finke JH, John E, et al (2019) A Mathematical Approach to Consider Solid Compressibility in the Compression of Pharmaceutical Powders. *Pharmaceutics* 11:121. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030121>
83. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos MGA 0299. Uniformidad de dosis. In: Secretaría de Salud Pública (ed) *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)*, 13a Edición. Ciudad de México, pp 2559–2560
84. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos MGA 1051. Resistencia a la ruptura (dureza). In: Secretaría de Salud Pública (ed) *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 13a Edición. Ciudad de Mexico, pp 547–548
85. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos MGA 1041. Friabilidad. In: Secretaría de Salud Pública (ed) *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 13a Edición. Ciudad de Mexico, p 547
86. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos MGA 0291. Disolución. In: Secretaría de Salud Pública (ed) *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)*, 13a Edición. Ciudad de México, pp 2559–2560
87. Garti N, Bisperink C (1998) Double emulsions: Progress and applications. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 3:657–667. [https://doi.org/10.1016/S1359-0294\(98\)80096-4](https://doi.org/10.1016/S1359-0294(98)80096-4)



88. Gorsd MN, Pizzio LR, Blanco MN (2015) Synthesis and Characterization of Hollow Silica Spheres. *Procedia Materials Science* 8:567–576. <https://doi.org/10.1016/j.mspro.2015.04.110>
89. Martin JW (2006) 1 - Structure of engineering materials. In: Martin JW (ed) *Materials for Engineering* (Third Edition). Woodhead Publishing, pp 3–35
90. Blas H, Save M, Pasetto P, et al (2008) Elaboration of Monodisperse Spherical Hollow Particles with Ordered Mesoporous Silica Shells via Dual Latex/Surfactant Templating: Radial Orientation of Mesopore Channels. *Langmuir* 24:13132–13137. <https://doi.org/10.1021/la801897k>
91. She X, Chen L, Velleman L, et al (2015) Fabrication of high specificity hollow mesoporous silica nanoparticles assisted by Eudragit for targeted drug delivery. *Journal of Colloid and Interface Science* 445:151–160. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2014.12.053>
92. Wang J, Liu Q (2008) A simple method to directly synthesize Al-SBA-15 mesoporous materials with different Al contents. *Solid state communications* 148:529–533
93. Jumaeri, Mahatmanti FW, Rahayu EF, et al (2021) Recovery of high purity sodium chloride from seawater bittern by precipitation-evaporation method. *J Phys: Conf Ser* 1918:032023. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1918/3/032023>



94. Zholobenko VL, Khodakov AY, Imp  rator-Clerc M, et al (2008) Initial stages of SBA-15 synthesis: an overview. *Advances in Colloid and Interface Science* 142:67–74. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2008.05.003>
95. Hiraide S, Yamada M, Kataoka S, et al (2019) Time evolution of the framework structure of SBA-15 during the aging process. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 583:123807
96. He Z, Alexandridis P (2017) Micellization Thermodynamics of Pluronic P123 (EO20PO70EO20) Amphiphilic Block Copolymer in Aqueous Ethylammonium Nitrate (EAN) Solutions. *Polymers (Basel)* 10:32. <https://doi.org/10.3390/polym10010032>
97. Nik AB, Zare H, Razavi S, et al (2020) Smart drug delivery: capping strategies for mesoporous silica nanoparticles. *Microporous and Mesoporous Materials* 299:110115
98. Wang S (2009) Ordered mesoporous materials for drug delivery. *Microporous and Mesoporous Materials* 117:1–9
99. Burande AS, Dhakare SP, Dondulkar AO, et al (2024) A review on the role of co-processed excipients in tablet formulations. *Hybrid Advances* 7:100299. <https://doi.org/10.1016/j.hybadv.2024.100299>
100. Hong S, Shen S, Tan DCT, et al (2016) High drug load, stable, manufacturable and bioavailable fenofibrate formulations in mesoporous silica: a comparison of spray drying versus solvent impregnation methods. *Drug delivery* 23:316–327



101. Shen SC, Ng WK, Chia L, et al (2010) Stabilized amorphous state of ibuprofen by co-spray drying with mesoporous SBA-15 to enhance dissolution properties. *Journal of pharmaceutical sciences* 99:1997–2007
102. Hooper D, Clarke FC, Docherty R, et al (2017) Effects of crystal habit on the sticking propensity of ibuprofen—A case study. *International Journal of Pharmaceutics* 531:266–275. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.08.091>
103. Stojanovska Pecova M, Geskovski N, Petrushevski G, Makreski P (2021) A Novel Method for Rapid Particle Size Analysis of Ibuprofen Using Near-infrared Spectroscopy. *AAPS PharmSciTech* 22:268. <https://doi.org/10.1208/s12249-021-02156-x>
104. Dudognon E, Danède F, Descamps M, Correia NT (2008) Evidence for a New Crystalline Phase of Racemic Ibuprofen. *Pharm Res* 25:2853–2858. <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9655-7>
105. Chaiya P, Chinpaisal C, Limmatvapirat S, Phaechamud T (2021) Alteration of crystallinity and thermal properties from incompatibility between ibuprofen and boundary lubricants. *Materials Today: Proceedings* 47:3500–3508. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.03.508>
106. Chen JPJ, Millane RP (2013) Diffraction by nanocrystals. *JOSAA*, Vol 30, Issue 12, pp 2627-2634. <https://doi.org/10.1364/JOSAA.30.002627>



107. Pinna N (2005) X-Ray Diffraction from Nanocrystals. In: Stribeck N, Smarsly B (eds) *Scattering Methods and the Properties of Polymer Materials*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp 29–32
108. Mudalige T, Qu H, Van Haute D, et al (2019) Chapter 11 - Characterization of Nanomaterials: Tools and Challenges. In: López Rubio A, Fabra Rovira MJ, Martínez Sanz M, Gómez-Mascaraque LG (eds) *Nanomaterials for Food Applications*. Elsevier, pp 313–353
109. Urbina-Villalba G, Toro-Mendoza J, Lozsán A, García-Sucre M (2004) Chapter 17 - Brownian dynamics simulations of emulsion stability. In: Petsev DN (ed) *Interface Science and Technology*. Elsevier, pp 677–719
110. Li Q, Zhou Y (2023) Brief History, Preparation Method, and Biological Application of Mesoporous Silica Molecular Sieves: A Narrative Review. *Molecules* 28:2013. <https://doi.org/10.3390/molecules28052013>
111. Carnicer V, Cañas E, Orts MJ, Sánchez E (2021) Feasibility of incorporating silica aerogel in atmospheric plasma spraying coatings. *Ceramics International* 47:26157–26167. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.06.023>
112. Reiser S, Türk M (2019) Influence of temperature and high-pressure on the adsorption behavior of scCO<sub>2</sub> on MCM-41 and SBA-15. *The Journal of Supercritical Fluids* 144:122–133
113. Almási M, Beňová E, Zeleňák V, et al (2020) Cytotoxicity study and influence of SBA-15 surface polarity and pH on adsorption and release properties of



anticancer agent pemetrexed. *Materials Science and Engineering: C* 109:110552.

<https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110552>

114. Yap SF, Adams MJ, Seville JPK, Zhang Z (2008) Single and bulk compression of pharmaceutical excipients: Evaluation of mechanical properties. *Powder Technology* 185:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2007.09.005>

115. Nordström J, Klevan I, Alderborn G (2012) A protocol for the classification of powder compression characteristics. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 80:209–216. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.09.006>

116. Picker-Freyer KM, Dürig T (2007) Physical mechanical and tablet formation properties of hydroxypropylcellulose: In pure form and in mixtures. *AAPS PharmSciTech* 8:92. <https://doi.org/10.1208/pt0804092>

117. Saripella KK, Mallipeddi R, Neau SH (2014) Crospovidone interactions with water. II. Dynamic vapor sorption analysis of the effect of Polyplasdone particle size on its uptake and distribution of water. *International Journal of Pharmaceutics* 475:174–180. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.08.040>

118. Barabas ES, Adeyeye CM (1996) Crospovidone. In: Brittain HG (ed) *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*. Academic Press, pp 87–163

119. Sheskey PJ, Cook WG, Cable CG (2017) Crospovidone. In: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 8th Edition. Pharmaceutical Press, London, p 270



120. Tajiri S, Kanamaru T, Makoto K, et al (2010) Dosage form design and in vitro/in vivo evaluation of cevimeline extended-release tablet formulations. *International Journal of Pharmaceutics* 383:99–105. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.09.007>
121. Huang X, Brazel CS (2001) On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. *Journal of Controlled Release* 73:121–136. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(01\)00248-6](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00248-6)
122. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) Documentos Informativos de Medicamentos. In: [gob.mx](http://www.gob.mx). <http://www.gob.mx/cofepris/documentos/documentos-informativos-de-medicamentos>. Accessed 20 Mar 2025
123. Sun W-J, Aburub A, Sun CC (2018) A mesoporous silica based platform to enable tablet formulations of low dose drugs by direct compression. *International Journal of Pharmaceutics* 539:184–189. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.01.049>
124. Mura P, Valleri M, Fabianelli E, et al (2019) Characterization and evaluation of different mesoporous silica kinds as carriers for the development of effective oral dosage forms of glibenclamide. *International Journal of Pharmaceutics* 563:43–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.03.049>
125. Impéror-Clerc M, Davidson P, Davidson A (2000) Existence of a Microporous Corona around the Mesopores of Silica-Based SBA-15 Materials Templated by



Triblock Copolymers. J Am Chem Soc 122:11925–11933.

<https://doi.org/10.1021/ja002245h>

126. Yoo J, Won Y-Y (2020) Phenomenology of the Initial Burst Release of Drugs from PLGA Microparticles. ACS Biomater Sci Eng 6:6053–6062.

<https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.0c01228>

127. Cascone S (2017) Modeling and comparison of release profiles: Effect of the dissolution method. European Journal of Pharmaceutical Sciences 106:352–361.

<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.06.021>

128. Costa P, Sousa Lobo JM (2001) Modeling and comparison of dissolution profiles. European Journal of Pharmaceutical Sciences 13:123–133.

[https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(01\)00095-1](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00095-1)

129. Sclove SL (2021) Using Model Selection Criteria to Choose the Number of Principal Components. J Stat Theory Appl 20:450–461.

<https://doi.org/10.1007/s44199-021-00002-4>

130. Oke IA, Ismail A, Lukman S, et al (2016) An improved solution of first order kinetics for biochemical oxygen demand. Ife Journal of Science 18:739–752



## 16. ANEXOS

### 16.1. Determinación de la solubilidad de saturación del ibuprofeno en etanol

La solubilidad del ibuprofeno en etanol se determinó por agitación en un frasco hermético a 37°C empleando etanol GR (60%). Se midieron 50 mL de etanol y se agregaron cantidades conocidas de ibuprofeno hasta observar exceso de ibuprofeno en la solución. Esta solución se mantuvo en agitación durante 24 h. La solubilidad de saturación se determinó transcurrido este periodo.

La solubilidad de saturación del ibuprofeno determinada por peso se determinó en 0.2 g/mL empleando la siguiente relación:

$$C_s = (10 \text{ g}) / (50 \text{ mL}) = 0.2 \text{ g/mL}$$

Donde:

Cs: Concentración de saturación en g/mL

Pf: peso del fármaco en g

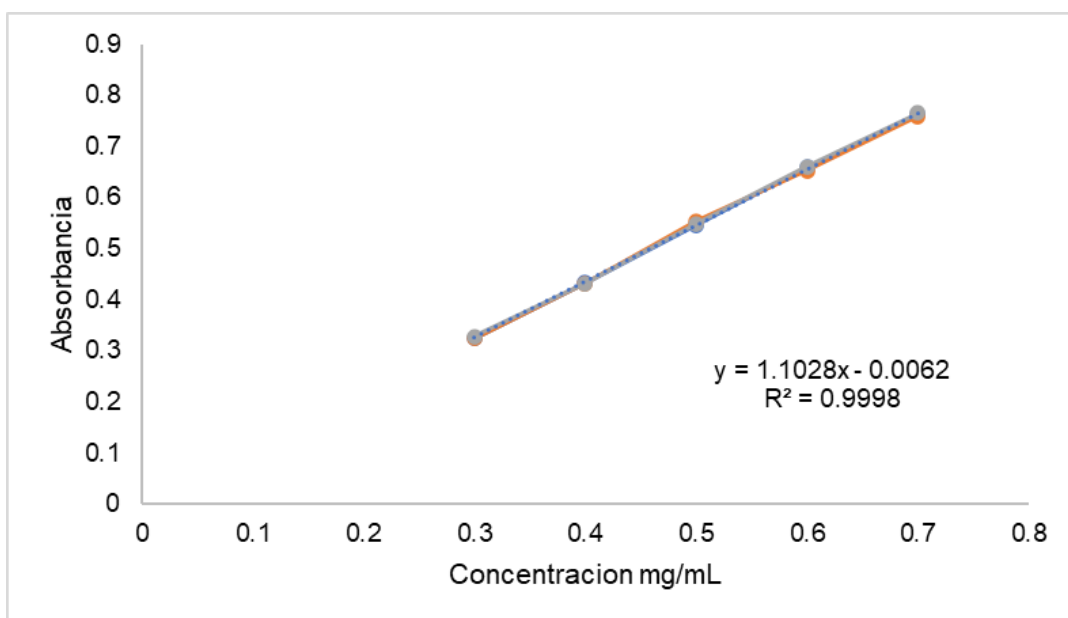
Vd: volumen del disolvente en mL



## 16.2. Curva de calibración de ibuprofeno en etanol

Se cuantifico la sustancia de referencia de ibuprofeno empleando etanol (GR) como disolvente. La cuantificación del ibuprofeno se realizó por UV-VIS a 264 nm.

La curva fue validada en los parámetros de linealidad, precisión del intermedia y exactitud. La linealidad del método se evaluó empleando 5 puntos de concentración por triplicado. Se calculo el coeficiente de regresión lineal ( $R^2 > 0.9850$ ). Mientras que la precisión del método se evaluó empleando dos analistas. Se evaluaron las concentraciones baja, media y alta, por triplicado y se calculó el coeficiente de variación entre las mediciones. Finalmente, la exactitud se evaluó realizando mediciones de las concentraciones baja, media y alta por triplicado en diferentes días y se reportó el coeficiente de variación.





**Fig. 36** Curva de calibración del ibuprofeno (sustancia de referencia) empleando etanol (GR) como disolvente

**Tabla 25.** Parámetros de validación evaluados

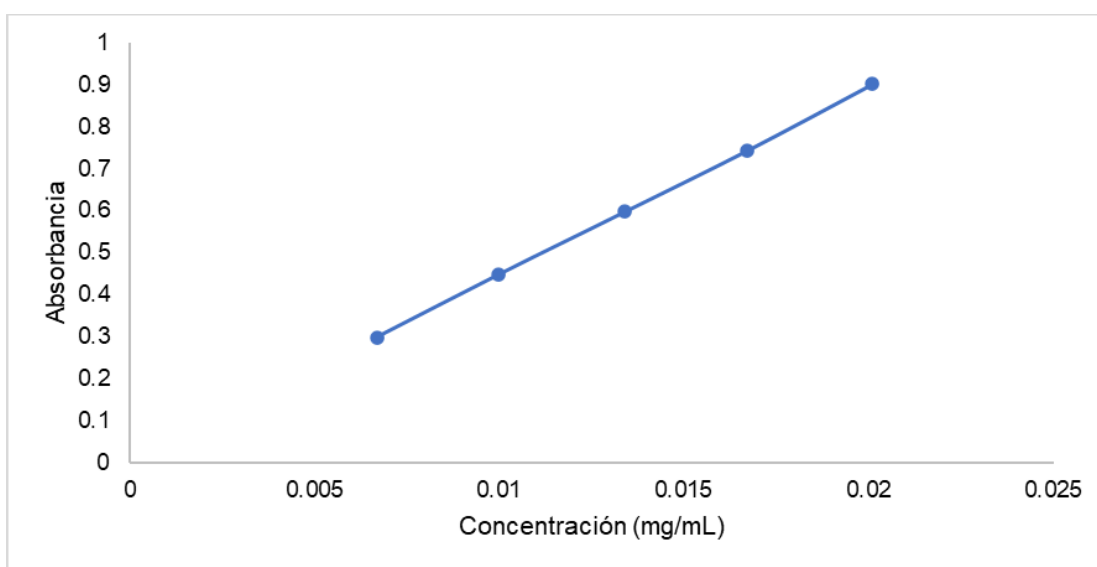
Factor	Parámetro evaluado	Valor	Criterio de aceptación
Linealidad	R <sup>2</sup>	0.9996	> 0.9850
	IC ( $\beta_1$ )	1.1336 a 1.0629	No incluye el cero
Precisión intermedia	ANOVA	0.0896 < 5.317	F < F crítica
Exactitud	%CV	0.37103	< 2%



### 16.3. Curva de calibración de ibuprofeno en buffer pH 7.2

Se cuantifico la sustancia de referencia de ibuprofeno empleando buffer ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 0.01M, NaOH, 0.01 M) pH 7.2 como disolvente. La cuantificación del ibuprofeno se realizó por UV-VIS a 221 nm.

La curva fue validada en los parámetros de linealidad, precisión del intermedia y exactitud. La linealidad del método se evaluó empleando 5 puntos de concentración por triplicado. Se calculo el coeficiente de regresión lineal ( $R^2 > 0.9850$ ). Mientras que la precisión del método se evaluó empleando dos analistas. Se evaluaron las concentraciones baja, media y alta, por triplicado y se calculó el coeficiente de variación entre las mediciones. Finalmente, la exactitud se evaluó realizando mediciones de las concentraciones baja, media y alta por triplicado en diferentes días y se reportó el coeficiente de variación.





**Fig. 37** Curva de calibración del ibuprofeno (sustancia de referencia) buffer pH 7.2 como disolvente

**Tabla 26.** Parámetros de validación evaluados

Factor	Parámetro evaluado	Valor	Criterio de aceptación
Linealidad	R2	0.9998	> 0.9850
	IC ( $\beta_1$ )	45.8345 a 43.9202	No incluye el cero
Precisión intermedia	ANOVA	2.9656 < 5.3179	F < F crítica
Exactitud	%CV	0.5610	< 2%



#### 16.4. (XRD). Determinación de los patrones de red del ibuprofeno

**Tabla 27.** Patrones de red del ibuprofeno cristalino

2-Theta	d(Å)	Intensidad (%)
6.032	14.641	52.3
12.04	7.3446	19.1
13.88	6.3747	10.1
14.566	6.0763	7
16.445	5.3859	93.2
17.57	5.0436	34.1
18.853	4.703	26.2
19.324	4.5894	29.9
20.026	4.4302	100
22.267	3.9891	99.7
22.668	3.9194	7.3
24.436	3.6397	8.1
24.913	3.5711	18.9
26.992	3.3005	4.7
27.486	3.2423	17.1
28.139	3.1686	7.5
28.466	3.1329	15.6
29.437	3.0318	5.8
30.814	2.8993	9.6
31.89	2.8039	5.8
33.815	2.6486	6.1
35.15	2.551	7.8
35.774	2.5079	3.7
37.629	2.3884	5.6
38.404	2.342	6
40.926	2.2033	4.2



**Tabla 28.** Patrones de red del ibuprofeno co-procesado por secado por aspersión (sin portador)

2-Theta	d(Å)	Intensidad (%)
6.063	14.5641	100
12.167	7.2681	14.6
12.689	6.9705	1.3
13.877	6.3761	3.5
14.626	6.0515	3.1
16.515	5.3631	36.8
17.607	5.0329	14.7
19.033	4.6591	14.3
19.35	4.5833	14
20.025	4.4305	30.8
22.11	4.0172	38.6
22.739	3.9074	3.9
23.28	3.8178	0.5
24.158	3.6809	3
24.509	3.629	5.6
24.868	3.5775	4.1
25.496	3.4908	0.8
26.958	3.3047	2.5
27.612	3.2279	3.2
28.13	3.1696	1.8
28.485	3.1309	3
29.392	3.0363	1.6
30.919	2.8898	3.1
31.753	2.8157	1.1
33.531	2.6704	1.6
35.149	2.5511	2.7



35.703	2.5127	1.9
36.759	2.4429	1.3
37.198	2.4151	1
37.508	2.3959	1
38.459	2.3388	1.7
40.019	2.2511	0.4
40.464	2.2274	1

**Tabla 29.** Patrones de red del coprocesado ibuprofeno-SBA-15

2-Theta	d(Å)	Intensidad (%)
1	88.25	100
2.856	30.9076	5
12.241	7.2248	9.9
14	6.3207	7.9
14.711	6.0167	6
16.64	5.3232	46.1
17.742	4.9949	21
19.123	4.6372	13.7
19.489	4.551	16.8
20.171	4.3986	39.2
20.55	4.3184	2.7
20.784	4.2704	2
22.247	3.9926	25.2
22.403	3.9651	16.5
22.909	3.8788	4.5
24.126	3.6858	3
24.318	3.6571	3.1
24.664	3.6066	3.8
24.937	3.5678	5.2



25.136	3.5399	6.5
27	3.2996	3.7
27.194	3.2765	4.2
27.45	3.2465	5.6
27.682	3.2198	6.9
28.207	3.1611	2.8
28.636	3.1147	4.5
29.284	3.0473	2.3
29.549	3.0205	3.3
30.925	2.8891	3.8
31.79	2.8125	2
33.652	2.661	3
33.816	2.6485	3.3
35.254	2.5437	4.1
35.474	2.5284	2.8
36.744	2.4439	3.2
37.264	2.411	2.3
37.646	2.3874	1.8
37.897	2.3721	1.2
38.486	2.3372	1.2
40.489	2.2261	2.6
41.021	2.1984	2.7



## 16.5. Resumen de participación en el “14th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology”

### Development of a macrospherical system based on SBA-15 for the formation of solid dispersions

Betzabeth Jaime Escalante<sup>1</sup>; Luz María Melgoza Contreras<sup>1</sup>; Gerardo Leyva Gómez<sup>2</sup>; Néstor Mendoza Muñoz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México, México.  
betza\_jaime@outlook.com, lmelgoza@correo.xoc.uam.mx

<sup>2</sup>Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México. leyva@quimica.unam.mx

<sup>3</sup>Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Colima, Coquimatlán, México. nmendoza0@uacol.mx

#### INTRODUCTION

SBA-15 is a promising mesoporous material composed of silica oxides (SiO<sub>2</sub>) with low toxicity and high biocompatibility<sup>1</sup>. The SBA-15 is characterized by hexagonal mesopores, distributed as a honeycomb with a pore size of 3-30 nm, a diameter between 2-5 nm, a pore volume of 0.6-2 cm<sup>3</sup>/g, a wall thickness of 3-6 nm, and an area surface area of 600-1000 m<sup>2</sup>/g<sup>1</sup>.

Used as a drug carrier, SBA-15 has been widely studied for its capacity to host drug molecules inside the pores or on the particle surface, producing a solid dispersion<sup>2</sup>. Using conventional SBA-15 morphologies as rod or plate has resulted in a low drug load<sup>1</sup>. To our knowledge, this is the first study using SBA-15 macrospheres. The aim of this study was to develop a solid dispersion system based on SBA-15 macrospheres using a high-dose drug (ibuprofen) to increase the SBA-15 loading capacity.

#### MATERIALS AND METHODS

##### Synthesis of SBA-15 macrosphere's

###### *Fabrication of polystyrene macrosphere's*

Polystyrene macropheres were produced by the double-emulsion (W1/O/W2) solvent evaporation method. The W1 was sodium chloride at 5% (Meyer®, USA). The phase O contained 5 g of expanded polystyrene, 10 mL of dichloromethane, DCM (Conquimex, Mexico), and 50 µL of Span®80 (Sigma-Aldrich®, USA). The W2 phase comprised PVAL at 5% (Newsystec, China). The mixture was stirred at 650 rpm for 5 minutes, and the DCM was eliminated with a rotary evaporator under a vacuum at 40°C.

###### *Synthesis of SBA-15 using polystyrene macrosphere's*

Polystyrene macropheres were used as spheric templates to produce SBA-15 following conventional synthesis. First, 0.375 mL of tetraethyl orthosilicate (TEOS) (Sigma-Aldrich®, USA) was hydrolyzed in hydrochloride acid (HCl) (J.T. Baker®, USA) 2M. Meanwhile, the polystyrene macropheres were dispersed in Pluronic®123 solution (P123) at 1.67% (Sigma®, USA). Then, the TEOS was added and stirred for 5 minutes. Following for an aging time

at 100 °C for 24 h. The solids obtained were filtered, dried, and calcined at 550°C for 4 h.

##### Formation of solid dispersion using SBA-15 macropheres and ibuprofen

Solid dispersion of SBA-15 macropheres and ibuprofen was produced by using spray drying. Ibuprofen was dissolved in ethanol, and the SBA-15 macropheres were added and reposed for 8 hours. Then, the mixture was spray dried (Pilottech) using a two-fluid nozzle with a 75 µm diameter and ethanol as solvent. The process conditions were temperature 70 °C, feed rate 0.5 L/min, extraction flow 1.32 L/h, feed pressure 3.4 Kg/cm<sup>2</sup>.

##### SBA-15 macropheres and solid dispersion physicochemical characterization

The SBA-15 macropheres empty and containing ibuprofen were characterized by scanning electron microscopy (SEM) (FE-SEM, JEOL), transmission electron microscopy (TEM) (JSPM-4210, JEOL), nitrogen adsorption-desorption isotherms (ASSAP Micromeritics 2020), X-ray powder diffraction (XRPD) (PANalytical X'Pert Pro), and differential scanning calorimetry (DSC).

#### RESULTS AND DISCUSSION

##### Synthesis of SBA-15 macrosphere's

Using the double emulsion technique for polystyrene macrosphere formation allowed for the adsorption of PVAL on the structures' surface. The hydrophilic characteristics of PVAL allowed the assembly of P123 and TEOS to form the SBA-15 mesostructure<sup>3</sup>. Finally, the polystyrene and P123 were eliminated through the calcination process, forming SBA-15 macropheres.

The SEM analysis of SBA-15 (Fig. 1A) revealed that the spherical shape of the polystyrene macropheres was maintained, even after their removal, which resulted in the formation of a hollow cavity. The TEM micrographs (Fig. 1B) showed hexagonal mesopores and canaliculi which were found to be curved due to the spherical shape.



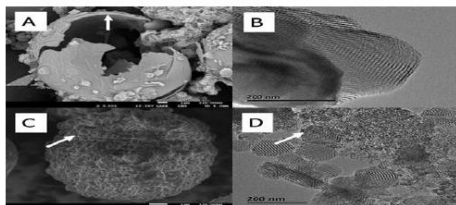


Figure 1. SEM (A, C) and TEM (B, D). A) SBA-15 macrostructures with a diameter of 20  $\mu\text{m}$  and 0.2  $\mu\text{m}$  wall thickness. B) (TEM) SBA-15 hexagonal mesopores. C) Macrostructure loaded with ibuprofen through spray drying. D) SBA-15 hexagonal pore full of ibuprofen.

The analysis of isotherms (Fig. 2) indicates type 4 isotherms with hysteresis type 2. The pore size of 7.5 nm, a diameter of 3.3 nm, a wall thickness of 5 nm, a pore volume of 0.88  $\text{cm}^3/\text{g}$  (calculated according to the Barret-Joyner-Halenda theory), and a surface area of 1069  $\text{m}^2/\text{g}$  (calculated from Langmuir theory). These dimensional characteristics confirm the formation of SBA-15. The XRPD analysis (Fig. 3A) also confirmed the formation of SBA-15, obtaining the characteristic signals at the 2-theta angle at  $1^\circ$ ,  $1.1^\circ$  and  $2^\circ$ .

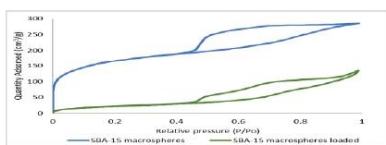


Figure 2. Nitrogen adsorption-desorption isotherms

#### Formation of solid dispersion using SBA-15 macrostructures and ibuprofen

Ibuprofen was incorporated into SBA-15 macrostructures using the spray drying technique, with a loading ratio of 5:1 w/w. SEM results indicate that the ibuprofen was distributed both on the surface and in the hollow cavity of the macrostructures (Fig. 1C). TEM confirmed the presence of amorphous ibuprofen within the mesopores of SBA-15 (1D). The isothermal (Fig. 2) analysis indicated that the SBA-15 macrostructures were not used to their full loading capacity, leaving some mesopores available. These results suggest that most ibuprofen was either loaded in the hollow cavity or on the surface.

The XRPD analysis on ibuprofen (API) indicates the crystalline form (3B). The main peaks of crystalline ibuprofen were located at  $5.96^\circ$ ,  $12.08^\circ$ ,  $16.40^\circ$ ,  $20.00^\circ$ ,  $22.2^\circ$ ,  $24.96^\circ$ , and  $28.40^\circ$ . When ibuprofen is co-processed by spray drying, these peaks lower the intensity. In the solid dispersion, amorphous and crystalline ibuprofen were detected. The amorphous form appears as discontinuous lines in the spectrum<sup>2</sup>, while the crystalline form shows the same as API.

Finally, the DCS analysis conducted on these samples confirms that ibuprofen in the solid dispersion diminished

the melting temperature to  $74^\circ\text{C}$ , compared to the  $77.5^\circ\text{C}$  of ibuprofen (API), indicating changes in the ibuprofen crystallinity when confined on SBA-15 macrostructures. The melting temperature of ibuprofen processed by spray drying was  $76^\circ\text{C}$ , but it had the highest thermal event and crystalline stability.

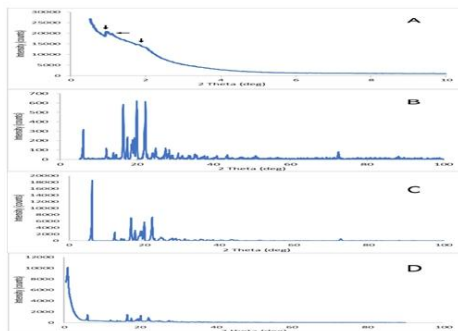


Figure 3. XRPD of A) SBA-15 macrostructures. B) Ibuprofen API. C) Ibuprofen co-processed. D) SBA solid dispersion.

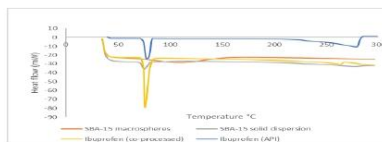


Figure 4. Differential scanning calorimetry analysis

#### CONCLUSION

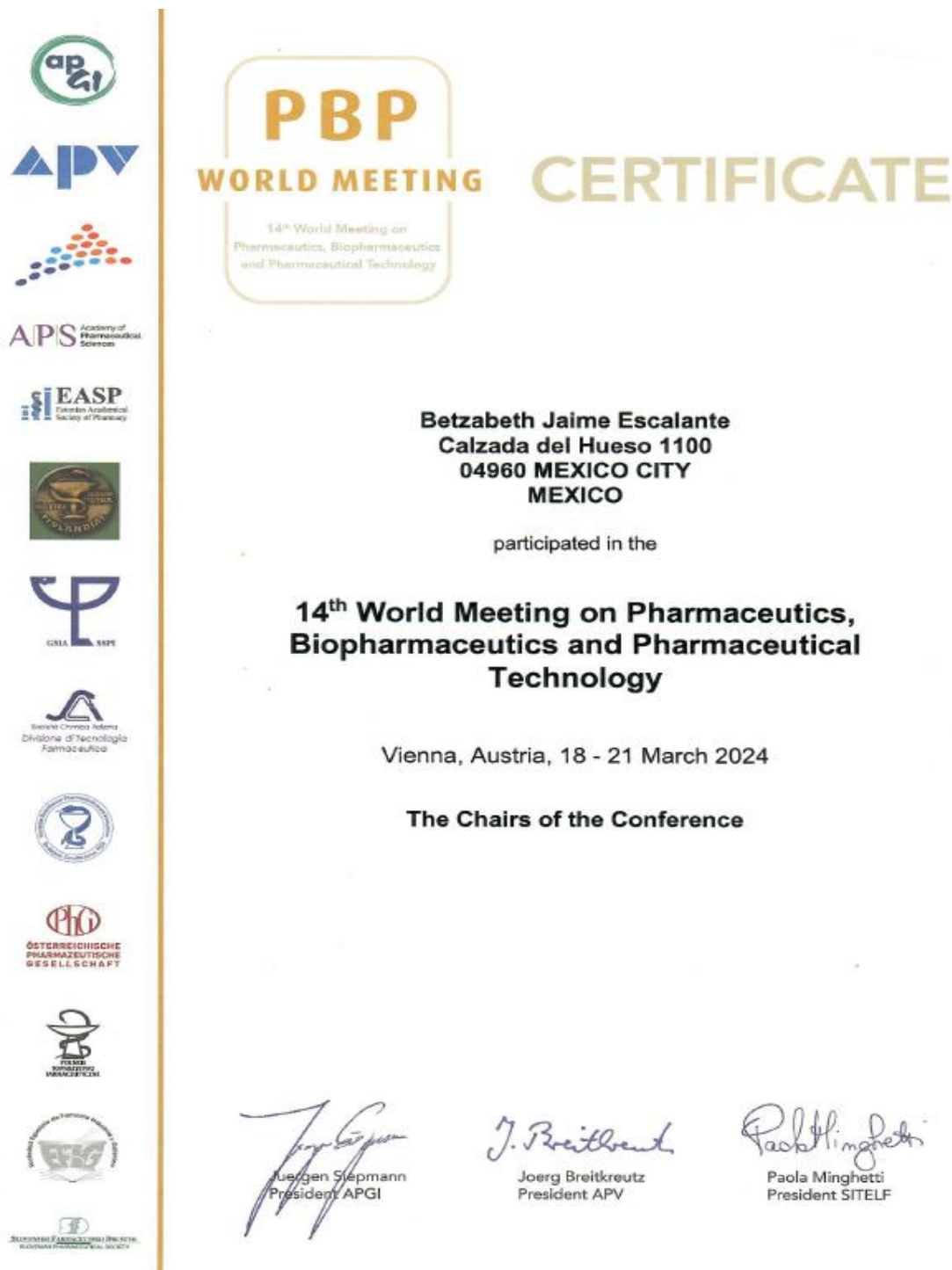
The development of a new system of SBA-15 macrostructures was achieved. A successful solid dispersion was formed using the spray dry technique and ibuprofen was loaded on mesoporous (amorphous state) and the macrostructures surface and interior cavity. The achieved loading rate of 1:5 w/w of these macrostructures allowed high-dose drug inclusion. To our knowledge, SBA-15 macrostructures were implemented for the first time, forming a solid dispersion.

#### REFERENCES

1. Bavnhoj CG, Knopp MM, Madsen CM, Löbmann K. The role interplay between mesoporous silica pore volume and surface area and their effect on drug loading capacity. *Int. J. Pharm.* X,1, 100008 (2019).
2. Shen SC, Ng WK, Chia L, Hu J, Tan RB. Physical state and dissolution of ibuprofen formulated by co-spray drying with mesoporous silica: effect of pore and particle size. *Int. J. Pharm.* 410, 188–195 (2011).
3. Wang S. Ordered mesoporous materials for drug delivery. *Microporous Mesoporous Mater.* 117, 1–9 (2009).



**16.6. Constancia de participación en el “14th World Meeting on  
Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology”**





**16.7. Constancia de participación como ponente en el Foro de Discusión e Intercambio de Experiencias de estudiantes, académicos y egresados de la comunidad de Q.F.B. del Departamento Sistemas Biológicos**



**La División de Ciencias Biológicas y de la Salud**

otorga la presente

# **CONSTANCIA**

a: **Betzabeth Jaime Escalante**

Por ser Ponente en el

**Foro de Discusión e Intercambio de Experiencias de estudiantes, académicos y egresados de la comunidad de Q.F.B. del Departamento Sistemas Biológicos.**

Realizado el 31 de julio de 2024 en modalidad híbrida, Presencial en instalaciones de la UAM-X y virtual mediante facebook, con duración total de 9 horas.

Casa abierta al tiempo  
Ciudad de México, a 4 de octubre de 2024

Dra. Liliانا Schifter Aceves  
Jefa del Departamento Sistemas Biológicos

Dr. Luis Amado Ayala Pérez  
Director de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud



## 16.8. Constancia de participación como ponente en la primera semana

### CON-CIENCIA



---

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
**Unidad Xochimilco**  
Maestría y Doctorado en Ciencias Farmacéuticas

Otorgan el presente

**RECONOCIMIENTO**

A Betzabeth Jaime-Escalante, Néstor Mendoza-Muñoz, Gerardo Leyva-Gómez,  
Luz María Melgoza-Contreras

Por haber presentado la INFOGRAFÍA titulada:  
La sílice: de un excipiente rutinario hasta un novedoso portador de fármacos

En el evento

**PRIMERA SEMANA CON-CIENCIA EN LA UAM-XOCHIMILCO**

Llevado a cabo los días 16, 17 y 18 de agosto  
Ciudad de México, 18 de agosto de 2023

  
**DR. MARTÍN GÓMEZ HERNÁNDEZ**  
Coordinador de la Maestría y Doctorado  
en Ciencias Farmacéuticas

  
**DR. LUIS A. AYALA PÉREZ**  
Director de la División de Ciencias  
Biológicas y de la Salud

  
**DRA. BEATRIZ GODÍNEZ CHAPARRO**  
Presidente del comité Organizador





## 16.9. Publicación de artículo científico de revisión



Drug Development and Industrial Pharmacy



ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/iddi20>

### Synthesis and drug loading improvements on mesoporous SBA-15 by spray drying

Betzabeth Jaime-Escalante, Luz María Melgoza-Contreras, Gerardo Leyva-Gómez & Néstor Mendoza-Muñoz

To cite this article: Betzabeth Jaime-Escalante, Luz María Melgoza-Contreras, Gerardo Leyva-Gómez & Néstor Mendoza-Muñoz (2022): Synthesis and drug loading improvements on mesoporous SBA-15 by spray drying, Drug Development and Industrial Pharmacy, DOI: 10.1080/03639045.2022.2075009

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/03639045.2022.2075009>



Published online: 15 May 2022.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 17



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at  
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iddi20>



REVIEW ARTICLE



## Synthesis and drug loading improvements on mesoporous SBA-15 by spray drying

Betzabeth Jaime-Escalante<sup>a</sup> , Luz María Melgoza-Contreras<sup>a</sup> , Gerardo Leyva-Gómez<sup>b</sup>  and Néstor Mendoza-Muñoz<sup>c</sup> 

<sup>a</sup>Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México, México; <sup>b</sup>Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México; <sup>c</sup>Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Colima, Coquimatlán, México

### ABSTRACT

SBA-15 mesoporous silica is a material used as drug carrier material due to its structural characteristics and biocompatibility. The large surface area of this material improves drug loading and drug release. Typically, SBA-15 is produced by a cooperative self-assembly process under acidic conditions using the tri-block copolymers as template and tetraethoxysilane (TEOS) as the silica sources under conventional and batched process. In the last years, spray drying has been proposed to reduce the time to obtain SBA-15 (dry and not calcined) to just seconds, whereas with conventional techniques, this process can take from 6 to 48 h. Additionally, the loading, dissolution, and stability of drugs are improved using co-spray drying (SBA-15 and drugs) due to the pore spatial confinement and avoiding the re-crystallization process of drugs. Furthermore, drug-loaded SBA-15 particles obtained by spray drying have a defined size, high sphericity, and easy handling these characteristics are relevant to its incorporation in dosage forms. Several factors influence the final characteristics of SBA-15 drug-loaded particles, for mention a few: precursors, solvents, time of aging, the temperature of drying, pressure, etc. In this review, the key parameters for the synthesis and loading of drugs on SBA-15 using the spray drying technique are explored and analyzed giving information about how these parameters impact the loading, dissolution, and stability of drugs.

### ARTICLE HISTORY

Received 22 November 2021  
Revised 28 April 2022  
Accepted 1 May 2022

### KEYWORDS

Spray drying; SBA-15; silica microparticles; drug-loading; drug delivery

### Introduction

Mesoporous SBA-15, an acronymous for Santa Barbara Amorphous-15, is an amorphous silica material that the Stucky research group synthesized in 1998 at the University of California at Santa Barbara [1]. SBA-15 is chemically constituted by silica oxide (SiO<sub>2</sub>) units, structured in hexagonal arrangements of ordered pores with a homogeneous size. [2,3]. According to the pore size, silicas are classified as microporous silicas if the pore size is less than 2 nm, mesoporous silicas when the pore size is between 2 and 50 nm, while if the pore size is larger than 50 nm, then it is considered macroporous [3].

Mesoporous silica has been widely reported in the scientific literature in catalysis, separation, and adsorption of contaminants, nanotechnology and also as a drug delivery carrier [4,5]. SBA-15 mesoporous silica is one of the most studied drug carrier materials due to its structural characteristics and biocompatibility. The wide surface area of this material improves drug loading and drug release; the wall thickness provides thermal stability and mechanical resistance in drug manufacturing processes. The pore size and volume allow drug-loading and influence their physical state [6–8]. Unlike other mesoporous materials, SBA-15 structural characteristics favor use as a drug carrier, i.e. MCM-41 has a thinner pore wall, whereas SBA-16 and TUD-1 have smaller pore sizes to hold drugs [3]. Furthermore, it is possible to control the dimensions and the size of the pores using different precursor substances in the synthesis process [2,9].

Fabrication of SBA-15 using conventional synthesis techniques is a process that takes long reaction periods, which allows controlling the microscopic characteristics of the material, including diameter and size of the pore [9–11], whereas the product at the macroscopic level is formed by amorphous powder particles hard to handle. In the last years, spray drying technique has been gain interest in materials science due to it is an ideal method to form mesostructures involving evaporation-induced self-assembly (EISA) [12] another advantage is the ability to control the macroscopic properties of the material to produce powders from solutions or suspensions, these is a critical issue in the pharmaceutical field because the development and manufacturing of solid dosage forms depends heavily on powder material [13,14].

In this sense, the macroscopic characteristics of SBA-15 are essential in the mixing, flow, and compression properties of the powders to produce a high-quality drug product. Likewise, drug-loading in the SBA-15 using co-spray drying improves the efficient, controlled inclusion and time-saving, leading to drug-SBA-15 spherical and porous microparticles that facilitate its handling as the final product [15]. In comparison with the use of passive methods like solvent impregnation or adsorption, which are easily applicable techniques but require high drug concentrations and favor the formation of aggregated particles on the material's surface, these factors would not warrant the amount of drug loaded in the SBA-15 [7,16].

Although there are numerous reviews on the synthesis and drug loading of mesoporous SBA-15, the advantages of spray

**CONTACT** Néstor Mendoza-Muñoz  nmendoza@uclm.mx  Faculty of Chemical Sciences University of Colima, Laboratory of Pharmacy, Carr. Coquimatlán-Colima km 9.5, Coquimatlán, Colima, Mexico

© 2022 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group



**Table 1.** SBA-15 physicochemical properties.

SBA-15 characteristics		References
Pore size	5–30 nm	[18]
Pore diameter	2–5 nm	[2,6]
Pore volume	0.6–2 cm <sup>3</sup> /g	[6,19]
Wall thickness	3–6 nm	[18]
Surface area	700–1000 m <sup>2</sup> /g	[2,19]

drying, a large scalable technique for the synthesis of SBA-15, have not been discussed before. Regarding the SBA-15 in drug loading by co-spray drying, there is a lack of a critical overview of the benefits of using a biocompatible mesoporous material that improves solubility, allowing hosting drug molecules into the pores by controllable continuous processing.

Hence, this work aims to establish the key parameters for the synthesis and loading of drugs using the spray drying technique. The article is organized as follows, in the first section, the physicochemical properties of SBA-15 mesoporous silica are addressed, then the synthesis enhancement of mesoporous silica SBA-15 by using spray drying, where both synthesis and process key parameters are discussed, finally, the enhancement of drug-loading of mesoporous silica SBA-15 by using spray drying is aborded.

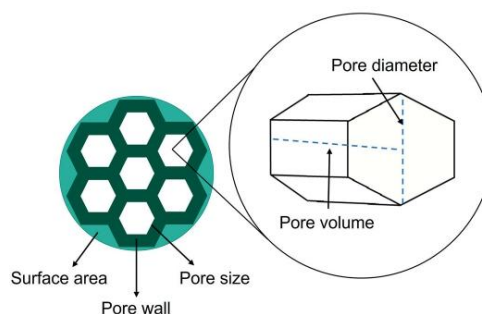
### Physicochemical properties of SBA-15 mesoporous silica

The main characteristic of the SBA-15 mesoporous silica is the presence of ordered, distributed, and well-defined pores that contain silanol groups. These pores allow for drug inclusion by forming hydrogen bonds between the silanol groups and the drug. However, the drug could also be adsorbed on SBA-15 surface by Van der Waals forces or electrostatic interactions [17].

To control the shape and size of the pore determines the amount of drug that can be loaded inside the SBA-15. The pore shape commonly attained is cylindrical, of two dimensions (2D), hexagonal, and honeycomb-like distribution [2]. Among the most important features of the pore are the size, diameter, volume, surface area, and thickness of the wall that provide resistance against deformations, the structure of pores, and thermal stability (Table 1). These characteristics are defined according to Nik et al. [19] and depicted in Figure 1 as:

- Pore size: an internal space available for drug hosting. It comprises pore volume and pore diameter delimited by the pore wall.
- Pore diameter: inner space between pore walls. Influence the drugs molecule's internalization and spatial arrangement in the pore.
- Pore wall: divisional space between the pores that gives material structural and chemical conformation.
- Pore volume: inner structural space constructed by pore walls. The pore volume includes pore diameter, and pore size also determines the number of drug molecules loaded in the material.
- Superficial area: is referred to as the total inner and outer area of the material. The surface area can change using polymeric templates at different concentrations and depends on the material's morphology.
- Particle size: Perimeter of the final material morphology obtained. The use of solvents and precursors can modify it.

This structural conformation of mesoporous SBA-15 arranged on pores in the nanometric range limits the drugs molecule's spatial confinement. The capacity of pores to host drugs in a

**Figure 1.** Structure of SBA-15 mesoporous silica.

crystalline or amorphous state inside has allowed their use as a drug delivery system. A study by Shen et al. [8] demonstrated how the pore size influences the physical state and the size of the ibuprofen particles. Using two types of SBA-15, conventional and long pore (LP), diminishing the pore to ca. 10 nm favored the amorphous state of the drug, whereas if the size of the pore increased to 20 nm, then the drug formed nanocrystals.

Besides the presence of pores, biocompatibility and biodegradability are also SBA-15 properties that favor its use as a drug-delivery system. Studies *in vivo* and *in vitro* have shown the behavior of this material. *In vitro* studies on peripheral blood mononuclear cells from the human umbilical cord demonstrated that SBA-15 is a biocompatible material. Particles of calcined SBA-15 (500 µg/mL) were incubated with peripheral blood cells and revealed the presence of SBA-15 particles in macrophages cytosol without noticeable damage to the organelles or cellular respiration [20]. Another study performed *in vitro* and *in vivo* in simulated-body fluid and mice, respectively, showed that the degradation of SBA-15 presented a concentration-dependent behavior, i.e. the lower the concentration, the higher the degradation rate. Calcined SBA-15 was used at different concentrations (0.1–1 mg/mL), finding that SBA-15 mesostructure was destroyed after 3 d; the Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> cations cause corrosion of the wall of the material inducing an increase in the pore size and loss of the hexagonal order. These results were reproduced *in vivo* after injecting SBA-15 subcutaneously [21].

### Characteristics of the synthesis of mesoporous silica SBA-15 by using spray drying

One of the main advantages of using spray drying technique for the manufacture of SBA-15 is the time-savings during the process compared with conventional methods. Also, it allows controlling the mesostructure characteristics through the synthesis process and particle size by modulating the process parameters. However, probably main advantage of the spray drying techniques is the adaptability to industrial scaling.

#### Synthesis mechanisms of SBA-15 mesoporous silica: conventional vs. spray-drying methods

Conventional fabrication of SBA-15 is based on a surfactant or a polymeric template, such as the poloxamers known as Pluronic® P123 and F127. Three blocks constituted these poloxamers; two polyethylene oxide units (hydrophilic portion) that surround one polypropylene oxide unit (hydrophobic portion) (PEO-PPO-PEO).



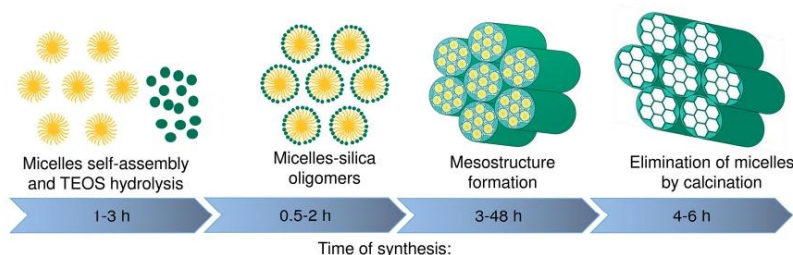


Figure 2. The conventional method for the synthesis of SBA-15.

In the presence of inorganic precursors, like tetraethyl-orthosilicate (TEOS), these poloxamers, first, self-assemble in cylindrical micelles (Figure 2). The silica particles bind to the micelles to create oligomers of silica-polymeric template. The formed oligomers polymerize the template until forming the mesostructure of the material. Finally, the template is eliminated by calcination or extraction with a solvent, obtaining a mesoporous material based on silica [5,22].

The fabrication process of the SBA-15 material can be divided into two phases: formation of the mesostructure and elimination of the polymeric template. Regarding the mesostructure formation, its assemblage mechanism depends on the amount of the surfactant and, hence, of the critical micellar concentration (CMC). In this way, if the surfactant concentration is lower than the CMC, the mesostructure will be formed by cooperative self-assemblage of micelles in the presence of inorganic precursors, whereas if the surfactant's concentration exceeds the CMC, liquid crystal templates will be formed [5,11].

Synthesis of SBA-15 through spray drying follows the mechanism of liquid crystal templates formation and presents considerable advantages over the conventional synthesis methods; these advantages are fast self-assembly of micelles and silica, elimination of the solvent, and the obtention of the mesostructured material in fine particles in a single step [23]. The mesostructure formation is attained by EISA mechanism. Two stages integrate the SBA-15 microparticles formation mechanism through EISA: hydrolytic condensation and solvent evaporation. In the hydrolytic condensation, the polymeric template is self-assembled and forms a sol-gel system using a volatile solvent; once in contact with the previously hydrolyzed silica, it starts the silica deposition process on the polymeric template and the formation of oligomers in seconds. Evaporation of the solvent controls these processes and, hence, the mesostructure formation. Finally, the solution is spray dried, and the obtained particles are calcined to eliminate the polymeric template [23]. The critical parameters in this technique are the amount and type of polymeric templates, as well as the inorganic precursors, the water content, the type of volatile solvent, and the temperature.

#### **Influence of components and aging time on SBA-15 synthesized by spray drying**

Technically, any mixture used for SBA-15 synthesis could be processed by spray drying (sprayed and dried), as long as, a pre-hydrolysis of silica had been performed, and the content of solids and dispersion viscosity had been limited, aiming at easing the spraying process, avoiding obstruction of the nozzle, hence, allowing for the formation of fine drops.

Diverse synthesis techniques have been developed for the fabrication of SBA-15, by varying the concentration of the surfactant, the solvents used, and the aging time, which lead to change in the morphology of the material and the size and volume of the pore.

#### **Effect of precursors composition**

The precursor solution is composed of the substance that will form the mesostructure, generally, a poloxamer of the Pluronic® family, like P123 and F127, dissolved in an aqueous medium or ethanol. Another important component is the silica source, TEOS, which hydrolyzes in acid medium, usually hydrochloric acid (HCl). Changes in the composition of the precursors influence the morphology of the material and, therefore, the particle size, the surface area, the size, and volume of the pore [24].

According to the composition of the precursor solution, the most common morphologies adopted by this material are rod-like, sphere, platelet, gyroid, discoid, sausage, and donut [24], whereas as by the spray drying technique, the reported morphologies are spherical microparticles, fiber-like, rod-like, and bowl-like [25,26].

Likewise, some studies have reported how the concentration of the polymeric template in the precursor solution influences the morphological characteristics of the material by means of spray drying. Two independent studies varied the concentration of the polymeric template and reported changes in the mesostructure formation and the morphological characteristics of the material.

Waldron et al. [12] used Pluronic® F127 at a proportion of 1–18 wt% as polymeric template, TEOS as silica source in acid medium (HCl 0.2M), and ethanol as solvent. They reported that the size of the pore and its distribution increased as a function of increasing the proportion of the polymeric template used. With 1 wt% of F127, no mesostructure formation was observed, but rather silica was found as amorphous particles; increasing to 5 wt% F127 led to wide distribution and a pore size of 6.9 nm, whereas with 9–12 wt% F127, the pore size increased to 7.5 nm. However, when F127 concentration was increased to 18%, there was a reduction in the volume, surface area, and size of the pore to 5.2 nm, and the surface of particles changed from smooth to rugose.

In another study performed by Shih et al. [27], the Pluronic F127 concentration was changed in a proportion of 2.1–12.1 wt%, which led to changes in the surface area and volume of pores of the produced material. SBA-15 microspheres were fabricated using, as silica source, TEOS in acid medium, and ethanol as solvent. It was reported that with a low F127 concentration (2.1 wt%), a disordered porous material was attained, this phenomenon was attributed to the lack of sufficient sites to give rise to the formation of bonds between the silica and the polymeric template. By



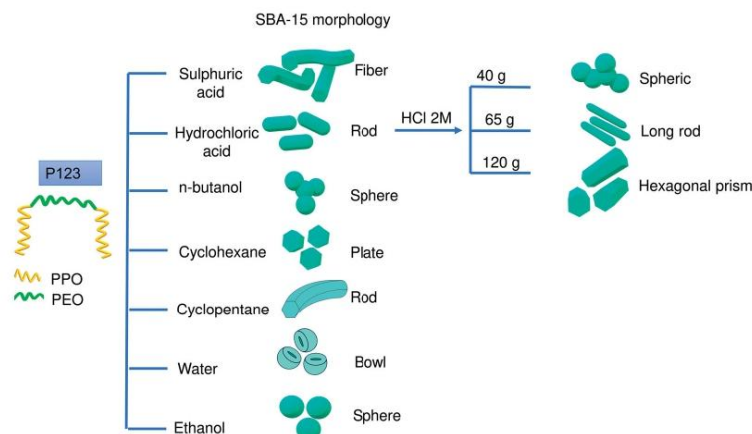


Figure 3. Effect of solvents on SBA-15's morphology.

increasing the proportion of F127 (2.1–9.1 wt%) smooth microspheres were obtaining, with a specific surface area that increased from 41.5 to 328.7 m<sup>2</sup>/g, due to the increase in the number of sites for the formation of bonds. However, when the F127 concentration was added in excess (12.5 wt%), the pore size and the pore volume decreased from 0.7 to 0.52 m<sup>2</sup>/g, observing also changes in the surface of the microspheres from smooth to rugose. These data allowed determining that the critical point for the formation of SBA-15 required 9.1 wt% of F127 to obtain smooth microspheres with a pore size of 328.7 m<sup>2</sup>/g and a pore volume of 0.7 cm<sup>3</sup>/g.

By means of spray drying, inorganic salts instead of polymeric templates have also been used to form the SBA-15 mesostructure. The effect of the silica concentration in the precursor solution and its influence on the pore size and the integrity of the formed particles have also been reported. In a study performed by Belbekhouche et al. [28] for the fabrication of SBA-15 large pore mesoporous silica microspheres, NaNO<sub>3</sub> and LiNO<sub>3</sub> at a proportion of 1.074 M:0.926 M were used as polymeric template, and colloidal SiO<sub>2</sub> was used as silica source at three different concentrations 0.5, 1, 1.75, and 2 M in an aqueous medium. Results indicate that the silica concentrations determine the pore size; at a low concentration, 0.5–1 M of SiO<sub>2</sub>, smaller pore size was obtained, 20 and 33 nm, respectively. By increasing the concentration to 1.75 M, macropores of 65 nm were formed. Finally, when the SiO<sub>2</sub> concentration was higher, 2 M, the pore size diminished to 45 nm, and the high SiO<sub>2</sub> concentration affected the integrity of the obtained particles, which presented partial fragmentation.

#### Effects of solvents

The use of solvents in the SBA-15 fabrication has two objectives: assembly of micelles and hydrolysis of the silica source. Since micelles are responsible for constructing the mesostructure, the type of used solvent influences the final characteristics of SBA-15. The use of water, *n*-butanol, sulfuric acid (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), toluene, and even HCl at high concentrations has been reported, changing micelles arrangements, hence material morphology (Figure 3).

Li et al. [25] reported that the use of organic solvents diminishes the surface tension of the polymeric template, producing a

smaller curvature in the micelles surface until forming a laminar mesostructure, with less order than the micellar structures. Solvents, such as H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl, and *n*-butanol for the preparation of SBA-15 yield fiber-like, rod-like, and sphere-like morphologies, respectively. For the fabrication of fiber-like and rod-like particles, the P123 polymeric template was dissolved in the presence of H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and HCl, respectively, in an aqueous medium, and TEOS was used as silica source, the mixture was kept under agitation at 40 °C for 24 h followed by an aging time process at 100 °C for 36 h. Finally, the sphere-like particles were fabricated by dissolving the P123 in water and, afterward, using *n*-butanol as solvent and TEOS as silica source; the mixture was maintained under agitation at 40 °C for 24 h followed by aging time at room temperature for 24 h. Results showed that the changes in morphology from rod-like to fiber- and sphere-like also increased the specific surface area from 168 to 596 and 788 m<sup>2</sup>/g, respectively.

Using conventional solvents like HCl on SBA-15 fabrication, Gong et al. [9] demonstrated that high HCl concentrations can modify the morphology and, in turn, increase the specific surface area and the pore volume. SBA-15 was synthesized in three different morphologies: spheric, long rod-like, and hexagonal prism-like using high HCl concentrations and different aging times. When using low HCl concentrations (40 g of 2 M HCl), P123, cetyl trimethyl ammonium bromide (CTAB), TEOS, and ethanol at 40 °C during 2 h, a spheric SBA-15 was obtained; increasing the concentration to 65 g of 2 M HCl in the mixture in static conditions during 24 h, yielded a rod-like SBA-15. Finally, for the synthesis of hexagonal prism-like SBA-15, 120 g of 2 M HCl at 100 °C during 24 h was used. The specific surface area was 798.46, 665.11, and 841.11, and the pore volume was 1.05, 0.93, and 0.96, respectively.

Through the spray drying technique, Zhuang et al. [4] reported that cyclic alcohols, like cyclopentane and cyclohexane, modify the SBA-15 morphology in a concentration-dependent way. SBA-15 was fabricated using cyclopentane and cyclohexane as solvents in a proportion of 0–0.9 wt% and P123 as polymeric template. When increasing to 0.9 wt% the concentration of the cyclic alcohols, the morphology of the material changed from plate-like to rod-like. Morphology changes were attributed to the association of the cyclic alcohols with the micelles' hydrophobic ends,



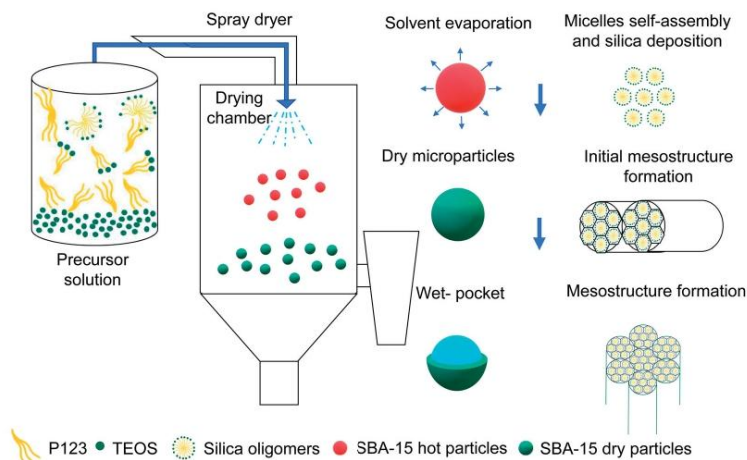


Figure 4. Spray drying structure self-assembly.

favoring the material's growth toward the ends or sides, maintaining the internal mesostructure. In addition, an increase in the pore diameter was showed from 10.8 nm, with cyclopentane, to 11.7 nm with cyclohexane.

In another study, Waldron et al. [12] in the preparation of SBA-15 large pore, by means of spray drying, assessed the effect of water on the formation of the mesostructure of this material, among other aspects. The F127 polymeric template was dissolved in water and ethanol, respectively, using TEOS in an acid medium. The particles where water was used as solvent presented a bowl-like morphology with a disordered structure and less surface area and pore size, 299 m<sup>2</sup>/g and 6.9 nm, respectively. Whereas particles, where ethanol was used as solvent, presented a sphere-like morphology with an ordered structure and greater surface area and pore size, 574 m<sup>2</sup>/g and 7.6 nm, respectively.

#### Effect of aging time of the precursor solution

In the SBA-15 fabrication process, once the micelles have been formed, the silica source is added to the mixture and, generally, this mixture is left to react for 6–48 h, using high temperatures in a process known as aging time (time of reaction between the micelles and the silica source). During this process, silica is adsorbed on the micelles and causes a transition in the morphology, from spherical micelles to cylindrical; then, the cylindrical structures aggregate to form the mesostructure. Hence, the aging time is a key process for the morphological characteristics of the SBA-15 [29].

Using the spray drying technique, the aging time process is very short, barely a few seconds, and the mesostructure is formed in the air-liquid interface. Due to the fast reaction, the silica source generally entails a previous hydrolysis process, while micelles start the self-assembly process in the precursor solution [23]. Some authors state that, by means of EISA, the arrangement of the mesostructure occurs in the air-liquid interface, being the outer layer the first to dry and form a silica shield and a still wet nucleus, in which molecules still move and are able to end the mesostructure formation [12].

Few studies have been performed in this regard. Hiraide et al. [29] describe the mesostructure formation process during the aging time. Using different aging periods, from 0 to 24 h, SBA-15 was fabricated, and it was demonstrated that this process influences the arrangement of the mesoporous structure and the increase in pore size. These authors fabricated SBA-15 mixing, for 5 min, P123 as polymeric template, HCl 2 M, and TEOS as silica source and then, used an aging time of 0 to 24 h. Results showed that an increase in the aging time improved the mesostructure's order and increased the pore size from 4.5 nm (0 h) to 8.4 nm (24 h). The influence of aging time on silica adsorption is also evident when analyzing the surface parallel to the C-axis of SBA-15. In the time from 0 to 1 h of aging, the surface of the polymeric template was covered with disordered silica, followed by the formation of an intermediate structure similar to a ladder, from 3 to 6 h. Finally, from 12 to 24 h, a complete highly ordered tubular structure was formed. Notwithstanding, it was also demonstrated that aging time does not influence the 2D hexagonal structure formation, this structure is observed in all samples.

Using of spray drying, the aging time effect on the morphological characteristics was also reported, but not the mesostructure formation. A mixture containing 3.84 g SiO<sub>2</sub>; 6.4 g of 0.2 M HCl; 6.4 g F127; ethanol was assessed after an aging time of 1 and 2 h. Increasing the aging time process diminished the size of the particle from 64 μm to 130 nm and changed the surface of the particles from rugose to smooth; in addition, there was an increase in surface area and pore volume [12].

#### Influence of process parameters of spray drying on fabrication of SBA-15

The use of spray drying for the fabrication of mesoporous materials has many advantages over the conventional synthesis methods because it is a scalable and continuous method that allows producing porous particles of low density, good flow properties, and high surface area. Used in the fabrication of SBA-15, it allows eliminating the solvent rapidly; besides, it is possible to control the final particle size by modulating the atomization velocity, the droplet formation, and the morphology of the particles by



controlling the drying temperature (Figure 4). The viscosity of the feed solution is a key parameter to control in the spray drying process. In this regard, the SBA-15 synthesis mixture processed by spray drying maintains low solids content between 1 and 18 wt% facilitating the atomization and droplet formation [12,25,27,30]. Nevertheless, to the best of our knowledge, any rheological characterization has been done of the SBA-15 synthesis mixture.

#### **Effect of pressure on atomization and droplet formation**

Once the micelles of the polymeric template and the silica source are mixed, these particles are sprayed through atomizers or nozzles. Atomization as a process to reduce the size of particles, in which solids are dispersed in a gas, allows for the formation of small droplets by the micelles of the silica-polymeric template.

The formation and the size of the droplet through spray drying depend on fluid properties (viscoelasticity, superficial tension, capillary forces, etc.) as well as on the atomization velocity and the diameter of the nozzle, which, in practical terms, is the flow at which a gas current drives the liquid through a duct that diminishes its diameter (nozzle) [14]. Droplet formation is the effect of the change in the fluid pressure inside the duct of the nozzles and the loss of pressure when entering the drying chamber. This process results in the formation of small droplets that are driven through the nozzle at high velocity.

Nozzles that use piezo ceramics to form droplets are the most reported ones for the fabrication of silica microparticles [8,30,31]. These nozzles present noticeable advantages as compared to conventional nozzles for the droplet formation because they avoid fluid clogging and allow for the formation of fine droplets with a homogeneous distribution [32]. The diameter of the nozzle's opening allows controlling the size of the droplet and, hence, the formed particle; in general, the droplets with a diameter  $> 30 \mu\text{m}$  are considered big and require more drying time, droplets of  $5\text{--}30 \mu\text{m}$  are medium-sized, whereas those of  $< 5 \mu\text{m}$  are small and require less drying time [14].

On the other side, there is a relation between the atomization pressure and the size and morphology of the particle. The increase in atomization pressure increases the cutting force within the dispersion, and the formed liquid breaks, forming small droplets. Whereas at lower atomization pressure, there is less cutting force and, hence, larger-sized droplets will be formed [33]. Large drops give rise to donut-like morphologies because they are more exposed to the air currents inside the drying chamber and tend to shrink from the center of the drop. The small droplets adopt spherical morphologies, which are the most common in mesoporous silica [15].

#### **Effect of drying temperature on SBA-15 mesostructure – inlet and outlet**

It is challenging to determine the exact temperature to which each atomized droplet is subjected inside the drying chamber of the spray drying system. Thus, it is only possible to know the outlet and inlet temperatures. The inlet temperature is the initial temperature of the airflow that gets in contact with the material and determines the loss of solvent per unit of time, as a function of the feed rate and the droplet size. The outlet temperature corresponds to the temperature reached by the material after getting in contact with the drying air and the solvent elimination. The choice of the drying temperature influences the obtained morphological and structural characteristics of the material. The larger

the droplet size, the more time will be needed for its drying [14,33].

When the mixture of micelles and silica is atomized in small droplets and reaches the drying chamber, these droplets are subjected to high temperatures. In a conventional synthesis process, the self-assembly of micelles and the deposition of silica on the surface of these micelles occurs in a time range of 6–48 h. However, using the spray drying technique that allows a fast elimination of the solvent, this process occurs in a few seconds. Whereas the drying temperature in the synthesis of mesoporous materials, like the SBA-15, is not only limited to the solvent elimination, but is also responsible for the formation of the mesostructure.

Recent studies indicate that the formation of the mesostructure using spray drying occurs after the drying of the particles in a phenomenon known as 'wet pocket'. This phenomenon is due to an incomplete drying of the material when using high inlet temperatures that eliminate the solvent rapidly from the particle's surface, leaving the wet nucleus. In mesoporous silicas, a dry silica shell forms outside the micelles, whereas the inside of the microsphere still possesses sufficient mobility to allow for the mesostructure formation. Waldron et al. [12] analyzed 'fresh' SBA-15 silica microspheres, obtained through spray drying without calcining. Using SAXs, the lack of peaks at 110 and 200 indicated that the formation of a hexagonal mesostructure was absent, whereas TEM allowed observing the formation of pores with uniform spaces, but without the characteristic hexagonal arrangement of calcined samples. However, after testing not fresh SBA-15 microspheres, it was possible to confirm the mesostructure formation, which indicates a rearrangement of the mesostructure after the spray drying process.

Some studies have varied the inlet temperature observing changes in the morphology, the size of the particle, and the pore volume. Using ethanol as solvent and 9 wt% of solutes to fabricate large pore SBA-15, inlet temperatures in the  $100\text{--}120^\circ\text{C}$  range yielded the formation of adhered microparticles of approximately  $26 \mu\text{m}$  due to incomplete evaporation of solvents. Increases in temperature in the  $160\text{--}180^\circ\text{C}$  range induced complete evaporation of the solvent, and microparticles of  $51\text{--}59 \mu\text{m}$  were obtained [12]. On the other hand, using water as solvent for the preparation of ordered and hierarchical mesoporous silica microparticles, containing 10 wt% of solutes, an inlet temperature of  $140^\circ\text{C}$  shows incomplete solvent evaporation, whereas in the  $170\text{--}190^\circ\text{C}$  range, the solvent evaporated completely [30].

#### **Enhancement of drug-loading capacity, dissolution, and stability on mesoporous silica SBA-15 by using spray drying**

Different approaches have been reported for using mesoporous silica SBA-15 as drug carrier. These approaches include the drug incorporation to the SBA-15 by using different methods. Seljak et al. [6] grouped these methods in organic solvent-free, using organic solvents, and through solvents evaporation. Despite their wide applications, the use of these methods is based on the easiness and practicability with which the drug can be incorporated in the mesoporous silica [33]. The organic solvent-free methods, like physical mixture, co-grinding, and hot-melt extrusion, avoid solvent residues in the mixture. In this case, the drug's final concentration depends on the proportion between the drug and the used silica but does not ensure drug entry to the pores [6]. The methods that use organic solvents, like adsorption and impregnation by incipient wetness, are the most common because of their



**Table 2.** Application of SBA-15 in enhancement of drug loading properties.

SBA-15 drug loading properties	Enhancement of drug-loading
Drug location	Small pore sizes and high drug concentrations favor drug localization on the material surface, whereas larger-sized pores contain drugs inside the pore
Drugs physical state	Pores size less than 10 nm favor the amorphous state of the drug, whereas if the size of the pore is larger than 20 nm, then the drug forms nanocrystals.
Loading capacity	Improves drug loading capacity to 50 wt%

ease of application. These methods use high concentrated drug solution that allows pores filling by capillary effect; their main disadvantages are the high drug consumption and long periods of up to 48 h for the filling of pores [6,16]. Finally, the solvents evaporation methods use a volatile organic solvent to dissolve the drug, and this must diffuse toward the pores, loading in both the mesopores and the micropores; then, the solvent is evaporated using a rotavapor or high temperatures; however, the process is fast but is also expensive [6].

Nevertheless, these methods do not consider the adaptability to an industrial scale that would require controlling the variables of the process. In this sense, the incorporation of drugs by spray drying offers controlling the particle size and the drug load on the silica and evaporation of the solvent in one step [33,34].

By means of spray drying, the drug loading process in the SBA-15 is performed through two mechanisms: direct adsorption from the initial suspension and evaporation of the solvent. In the first case, the drug diffuses by capillarity toward the silica pores, later, during the evaporation process, the solvent-drug molecules loaded in the droplet diffuse toward the pores and, as the solvent is eliminated, the initial organization of the droplet is modified to form a solid particle. In this process, the initial drug concentration determines its location inside or outside the silica pores.

#### Improvements in drug-loading capacity

The loading capacity of SBA-15 is widely described as one of the main features of this material (Table 2). However, several studies have pointed out some differences in the amount of drug that the SBA-15 can load and the drug location inside the material. It has been proposed that the drug can be loaded inside the pore or form a monolayer on the SBA-15 surface, considering only the intrinsic characteristics of the material, like, the size and volume of pores and the surface area. In the first case, the loading capacity depends on the volume and diameter of the pore to load the drug. In the second case, the loading capacity of the mesoporous silica will be equal to the extension of the formed monolayer. A study by Bavnhoj et al. [7] used different sizes of mesoporous silica. Through nitrogen adsorption, they compared the surface area of the materials before and after loading drugs in them. It was found that the smaller-sized pores had a lower diminution of surface area, suggesting that the drug-loaded in the silica through the formation of a monolayer. In contrast, the larger pores showed a diminution in the surface area, suggesting that the drug was inside the pores.

Ruffel et al. [16] performed a multiscale study in which they included ibuprofen inside a mesoporous silica using co-spray drying; they demonstrated that the location and physical state of the ibuprofen depend on the silica-ibuprofen proportion in the initial suspension. In this way, when the proportion of ibuprofen was increased in the mixture, the drug would aggregate on the material's surface. In ibuprofen-silica proportions higher than 35:65, the drug is found loaded inside the mesopores, at 40:60 proportions, ibuprofen is found inside the pores in crystalline form, whereas at 50:50, ibuprofen is aggregated on the material surface.

Hong et al. [35] compared the impregnation and co-spray drying methods for the loading of fenofibrate in the SBA-15 mesoporous silica and demonstrated that the loading method influences the location of the drug, inside the pores or on the surface. Compared with the impregnation method, spray drying loaded 30–50 wt% of amorphous fenofibrate inside the pores, whereas impregnation allows loading 31 wt% of fenofibrate nanocrystals. These results demonstrate that using techniques like spray drying for the loading of drugs in mesoporous silica leads to obtaining the product in one step and that this fast-drying method is more efficient for the incorporation of drugs inside the pores without forming aggregates on the surface. Shen et al. [8] also used co-spray drying to load ibuprofen in SBA-15 with two different pore sizes, 6 and 20 nm. The loading capacity with this method was of 46.2 and 48.3 wt%, respectively.

#### Enhancement of drug dissolution and stability on SBA-15 by spray drying

SBA-15 as a drug carrier takes advantage of the material capacity to maintain drugs in an amorphous state or form nanocrystals, improving the drug dissolution rate since amorphous drugs are more soluble than crystalline but less stable [8,34,36]. Nevertheless, by physical confinement, drugs stability have been shown to improve, making SBA-15 a promising platform for poorly water soluble drug delivery system [37].

A study reported by Shen et al. [34] stabilized amorphous ibuprofen into SBA-15-carrier was achieved using a co-spray drying technique. A suspension containing a 1:1 ibuprofen and SBA-15 ratio was dissolved in ethanol and then spray dried. The solid dispersion analyzed through X-ray diffraction shows the absence of diffraction peaks, indicating no crystalline ibuprofen in the carrier. When differential scanning calorimetry was used, amorphous ibuprofen was detected. After accelerated stability analysis, the amorphous drug remains without re-crystallization. The SBA-15 carrier also improved the ibuprofen dissolution rate; within 15 min, SBA-15-ibuprofen co-spray dried reached a dissolution rate of 95% in contrast with raw ibuprofen dissolution rate was 16%.

Letchmanan et al. [38] also enhance the dissolution rate of two poorly water-soluble anti-malarial drugs, artemisinin (ART) and mefloquine (MFQ), by encapsulating them inside mesoporous silica (SBA-15) via co-spray drying. A high drug loading of about 50 wt% was achieved is attributed to the large porosity of drug carrier, on the other hand, the enhanced dissolution (100% in less than 2 h) of drugs encapsulating in SBA-15 as compared with the crystalline counterpart is attributed to the amorphization of ART and MFQ due to spatial confinement in the pore structure of SBA-15 and particle size reduction. The last has been previously demonstrated by Shen et al. [34]; additionally, the authors reported that the entrapped drug molecules in the amorphous state could exhibit excellent physical stability under severe storage conditions because the pore wall of SBA-15 could prevent the re-crystallization among the particles separated by different channels.

Potharaju et al. [39] improved the drug dissolution profile and drug stability of the ELQ-331 antimalarial agent, using Aero-peri®



(a porous silica) as a vehicle and spray drying the dispersion. The solid dispersion containing 14% w/w of the drug, Soluplus<sup>®</sup> polymer and Aeroperl<sup>®</sup>. The results show amorphous ELQ-311 in the solid dispersion and, the dissolution profile increased from 0.34% (ELQ-311 alone) to 18.82% using the solid dispersion. Furthermore, the solid dispersion demonstrated stability under stress conditions (accelerated stability) without degradation of the drug. Different types of commercial silica, like Syloid<sup>®</sup> 244, Syloid<sup>®</sup> XDP 3150, Fujisil<sup>®</sup>, Aeroperl<sup>®</sup> 300, and Parateck<sup>®</sup> SLC, all with different pore sizes, have been used to evaluate their use as carriers to form amorphous solid dispersions. This study revealed that silica could maintain the drug in its amorphous state, but if the pore size is very small, the drugs aggregate on the surface. This study also revealed that co-spray drying is an efficient technique to form amorphous solid dispersions [40].

Using Syloid<sup>®</sup> XDP 3050 as a carrier, Le et al. [41] also improved the dissolution rate of two poorly water-soluble drugs, felodipine, and furosemide. Suspensions of both drugs were prepared and added with Syloid<sup>®</sup> (10mg/mL) then the mixture was spray dried. The solid dispersion obtained was analyzed through differential scanning calorimetry showing complete amorphization in Syloid<sup>®</sup>-felodipine and furosemide samples, while the spray-dried samples without Syloid<sup>®</sup> presented crystallization. In contrast with the raw materials, Syloid<sup>®</sup> solid dispersions increased drugs dissolution of felodipine > 70% and furosemide 50.6% in 60 min.

Another study by Jamadar et al. [37] shows Aerosil<sup>®</sup> 200 and Sylsilia<sup>®</sup> 350 enhancing telmisartan dissolution rate. Microparticles of Aerosil<sup>®</sup> and Sylsilia<sup>®</sup> containing telmisartan were prepared by spray drying. The Aerosil<sup>®</sup> dried particles improve dissolution rate to 84%, whereas Sylsilia<sup>®</sup> particles reach 100% dissolution rate within 15 min. Analysis by differential scanning calorimetry shows complete drug amorphization in Aerosil<sup>®</sup> and Sylsilia<sup>®</sup> microparticles.

Finally, the use of spray drying has been demonstrated to be an efficacious and efficient method for the homogeneous inclusion of drugs in mesoporous silica in one single step, keeping, in most cases, the amorphous or nanocrystalline state of the drug inside the pores or on the surface, respectively.

## Conclusions

The use of spray-drying techniques for SBA-15 fabrication and drug loading has significant advantages over conventional methods. The feasibility of producing these materials using spray dry, a continuous processing technique with high reproducibility and scalability that can facilitate its use at an industrial level due to spray drying shortening the aging and the manufacturing time from days to hours. On the other hand, the spray drying-controlled synthesis parameters modulate the SBA-15 structure. This way, SBA-15 final characteristics are influenced by the type and concentration of the polymeric template, the use of different solvents, and aging time elimination impacting pore size, volume, and diameter of the pore, the thickness of the wall, and the morphology of the particle that determines the surface area. The manipulated parameters on spray drying equipment, on SBA-15 fabrication, such as the size of the drops formed or the drying temperature of the silica, are ultimately the critical parameter determining the formation of the material.

Likewise, the spray drying technique greatly applies drug loading in SBA-15 mesoporous silica. However, the combined effect of mesoporous silica and the spray drying technique has improved the material's loading capacity. It has also been a strategy to increase the solubility of drugs, obtaining their accommodation in

amorphous or crystalline form and through the formation of solid dispersions. Finally, obtaining drugs loaded into a porous support presented as powder represents a window of opportunity to formulate pharmaceutical forms, making it possible to include drugs with solubility challenges.

## Acknowledgments

The authors acknowledge for the grant 2203800268 from the UAM-X.

## Disclosure statement

The authors declare no conflict of interest.

## Funding

This work was supported by Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT-SEP) [Grant CB A1-S-39237].

## ORCID

Betzabeth Jaime-Escalante  <http://orcid.org/0000-0003-4481-0390>

Luz María Melgoza-Contreras  <http://orcid.org/0000-0001-5509-6415>

Gerardo Leyva-Gómez  <http://orcid.org/0000-0002-7940-1100>

Néstor Mendoza-Muñoz  <http://orcid.org/0000-0003-2252-6997>

## References

- [1] Zhao D, Huo Q, Feng J, et al. Nonionic triblock and star diblock copolymer and oligomeric surfactant syntheses of highly ordered, hydrothermally stable, mesoporous silica structures. *J Am Chem Soc.* 1998;120(24):6024–6036.
- [2] Maleki A, Kettiger H, Schoubben A, et al. Mesoporous silica materials: from physico-chemical properties to enhanced dissolution of poorly water-soluble drugs. *J Control Release.* 2017;262:329–347.
- [3] Li Z, Zhang Y, Feng N. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, classification, drug loading, pharmacokinetics, biocompatibility, and application in drug delivery. *Exp Opin Drug Deliv.* 2019;16:219–237.
- [4] Zhuang K, Yan M, Qiu C, et al. The effects of cyclic alcohols on particle morphology and pore diameter for the SBA-15. *Microporous Mesoporous Mater.* 2021;311:110706.
- [5] Singh S, Kumar R, Setiabudi HD, et al. Advanced synthesis strategies of mesoporous SBA-15 supported catalysts for catalytic reforming applications: a state-of-the-art review. *Appl Catal A.* 2018;559:57–74.
- [6] Seljak KB, Kocbek P, Gasperlin M. Mesoporous silica nanoparticles as delivery carriers: an overview of drug loading techniques. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2020;59:101906.
- [7] Bavnhoj CG, Knopp MM, Madsen CM, et al. The role interplay between mesoporous silica pore volume and surface area and their effect on drug loading capacity. *Int J Pharm X.* 2019;1:100008.
- [8] Shen SC, Ng WK, Chia L, et al. Physical state and dissolution of ibuprofen formulated by co-spray drying with mesoporous silica: effect of pore and particle size. *Int J Pharm.* 2011;410(1–2):188–195.



- [9] Gong T, Li Y, Zhang H, et al. Synthesis of SBA-15 assembled with silicon nanoparticles with different morphologies for oxygen sensing. *Microporous Mesoporous Mater.* 2020;296:110001.
- [10] Adrover ME, Pedernera M, Bonne M, et al. Synthesis and characterization of mesoporous SBA-15 and SBA-16 as carriers to improve albendazole dissolution rate. *Saudi Pharm J.* 2020;28(1):15–24.
- [11] Pourshahrestani S, Kadri NA, Zeimaran E, et al. Well-ordered mesoporous silica and bioactive glasses: promise for improved hemostasis. *Biomater Sci.* 2018;7(1):31–50.
- [12] Waldron K, Wu Z, Wu WD, et al. Formation of uniform large SBA-15 microspheres via spray drying. *J Mater Chem A.* 2014;2(45):19500–19508.
- [13] Rheological characterization of polymeric solutions used in spray drying process. *Eur J Pharm Sci.* 2021;158:105650.
- [14] Ziaee A, Albadarin AB, Padrela L, et al. Spray drying of pharmaceuticals and biopharmaceuticals: critical parameters and experimental process optimization approaches. *Eur J Pharm Sci.* 2019;127:300–318.
- [15] Nandiyanto ABD, Ogi T, Wang W-N, et al. Template-assisted spray-drying method for the fabrication of porous particles with tunable structures. *Adv Powder Technol.* 2019;30(12):2908–2924.
- [16] Ruffel L, Soulié J, Coppel Y, et al. Ibuprofen loading into mesoporous silica nanoparticles using co-spray drying: a multi-scale study. *Microporous Mesoporous Mater.* 2020;291:109689.
- [17] Chaudhari SP, Gupta A. Mesoporous silica as a carrier for amorphous solid dispersion. *BJPR.* 2017;16(6):1–19.
- [18] Bai K, Hao J, Yang Y, et al. The effect of hydrothermal temperature on the properties of SBA-15 materials. *Heliyon.* 2020;6(8):e04436.
- [19] Nik AB, Zare H, Razavi S, et al. Smart drug delivery: capping strategies for mesoporous silica nanoparticles. *Microporous Mesoporous Mater.* 2020;299:110115.
- [20] Al Samri MT, Biradar AV, Alsuwaidi AR, et al. In vitro biocompatibility of calcined mesoporous silica particles and fetal blood cells. *Int J Nanomedicine.* 2012;7:3111–3121.
- [21] Choi Y, Lee JE, Lee JH, et al. A biodegradation study of SBA-15 microparticles in simulated body fluid and in vivo. *Langmuir.* 2015;31(23):6457–6462.
- [22] Zholobenko VL, Khodakov AY, Impéror-Clerc M, et al. Initial stages of SBA-15 synthesis: an overview. *Adv Colloid Interface Sci.* 2008;142(1–2):67–74.
- [23] Grosso D, Cagnol F, Soler-Illia GdA, et al. Fundamentals of mesostructuring through evaporation-induced self-assembly. *Adv Funct Mater.* 2004;14(4):309–322.
- [24] Chen L, Wang YM, He M-Y. Morphological control of mesoporous silica SBA-15 synthesized at low temperature without additives. *J Porous Mater.* 2011;18(2):211–216.
- [25] Li L, Sun Y, Cao B, et al. Preparation and performance of polyurethane/mesoporous silica composites for coated urea. *Mater Design.* 2016;99:21–25.
- [26] Waldron K, Wu Z, Zhao D, et al. On the improvement of pore accessibility through post-synthesis hydrothermal treatments of spray dried SBA-15 microspheres. *Chem Eng Sci.* 2015;127:276–284.
- [27] Shih CC, Chien CS, Kung JC, et al. Effect of surfactant concentration on characteristics of mesoporous bioactive glass prepared by evaporation induced self-assembly process. *Appl Surf Sci.* 2013;264:105–110.
- [28] Belbekhouche S, Poostforooshan J, Shaban M, et al. Fabrication of large pore mesoporous silica microspheres by salt-assisted spray-drying method for enhanced antibacterial activity and pancreatic cancer treatment. *Int J Pharm.* 2020;590:119930.
- [29] Hiraide S, Yamada M, Kataoka S, et al. Time evolution of the framework structure of SBA-15 during the aging process. *Colloid Surf A.* 2019;583:123807.
- [30] Wu Z, Waldron K, Zhang X, et al. Spray-drying water-based assembly of hierarchical and ordered mesoporous silica microparticles with enhanced pore accessibility for efficient bio-adsorption. *J Colloid Interface Sci.* 2019;556:529–540.
- [31] Waldron K, Wu Z, Zhao D, et al. On spray drying of uniform mesoporous silica microparticles. *Mater Today Proc.* 2016;3:646–651.
- [32] Wang B, Liu F, Xiang J, et al. A critical review of spray-dried amorphous pharmaceuticals: synthesis, analysis and application. *Int J Pharm.* 2021;594:120165.
- [33] Jafari SM, Arpagaus C, Cerqueira MA, et al. Nano spray drying of food ingredients; materials, processing and applications. *Trends Food Sci Technol.* 2021;109:632–646.
- [34] Shen SC, Ng WK, Chia L, et al. Stabilized amorphous state of ibuprofen by co-spray drying with mesoporous SBA-15 to enhance dissolution properties. *J Pharm Sci.* 2010;99(4):1997–2007.
- [35] Hong S, Shen S, Tan DCT, et al. High drug load, stable, manufacturable and bioavailable fenofibrate formulations in mesoporous silica: a comparison of spray drying versus solvent impregnation methods. *Drug Deliv.* 2016;23(1):316–327.
- [36] Guo Z, Liu XM, Ma L, et al. Effects of particle morphology, pore size and surface coating of mesoporous silica on naproxen dissolution rate enhancement. *Colloid Surf B Biointerfaces.* 2013;101:228–235.
- [37] Jamadar S, Pore Y, Sayyad F. Formation of amorphous telmisartan polymeric microparticles for improvement of physicochemical characteristics. *Part Sci Technol.* 2014;32(5):512–519.
- [38] Letchmanan K, Shen SC, Ng WK, et al. Dissolution and physicochemical stability enhancement of artemisinin and mefloquine co-formulation via nano-confinement with mesoporous SBA-15. *Colloid Surf B Biointerfaces.* 2017;155:560–568.
- [39] Potharaju S, Mutyam SK, Liu M, et al. Improving solubility and oral bioavailability of a novel antimalarial prodrug: comparing spray-dried dispersions with self-emulsifying drug delivery systems. *Pharm Dev Technol.* 2020;25(5):625–639.
- [40] Zolotov SA, Demina NB, Zolotova AS, et al. Development of novel darunavir amorphous solid dispersions with mesoporous carriers. *Eur J Pharm Sci.* 2021;159:105700.
- [41] Le TT, Elzhry Elyafi AK, Mohammed AR, et al. Delivery of poorly soluble drugs via mesoporous silica: impact of drug overloading on release and thermal profiles. *Pharmaceutics.* 2019;11(6):269.



## 16.10. Publicación de artículo científico de investigación

Journal of Porous Materials  
<https://doi.org/10.1007/s10934-024-01685-7>



### A novel strategy to produce spherical SBA-15 by polymeric microspheres as a template for drug delivery

Betzabeth Jaime-Escalante<sup>1</sup> · Alejandro Rolón-Ávalos<sup>2</sup> · Luz María Melgoza-Contreras<sup>1</sup> · Gerardo Leyva-Gómez<sup>3</sup> · María José Emparan-Legaspi<sup>2</sup> · Néstor Mendoza-Muñoz<sup>2</sup>

Accepted: 17 September 2024  
© The Author(s) 2024

#### Abstract

Mesoporous silica SBA-15 has been a material widely studied for drug delivery due to its high biocompatibility and chemical stability, its ordered mesoporous cavities allow drug loading. However, it has a non-spherical particle shape, making it difficult to use in solid dosage forms, where spherical particles are preferred for better flow and distribution. In this regard, this study presented a novel strategy to produce spherical SBA-15 using polymeric microspheres of a pharmaceutical grade acidic-resistant copolymer (Eudragit®S) stabilized with Pluronic® 123, as a template. The microspheres of Eudragit®S were fabricated using the double emulsion (W1/O/W2) solvent-diffusion technique and then were used as a template to synthesize microspheres of SBA-15 following acidic hydrolysis. The physicochemical analysis revealed that the SBA-15 has a spherical morphology (SEM) with pores arranged in a hexagonal lattice (TEM). The XRD showed signals at 0.71, 0.88 y 2.03 °2θ, that were indexed at the Miller indices (100), (110), (200). Nitrogen adsorption-desorption isotherms (type IV, H3) demonstrated mesoporous characteristics with a pore size of 9.3 nm, a wall thickness of 3 nm, a pore volume of 0.7538 cm<sup>3</sup>g<sup>-1</sup>, and a surface area of 640 m<sup>2</sup>g<sup>-1</sup>. These SBA-15 microspheres also showed a zero-order release of ibuprofen. The SBA-15 formation using Eudragit®S microspheres suggests that P123 on the microsphere acts as a spherical core, as shown by FT-IR analysis. The acid-resistant copolymer maintained microsphere integrity, enabling the assembly of the SBA-15 mesostructure in a 24-hour manufacturing time under acidic conditions.

**Keywords** Mesoporous · Drug · Delivery · Spherical · Microspheres

#### Abbreviations

SBA-15	Santa Barbara Amorphous
S-P123	SBA-15 fabricated with microspheres of Eudragit®S and P123
S-PVAL	SBA-15 fabricated with microspheres of Eudragit®S and PVAL
S-Common	SBA-15 fabricated with conventional methods
P123	Pluronic® 123
TEOS	Tetraethyl orthosilicate
HCl	Hydrochloric acid
°C	Celsius
T	Temperature
nm	Nanometer
µm	Micrometer
2D	Two dimensional
h	Hours
min	Minutes
mL	Milliliter
cm <sup>3</sup>	Cubic centimeters

✉ Néstor Mendoza-Muñoz  
nmendoza0@uol.mx  
Betzabeth Jaime-Escalante  
2203800268@correo.xoc.uam.mx  
Luz María Melgoza-Contreras  
lmelgoza@correo.xoc.uam.mx  
Gerardo Leyva-Gómez  
leyva@quimica.unam.mx

<sup>1</sup> Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, CP 04960 Ciudad de México, México

<sup>2</sup> Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Colima, CP 28048 Colima, México

<sup>3</sup> Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, CP 04510 Ciudad de México, México

Published online: 25 September 2024





rpm	R
	evolutions per minute
g <sup>-1</sup>	Grams
m <sup>2</sup>	Square meter
P	Pressure
P <sub>0</sub>	I
	nitial pressure
M	Molar
kV	K
	ilovolt
DCM	Dichloromethane
Span®80	Sorbitan monooleate
NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub>	Bicarbonate ammonium
W1/O/W2	Water-in-oil-in-water
PVAL	Polyvinyl alcohol
PP	Polypropylene
BET	Brunauer-Emmett-Teller
BJH	Barrett-Joyner-Jalenda
Q	A
	mount of drug
Q <sub>0</sub>	Initial amount of drug
Q <sub>t</sub>	Amount of drug released at time t
K <sub>0</sub>	Proportionality constant
ln	Natural logarithm
t	T
	ime
Tg	Glass transition
DLS	Dynamic light scattering
SEM	Scanning electron microscopy
TEM	Transmission electron microscopy
XRPD	X-ray powder diffraction
F1, F2, F3	Formulations
COOH	Carboxylic group
CO <sub>2</sub>	Carbon dioxide
MA	Methyl acrylate
MMA	Co-methyl methacrylate
MAA	Co-methacrylic acid
GRAS	Generally recognized as safe

## 1 Introduction

The SBA-15 (Santa Barbara Amorphous) is a highly promising mesoporous silica-based platform for drug delivery that has gained attention in recent decades due to the presence of mesoporous cavities capable of confining drugs inside in the amorphous state, thereby increasing solubility [1, 2]. Mesoporous silica-based materials have been the subject of

numerous studies due to their high biocompatibility, low toxicity, and high chemical stability [3, 4]. According to the US Food and Drug Administration, silica oxides, such as amorphous silica and silicates, are “Generally Recognized as Safe (GRAS),” and their daily oral intake can exceed 1500 mg; therefore, they are extensively used as excipients in drug formulation on solid dosage forms [5, 6].

Spherical morphology is considered the most desirable shape when formulating solid dosage forms due to its excellent flow, packing, porosity, uniform distribution, and greater surface area properties [7]. However, the most common morphologies of SBA-15 are rod-like and plate-like, although other shapes, such as bowl-like, fiber-like, long rod-like, hexagonal prism-like, and spherical, have also been reported [8]. Shapes such as rod-like and plate-like are unsuitable for inclusion in solid dosage forms because they have poor flow properties, high cohesion, and irregular distribution [7].

The SBA-15 yielding rod-like and plate-like morphology is synthesized by acid hydrolysis (conventional method), and involves the use of three materials: a nonionic triblock copolymer consisting of ethylene oxide and propylene oxide units (EO<sub>20</sub>PO<sub>70</sub>EO<sub>20</sub>) commercially known as Pluronic® 123 (P123), hydrochloric acid (HCl), and tetraethyl orthosilicate (TEOS). The P123, which is responsible for the microstructure of the particle, is an amphiphilic copolymer that self-assembles in the form of tubular micelles and acts as a polymeric template (forming the 2D-hexagonal mesostructure) on which TEOS adsorbs. HCl first hydrolyzes the TEOS and binds to the P123 structure in a process called polymerization. Then, during the aging process, typically at 100 °C for 24 h, the walls of the pores thicken, and, finally, the P123 is eliminated by calcination (500 °C) [9, 10]. This process leads to the formation of the SBA-15.

The SBA-15 is characterized by the structural and dimensional arrangement of its pores. Structurally, it has circular pores arranged in a honeycomb pattern (hexagonal). The dimensions of this material include pore sizes ranging from 3 to 30 nm, a wall thickness of 3 to 6 nm, a pore volume of 0.6 to 2 cm<sup>3</sup>g<sup>-1</sup>, and a surface area of 600 to 1000 m<sup>2</sup>g<sup>-1</sup> [8, 11]. While the structural and dimensional characteristics are well established, the morphological characteristics of the particles may vary significantly.

In this regard, two approaches have been explored to obtain spherical SBA-15. The first approach involves modifying the micellar arrangement P123 from tubular to spherical using hydrophobic and stabilizing substances [12, 13]. The second approach uses spherical templates, which results in amorphous mesoporous materials, that is, without the SBA-15 structural arrangement (shape and order) [14].

The objective of this work was to develop a new strategy for producing spherical SBA-15, using a porous spheric polymeric template of an anionic copolymer based on methyl acrylate



(MA), methyl methacrylate (MMA), and methacrylic acid (MA) for drug delivery, commercially available as Eudragit®S.

The use of Eudragit®S offers several advantages. Eudragit®S contains carboxylic groups (–COOH) in the MA, MMA, and MAA chains, which are insoluble in acidic media [15]. This unique property allows the microspheres of Eudragit®S to withstand the conventional synthesis conditions by acid hydrolysis without modifying the precursor solution. Moreover, the affinity between the Eudragit®S and P123 enables the formation of the microspheres and the adsorption of TEOS over its surface [16], thereby acting as a spherical core on which the SBA-15 mesostructure was assembled and saving significant time. Using Eudragit®S to form SBA-15 microspheres also permits the employment of harmless material for human use [16–18].

Likewise, numerous studies have reported using Eudragit®S to form micro and microspheres. Eudragit®S is mainly used to create polymeric microspheres for targeted drug delivery [17–19]. Some studies have also documented the production of microspheres using Eudragit® S100 and TEOS to form mesoporous amorphous material [14]. To our knowledge, this study is the first to report the formation of SBA-15 microspheres that can be incorporated into solid dosage forms and contain high-dose drugs, such as ibuprofen.

## 2 Materials and methods

### 2.1 Materials

To produce polymeric microspheres, Eudragit®S (Evonik, USA) was dissolved in dichloromethane (DCM) (Conquimex, Mexico) which served as both, the solvent and oily phase. Span®80 (Sigma-Aldrich®, USA) was used as the water-in-oil (W/O) emulsifier, bicarbonate ammonium (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) (Meyer®, USA) as the porosity agent, Pluronic®123 (P123) (Sigma®, USA) as the stabilizing agent and polymer template former and polyvinyl alcohol 5–88 grade (PVAL) (Kuraray Poval® 5–88, USA) as stabilizing. For the coating of the Eudragit® S microspheres, hydrochloric acid (HCl) (J.T. Baker®, USA) was used to hydrolyze tetraethyl orthosilicate (TEOS) (Sigma-Aldrich®, USA) used as silica source.

For tableting formulation, the active pharmaceutical ingredient Ibuprofen batch MIIBU031619 (SI Group, USA) was used, and crospovidone NF (Polyplasdone®XL, USA) was used to accelerate the disintegration process.

### 2.2 Production of Eudragit®S polymeric microspheres

Implementing an innovative approach to produce spherical SBA-15, first, polymeric microspheres of Eudragit®S

(an acidic-resistant copolymer) were fabricated through a modified double-emulsion solvent evaporation method [25, 26]. The oily phase contained the equivalent of 0.05 g of Eudragit®S, 10 mL of DCM, and 100 µL of Span®80; the mixture was stirred until the polymer was fully dispersed. On the other hand, the aqueous phases, W1 and W2, contained 0.025% ammonium bicarbonate and 0.25% stabilizing solution P123, respectively. To form the first emulsion (W1/O), 1 mL of solution W1 was added to the oily phase and stirred at 400 rpm for 5 min. The second emulsion (W1/O/W2) was created by adding the first emulsion (W1/O) drop by drop into 25 mL of W2 while stirring constantly at 500 rpm for 3 min. The mixture was poured into a funnel to allow macro-sphere separation at the bottom. Finally, the Eudragit®S microspheres were obtained in an aqueous solution by removing the solvent DCM with a rotary evaporator under a vacuum at 40 °C. Following the same methodology, a second batch of microspheres was produced using 25 mL of 0.25% PVAL as a stabilizing solution (W2) to determine the role of P123 in forming SBA-15 microspheres.

#### 2.2.1 Coating of Eudragit®S microspheres and formation of SBA-15

The Eudragit®S microspheres stabilized with P123 or PVAL were coated with silica, following a conventional synthesis method to produce SBA-15 under acidic conditions adapted from Wang et al. [11]. For each batch of spheres first, 0.375 mL of TEOS was previously hydrolyzed in 8.75 mL of HCl 2 M for 30 min at 35 °C. On the other hand, the microspheres were redispersed in 3 mL of P123 solution at 1.67% and stirred at 300 rpm for 1 min. Then, the TEOS previously hydrolyzed was added and stirred for 5 min. Vigorous stirring was avoided to prevent damage to the spheres, which are prone to coalescence due to their polymeric composition however as the P123 has been previously dissolved above critical micellar composition, the P123 mesostructure is already assembled following the crystal-liquid mechanism [20]. Instead, the mixture was subjected to conventional aging time at 100 °C for 24 h in a high-density polypropylene (PP) bottle. The solids obtained were filtered using Whatman® filter paper (11 µm particle retention) and washed with distilled water until a pH of 3, it was measured using a potentiometer (ROCA™ Phs-3cu). Then, the powder was dried in atmospheric conditions overnight. Afterward, the white product was calcined at 550 °C in a muffle furnace (Felisa®) with atmospheric air flow for 4 h using a heating ramp of 1.5 °C/min. According to previous work, where similar conditions were used, atmospheric air produce a less oxidative atmosphere capable of removing the P123 and Eudragit®S copolymer, which are soft templates [21, 22]. The Eudragit®S microspheres coated with TEOS were labeled according to the stabilizing substances S-P123 and



S-PVAL. Similarly, a sample was prepared excluding the macrospheres to investigate the impact of the macrospheres on the morphology achieved and was labeled as S-common.

## 2.3 Characterization of polymeric Eudragit®S macrospheres

Polymeric macrospheres of Eudragit®S were measured for particle size using Horiba equipment (LA-920) via laser diffraction. For this purpose, a dilution of Eudragit®S spheres (2:10 v/v) was tested in the flow module.

## 2.4 Characterization of the coated macrospheres

The SBA-15 samples obtained after calcination were characterized by physicochemical techniques to determine the formation of mesopores in their structure.

### 2.4.1 Microscopy SEM and TEM

Using scanning electron microscopy (SEM) (FE-SEM JEOL), the morphology and size of the particles were observed with an operating voltage of 2 kV; the SBA-15 samples were analyzed by placing a small amount of material on a carbon strip without coating.

Transmission electron microscopy (TEM) (JSPM-4210 JEOL) analyzed the structure of the mesopores in the samples. A small amount of the samples was crushed and redispersed in ethanol by placing a drop on a carbon strip until the solvent evaporated.

### 2.4.2 X-ray powder diffraction analysis (XRD)

X-ray powder diffraction (XRD) analysis was performed using X'Pert Pro (PANalytical) equipment to determine the material's crystallinity. Pattern diffractions were obtained using a radiation Cu K $\alpha$  detector, with a radiation wavelength of 0.15418 nm, voltage of 45 Kv, current of 40 mA, goniometer speed of 0.07 °/s, and a step size of 0.035°. The diffraction angle ranged from 0.5 to 6 at the 2 $\theta$  angle, and the cell had an unground sample of SBA-15 placed on it.

### 2.4.3 Nitrogen adsorption-desorption isotherms

Nitrogen adsorption-desorption isotherms were analyzed using the ASAP Micromeritics 2020 equipment to determine material porosity. The samples used for nitrogen adsorption-desorption isotherms were previously degassed for 2 h at 200 °C and then analyzed at −196 °C. The specific surface area of the samples was calculated using the Brunauer-Emmett-Teller (BET) method, according to relative pressure (P/P<sub>0</sub>). Pore size distribution was determined using the Barrett-Joyner-Jalenda (BJH) method.

## 2.5 Fourier transform-infrared (FT-IR) spectroscopy

The Fourier transform-infrared spectra were conducted using a Thermo Scientific Nicolet 6700 FT-IR spectrometer. A sample was placed in the cell, and the wavelength was examined from 4000 to 500 cm<sup>−1</sup>. The FT-IR spectra were performed on the mean components of the Eudragit®S polymeric macrospheres and the Eudragit®S macrospheres coated with TEOS before and after calcination. This analysis aimed to investigate the mechanism by which the macrospheres of SBA-15 were obtained.

## 2.6 Ibuprofen loading and release on SBA-15 macrospheres

The macrospheres of S-P123 were loaded with ibuprofen through the solvent evaporation technique using ethanol as a solvent in a rotavapor at 60 °C. In order to evaluate the loading and release capacity of S-P123 macrospheres, three formulations of S-P123 macrospheres were prepared, as shown in Table 1. Each of the three formulations was used to manufacture tablets that contain 400 mg of ibuprofen. Crospovidone, disintegrant, was added at a 5% concentration in each formulation. To achieve the correct dose of ibuprofen, the final weight of the tablets was as follows: F1: 0.8264 g, F2: 0.509 g, and F3: 0.4722 g. The tablets were compressed on a hydraulic press (Carver 3912, USA) to reach a hardness of 6 kg-force in a plane die of 13 mm diameter.

Release profiles were evaluated on the SBA-15 macrospheres tablets employing a Hanson Research 72RL Dissolution Test Station by triplicate, using the paddle apparatus at 37 °C with a stirring rate of 50 rpm. The dissolution medium contained 900 mL of potassium dihydrogen phosphate solution (0.05 M) and sodium hydroxide solution (0.05 M) at pH 7.2, tested using a ROCA PHS 3CU potentiometer. Aliquots were taken after 10 min with medium repositioning, and ibuprofen was quantified by UV-vis at 223 nm, interpolating in a calibrated quantification curve utilizing a Varian Cary 50 UV-Vis spectrophotometer. The release profiles were also fitted to kinetic models of zero-order, Eq. 1

**Table 1** Ibuprofen contained in the S-P123 macrospheres formulations

Formulation	S-P123 macrospheres (g)	Ibuprofen (g)	Ethanol (mL)
F1	2	4	25
F2	1	4	25
F3	0.5	4	25
Raw ibuprofen	0	4	25



$$Q = K_0 t$$

Where  $Q$  is the amount of drug released at time  $t$ , and  $K_0$  the proportionality constant. First order kinetic model was also fitted, Eq. 2:

$$\ln Q_t = \ln Q_0 - Kt$$

where  $Q_t$  is the amount of drug released at time  $t$ ,  $Q_0$  is the initial amount of drug, and  $K$  is the first-order release constant.

### 3 Results

#### 3.1 Production of Eudragit®S polymeric microspheres

Using dynamic light scattering (DLS), the Eudragit®S polymeric microspheres (stabilized with P123) showed a bimodal particle size distribution (Fig. 1); the first distribution had microspheres of approximately 7  $\mu\text{m}$ , whereas the second distribution had microspheres of 22  $\mu\text{m}$  diameter.

#### 3.2 Microscopy SEM and TEM

Calcinated SBA-15 samples were observed using SEM. Figure 2A–C exhibits the S-P123 microspheres after the calcination process. These S-P123 microspheres exhibit a partially smooth surface of around 10  $\mu\text{m}$  diameter, which falls within the macrostructure range ( $> 2000$  nm) or specifically microspheres. After the coating and calcination process, the

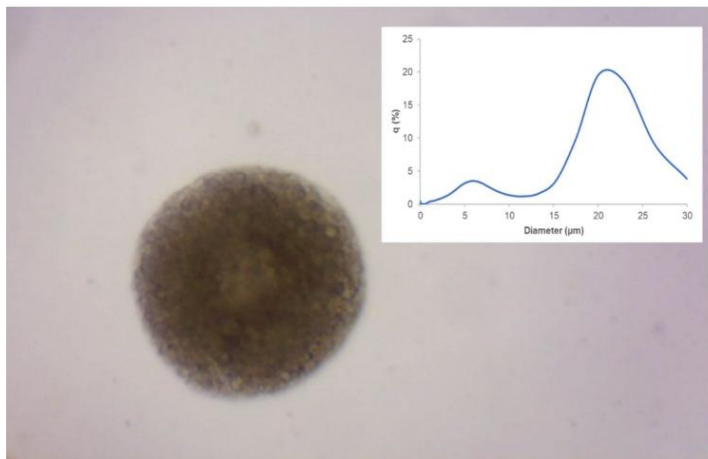
S-P123 microspheres shrink, and the calcinated material is approximately three times smaller than Eudragit®S polymer microspheres (Fig. 1). In Fig. 2D, the S-PVAL particles are randomly arranged, evidencing that the change in the stabilizing substance PVAL instead of P123 yields particles with amorphous shapes and the absence of spheres. In Fig. 2E, S-common was observed as agglomerated amorphous particles; as is well established, the common SBA-15 typically has a platelet, rod, or fiber-like shape, which is based on the structure of the P123 micelles. When the micelles reach a critical micellar concentration, they self-assemble into liquid crystal structures arranged in hexagonal lattices. In acidic conditions, the micelles undergo rapid condensation followed by mesoscopic and macroscopic phase separation, shortening the length of the micelles and yielding rod-like particles [9, 12, 23].

Examining the TEM micrography of the S-P123 microspheres (Fig. 2A–C) exhibited in Fig. 3A reveals pores arranged within an ordered hexagonal lattice. However, in Fig. 3B, the tubular canaliculi, characteristic of this material, appeared to be elongated and curved.

#### 3.3 X-ray powder diffraction analysis (XRD)

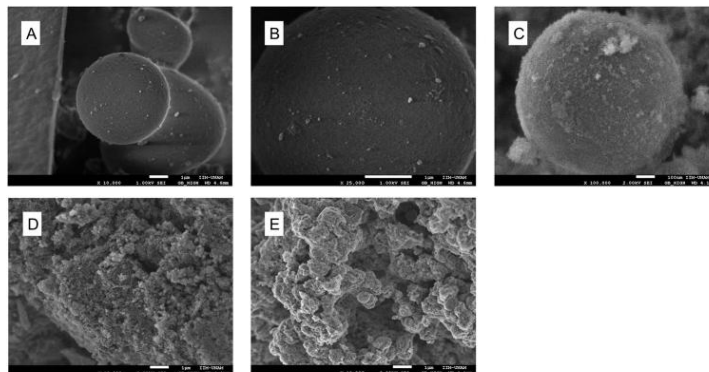
In Fig. 4, diffraction planes in h, k, and l were identified using XRD analysis. The signals found in the S-P123 were identified at 0.72, 0.89, and 1.97, while the S-PVAL exhibited diffraction peaks at 0.85, 1.12, and 2.19. The S-common presented peaks at 0.80, 1.06, and 1.95. All the diffraction peaks were indexed to the diffraction planes (100), (110), and (200).

**Fig. 1** (40X) Optical microscopy of polymeric microspheres of Eudragit®S and its particle size distribution

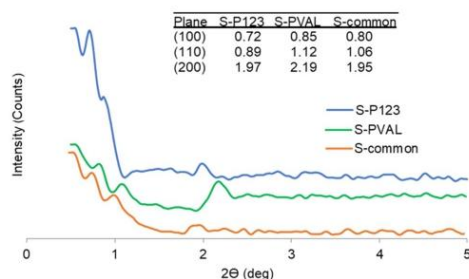
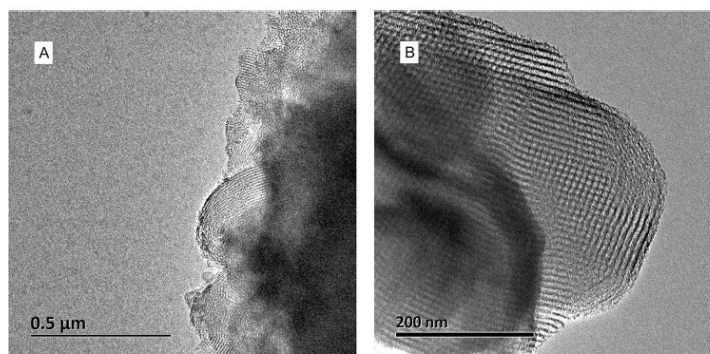




**Fig. 2** SEM micrographs of calcinated materials **A–C** S-P123 samples at different magnifications display macrospheres of approximately 10  $\mu\text{m}$  in diameter; the surface of the macrospheres exhibits a partially smooth surface. **D** The S-PVAL sample shows amorphous particles. **E** The S-common sample appeared agglomerated material, and no spheres were observed



**Fig. 3** TEM of the S-P123 samples at different magnifications. **A** The formation of porous cavities was displayed. **B** The S-P123 sample shows porous cavities in a honeycomb distribution and curved canaliculus



**Fig. 4** XRD of the calcined SBA-15 samples

### 3.4 Nitrogen adsorption-desorption isotherms

The nitrogen adsorption and desorption isotherms shown in Fig. 5 indicate that the obtained materials exhibit mesoporous material profiles, such as SBA-15, according

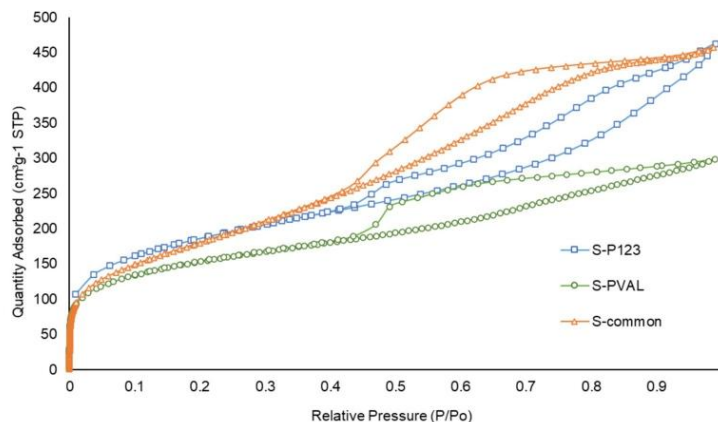
to the IUPAC classification. All the samples displayed a type IV isotherm typical of mesoporous materials. Type IV isotherms are characterized by hysteresis loops, which occur when capillary condensation and evaporation take place at different pressures.

The S-P123 macrospheres exhibit a hysteresis loop H4, with parallel and almost horizontal adsorption and desorption branches at 0.41  $P/P_0$ . Its pore size distribution agrees with the isotherm and shows a pore size of 4.5 nm (Fig. 6A). The S-PVAL presented a hysteresis loop H3, characterized by instability at relative pressures near the saturation vapor pressure, observed at 1  $P/P_0$ , depicting a pore size of 12.16 nm (Fig. 6B). Lastly, the S-common indicated a hysteresis loop H1, with branches appearing parallel and nearly vertical, showing initial adsorption at 0.40  $P/P_0$  and desorption at 0.42  $P/P_0$ , whereas its pore size distribution of 6.38 nm (Fig. 6C).

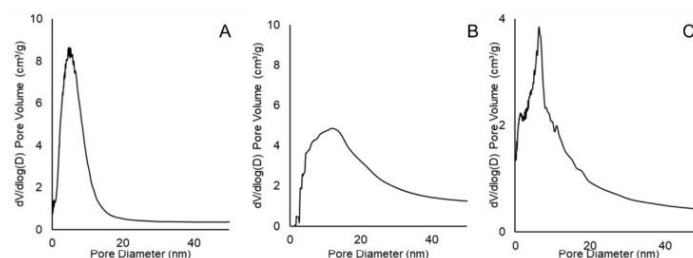
Also, the textural properties of the obtained materials were determined and presented in Table 2 from isotherms. All the samples exhibited the



**Fig. 5** Nitrogen adsorption-desorption isotherms. Mesoporous cavities were confirmed on S-P123 microspheres after using Eudragit®S as the spheric core



**Fig. 6** Pore size distribution calculated by the BJH model shows the pore size distribution. **A** S-P123 microspheres. **B** S-PVAL. **C** S-common



**Table 2** Textural characteristics of the materials

Parameter	S-P123	S-PVAL	S-common
Pore diameter	4.5	12.1 nm	6.4
Wall thickness	3 nm	2 nm	3 nm
Pore volume	0.7538 cm³/g	0.7077 cm³/g	0.4626 cm³/g
Surface area	640 m²/g	639 m²/g	509 m²/g
Mesopore area	583 m²/g	497 m²/g	467 m²/g
Mesopore volume	0.2780 cm³/g	0.2331 cm³/g	0.2118 cm³/g

dimensions of the mesoporous materials. However, S-P123 presented an increase in the superficial and volume parameters compared with S-PVAL and S-common. Thus, the major dimensions were presented by S-P123 > S-PVAL > S-common.

The pores dimensions found in the S-P123, the S-PVAL, and the S-common were determined using the Barrett-Joyner-Halenda (BJH) model. The surface area was determined using the Brunauer-Emmett-Teller (BET) model.

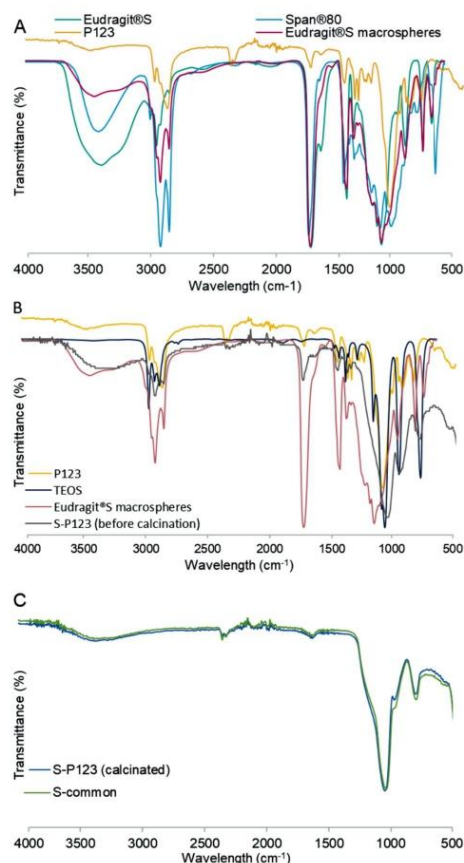
### 3.5 Fourier transform-infrared (FT-IR) spectroscopy

The FT-IR analysis was performed to identify the composition of the polymeric microspheres of Eudragit®S before and after being coated with TEOS and the functional groups of SBA-15 after their calcination.

Figure 7A displays the spectra of the main components of the polymeric microspheres Eudragit®S. The copolymer Eudragit®S exhibits a high-intensity band at 1730 cm⁻¹, corresponding to the vibration of the esterified carboxylic groups (C=O), and is attributed to the MAA groups of Eudragit®S [19]. In comparison, P123 displays the band with the highest intensity at 1120 cm⁻¹, corresponding to the H-C-O bond. Additionally, other bands of symmetrical CH₂ stretching at 2980 cm⁻¹ and asymmetrical CH₂ stretching at 2870 cm⁻¹ were identified, as well as the stretching vibration of the -C-O-C group at 1464 cm⁻¹ [24]. Finally, TEOS showed the highest intensity bands at 1085 cm⁻¹, assigned to the Si-O-Si groups in stretching vibration, 950 cm⁻¹ stretching, and 800 cm⁻¹ in the deformation mode [13].

Figure 7B shows the spectra related to the coating process of Eudragit®S microspheres. The spectra identified





**Fig. 7** FT-IR spectrum. **A** Formation of Eudragit®S polymeric microspheres. **B** Coating of Eudragit®S microspheres and formation of SBA-15. **C** Comparison between S-P123 and S-common

functional groups of Eudragit®S, P123, and TEOS. The C=O groups of Eudragit®S show attenuation in the band at 1728 cm<sup>-1</sup> [19]. P123 exhibits a broadened band at 1045 cm<sup>-1</sup> [24], while TEOS shows overlap and broadening of the signal at 1045 cm<sup>-1</sup> in the vibrational stretching modes of the Si–O–Si group. The stretching and deformation modes of Si–O–Si were identified at 950 cm<sup>-1</sup> and 800 cm<sup>-1</sup>, respectively [13].

After the calcination process, Fig. 7C shows the samples corresponding to S-common and S-P123, which present a similar spectrum. Two bands corresponding to the Si–O–Si group are present in the spectrum in the vibration

stretching modes at 1085 cm<sup>-1</sup>, stretching at 950 cm<sup>-1</sup>, and elongation at 800 cm<sup>-1</sup> [13].

It should be noted that components such as Span®80 and ammonium bicarbonate were not assigned bands in the spectrum because they are minor components in forming microspheres, and their characteristic bands overlap with the bands of the major components. On the other hand, DCM was discarded by evaporation, so it is not identified in the spectrum.

### 3.6 Loading and release of ibuprofen on SBA-15 microspheres

Release profiles of the three formulations using the S-P123 microspheres are shown in Fig. 8. The raw ibuprofen formulation exhibits an immediate and uncontrolled release profile. F1, containing the highest amount of SBA-15 microspheres (2 g), shows the slower release of ibuprofen. Whereas F2 (1 g) and F3 (0.5 g) presented the best performance by releasing the ibuprofen at a constant and proportional concentration rate, demonstrating the ability of the S-P123 microspheres to control the amount of drug released.

The release profiles were fitted to kinetic models, yielding that the raw ibuprofen profile adjusted to first-order kinetics ( $R^2$  0.9283) where, according to  $n$ -value (0.073), the ibuprofen release was driven by diffusion phenomenon. Adding croscopovidone to the raw ibuprofen tablets caused the tablets to disintegrate into small particles that migrated to the dissolution medium and dissolved, resulting in an uncontrolled release profile. Whereas F1, F2, and F3 show a zero-order kinetics fitting ( $R^2$  = 0.9950, 0.9948, 0.9918, respectively), the ibuprofen release was dose-independent and no effect of croscopovidone was observed.

These results allowed the establishment of the S-P123 microspheres to modulate the release of ibuprofen from the tablets. Modulated ibuprofen release was observed as a function of the amount of SBA-15: F1 < F3 < F2. In this way, it is possible to affirm that S-P123 microspheres also have a concentration-dependent effect on the ibuprofen release profile. Were high amounts of microspheres of S-P123 decrease the ibuprofen release (F1), and small amounts of S-P123 microspheres (F3) diminish the release while F2 since, showed the best release perform.

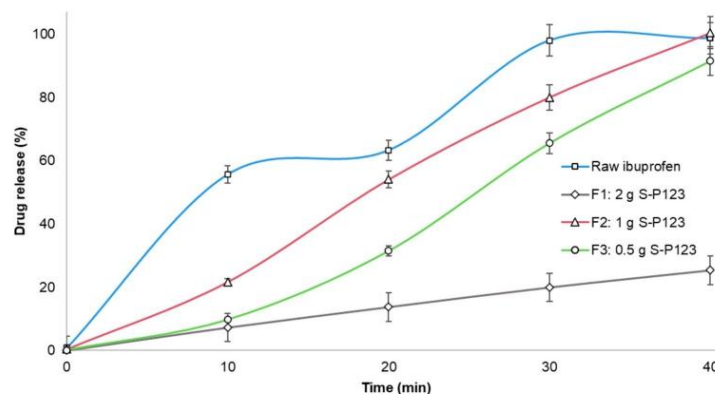
## 4 Discussion

### 4.1 Production of Eudragit®S polymeric spheres

The main advantage of producing Eudragit®S porous spheres by creating a double emulsion, water-in-oil-in-water (W/O/W), via solvent evaporation is forming stable colloidal



**Fig. 8** Release profiles of Ibuprofen from the formulations using S-P123 macro-spheres (Mean  $\pm$  SD,  $n=3$ )



systems that withstand the chemical process and maintain their structure. This process also facilitates controlling the dimensions of the spheres, as shown in Fig. 1, where the polymeric spheres of Eudragit<sup>®</sup>S presented dimensions in the macroscale. Nonetheless, polydispersity is observed since two main particle-size populations were revealed. This phenomenon is the main disadvantage of using emulsion systems. However, controlling the size of polymeric macro-spheres can be modulated by adjusting temperature, polymer concentration, agitation speed, and viscosity [25].

Another advantage of using double emulsions systems is the ability to form spheres in the macro range and porous surfaces by employing porogenic agents like ammonium bicarbonate that through the generation of carbon dioxide create pores on the spheres surfaces [25, 26]. Using Eudragit<sup>®</sup>S porous spheres instead of smooth spheres increases the attachment of P123 and TEOS, therefore enhancing the synthesis of SBA-15 [14]. However, according to the results obtained, the porosities on the Eudragit<sup>®</sup>S spheres were not observed in the micrographs since a partially smooth surface was observed; thus, they were probably filled with silica after the coating process.

On the other hand, W/O/W emulsions have a chemical composition with both hydrophilic and hydrophobic characteristics: small water droplets with ammonium bicarbonate, were dispersed into a hydrophobic surface, which stabilized or decorated with W/O emulsifiers such as P123 [17, 26]. In this study, the surface chemical composition of the macro-spheres (hydrophobic polymer stabilized with P123) was a determining factor for the subsequent association with components such as P123 and TEOS. The results revealed that spheres were obtained only when P123 (S-P123) was used as a stabilizer. However, the spheres that were stabilized with PVAL lost their spherical structure (S-PVAL). The surface of the macro-spheres was formed by Eudragit<sup>®</sup>S, a

commercial copolymer used to deliver colon-targeted drugs. The use of this copolymer for macro-spheres production fulfilled two objectives: first, to resist the acid conditions required for the synthesis of SBA-15. Eudragit<sup>®</sup>S is a copolymer derived from methacrylic acid, chemically composed of poly (methyl acrylate-co-methyl methacrylate-co-methacrylic acid; MA-MMA-MAA) in a 7:3:1 ratio. The abundance of the methyl acrylate fractions ( $\text{CH}_2=\text{CHCOO}-$ ) determines the copolymer solubility as a function of pH; that is, the protonation or deprotonation of the carboxylic groups in Eudragit<sup>®</sup>S modulate the solubility of the copolymer. Thus, at a pH greater than 7, Eudragit<sup>®</sup>S dissolves due to carboxylic groups being in the carboxylate ( $\text{COO}^-$ ) form. Conversely, the copolymer is insoluble in acidic conditions because carboxyl groups are protonated ( $-\text{COOH}$ ) [15, 19]. In this way, the integrity of the macro-spheres was preserved during the synthesis process of SBA-15 under acidic conditions (pH  $\sim$  1.2).

The second objective of using Eudragit<sup>®</sup>S was to assess the feasibility of preparing stable spheres, as suggested by prior research [14, 18, 19]. The fabrication of micro-spheres based on Eudragit<sup>®</sup>S has been reported using the W/O/W double emulsion technique by solvent evaporation, obtaining structures with spherical and smooth morphologies [17]. However, two types of Eudragit<sup>®</sup> (Eudragit<sup>®</sup> FS 30D and Eudragit<sup>®</sup> RS) were used for the fabrication of micro-spheres. Similarly, the oil phase was a mixture of Eudragit<sup>®</sup> FS 30D and Eudragit<sup>®</sup> RS dissolved in DCM, while the aqueous phase contained the drug (enoxaparin) and the stabilizer phase contained polyvinyl alcohol (PVAL) [17]. A different study has reported the production of micro-spheres utilizing Eudragit<sup>®</sup>S100 polymer via a double emulsion technique through dissolvent diffusion. The oily phase consisted of Eudragit<sup>®</sup>S100 dissolved in a mixture of isopropyl alcohol, ethanol, and dichloromethane (4:6:5). The aqueous phase



comprised a peptide (SK-15) dissolved in water using polysorbate 20 as an emulsifier. Finally, the stabilizing phase consisted of PVAL (2% w/v). The microspheres obtained through the double emulsion technique displayed a particle size of 242.44  $\mu\text{m}$  [27]. This evidence confirms the feasibility of Eudragit<sup>®</sup>S to form stable spheres systems by the double emulsion technique.

#### 4.2 Coating of Eudragit<sup>®</sup>S microspheres and formation of SBA-15

Based on the TEM analysis in Fig. 3, the curvature of the canaliculi observed was attributed to the P123 polymeric template covering the surface of the microspheres, favoring channel elongation as observed in previous works [14].

The XRD analysis agrees with the dimensional characteristics of the SBA-15 in all the samples, as signals are detected at 2 $\theta$  indexed diffraction planes (100), (110), (200) [12]. The signals detected in S-P123 show small shifts. Similar patterns have been observed when solid microspheres of SBA-15 were produced using a spray-drying system. This process leads to rapid self-assembly of the mesostructure without aging or pre-aging steps, resulting in the formation of uniform pores with less order than usual [28]. While S-PVAL showed bigger diffraction shifts than S-common, related studies have reported the production of SBA-15 using PVAL as a stabilizing agent onto which TEOS is adsorbed, and bigger shifts were attributed to the ability of PVAL to tune mesostructures, including the pore walls [12]. Finally, the S-common shows the diffraction pattern of the rod-like morphology [13].

The isothermal analysis performed on the materials in Fig. 5 shows a type IV isotherm in all samples, characteristic of mesoporous materials according to the IUPAC classification. In agreement with the results of the SBA-15 microspheres, the H4 hysteresis loop has been reported previously in hollow spheres made of ordered mesoporous silica, such as SBA-15 [29]. The H3 hysteresis loop from PVAL-stabilized SBA-15 has been reported for materials consisting of loose assemblages of platelike particles forming slit-like pores [29]. Finally, the SBA-15 displays the H2 hysteresis loop, which has been reported for the cylindrical pores of the SBA-15 [11, 29].

On the other hand, the FT-IR analysis allowed us to understand how the main components in the polymeric microspheres of Eudragit are associated with TEOS during the coating to produce S-P123 microspheres. Therefore, the proposed mechanism for S-P123 microspheres formation in Fig. 9 considered that Eudragit<sup>®</sup>S microspheres acted as a template or spherical core for the P123 polymeric template to assemble onto, resulting in the mesostructure formation. This structure could then condense silica (TEOS) and create S-P123 microspheres.

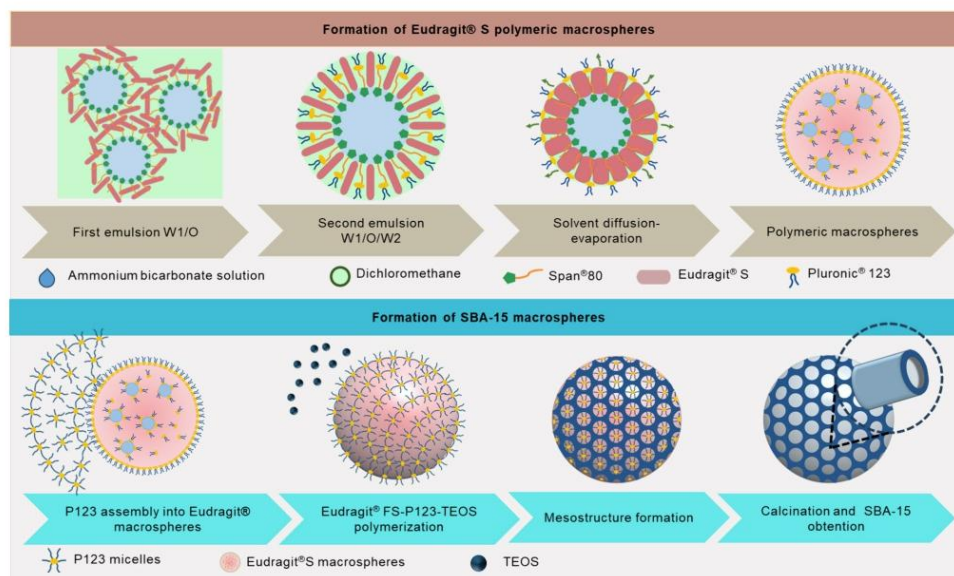
Obtaining the spherical shape of SBA-15 using Eudragit<sup>®</sup>S microspheres is based on four elements supported in FT-IR analysis. First, the mesostructure was assembled on the Eudragit<sup>®</sup>S microspheres, due to the affinity between the P123 found as a stabilizer in the Eudragit<sup>®</sup>S microspheres and the P123 used in the synthesis of SBA-15. The surfaces of the microspheres were essentially composed of Eudragit<sup>®</sup>S polymer, which was stabilized with P123 (Fig. 7A), as the main bands of Eudragit<sup>®</sup>S decreased at 1730  $\text{cm}^{-1}$ , indicating the reactivity of the carboxylic groups of MAA with P123 [24]. This means that P123 was present in the structure of the microspheres, which favored the bonding between the P123 on the surface of the microspheres with the P123 used for the synthesis of SBA-15. This allowed Eudragit<sup>®</sup>S microspheres to act as a core for assembling the mesostructure of the material. Additionally, P123 has the ability to self-assemble into micelles under acidic conditions at low concentrations [30].

Second, the microspheres formed by the Eudragit<sup>®</sup>S copolymer can withstand the synthesis conditions of acidity and temperature required by SBA-15. As mentioned before, taking advantage of the chemical composition of the Eudragit<sup>®</sup>S microspheres, which is insoluble at low pH due to the protonation of the carboxylic groups (COOH) present in the MA, MMA, and MAA chains [15]. Thus, the microspheres maintained their integrity (shape) in an acid medium, allowing them to function as a core on which the P123 polymeric template was assembled. FT-IR analysis identified functional groups associated with P123 and TEOS in the microspheres (Fig. 7B). P123 displayed shifts and decreases in all its bands, with the most intense band at 1092  $\text{cm}^{-1}$  being overlapped and broadened by the TEOS band at 1045  $\text{cm}^{-1}$ . TEOS showed shifts and decreases in the bands at 945  $\text{cm}^{-1}$  and 787  $\text{cm}^{-1}$ , suggesting the reactivity of the Si-O-Si groups with P123 [13]. It is important to note that the material underwent a washing process, so their presence is attributed to the chemical interaction between them.

In this regard, it was reported that Eudragit<sup>®</sup>S100, was used to produce non-ordered mesoporous materials, using TEOS as silica source to coat Eudragit<sup>®</sup>S100 microspheres. The affinity between Eudragit<sup>®</sup>S100 and TEOS was demonstrated since hydrogen bonds were formed between the carboxylic groups of Eudragit<sup>®</sup>S100 and the silanol groups of TEOS, thus creating mesoporosities [14]. In contrast to the microspheres used in this study, the Eudragit<sup>®</sup>S100 microspheres lacked P123 in their structure. Hence, the deposition of TEOS on the surface of the microspheres resulted in the formation of non-ordered mesoporous cavities. Materials such as SBA-15, on the other hand, have ordered mesopores in their structure [11, 31].

It should be noted that a limiting factor in the use of Eudragit<sup>®</sup>S microspheres for the spherification of SBA-15 is using temperatures higher than the glass transition





**Fig. 9** Formation mechanism Eudragit® S polymeric macropheres by W/O/W double emulsion through the evaporation-diffusion mechanism to produce macropheres of SBA-15 following conventional synthesis

( $T_g = 48^\circ\text{C}$ ) of the copolymer [15]. However, the conditions used to synthesize SBA-15 did not compromise the thermal integrity of the Eudragit® S macropheres and allowed the formation of the mesostructure. The temperature for assembling the SBA-15 mesostructure is between  $25^\circ\text{C}$  and  $40^\circ\text{C}$  [23], so the mixture between the Eudragit® S macropheres, the P123 (previously dissolved), and TEOS was performed at  $35^\circ\text{C}$ . Additionally, the formation of the mesostructure is a relatively quick process, the self-assembly of P123 into micelles is a spontaneous process [30], while the arrangement of tubular micelles takes only 5 min, and the hexagonal 2-D structure takes between 25 and 60 min [9, 10]. Finally, the deposition of hydrolyzed silica onto the P123 micellar structure occurs spontaneously [9]. Therefore, both the pH ( $\sim 1.2$ ) and the temperature ( $35^\circ\text{C}$ ) were favorable conditions for macropheres polymerization. This ensured the macropheres' integrity during the initial mesostructure formation. As the aging process continued and the material walls thickened, the mesostructure became fully assembled, adopting a spherical shape.

Third, during the calcination process, the carbon structures were sublimated into  $\text{CO}_2$  and  $\text{H}_2\text{O}$ , with silica oxide being the only structure capable of resisting the process. Both the Eudragit® S macropheres and the P123 polymeric template are composed of carbonaceous structures,

susceptible to decomposition processes when subjected to high temperatures. Therefore, the temperature used to calcinate the coated macropheres ( $450^\circ\text{C}$  for 4 h) was higher than the decomposition temperature of individual polymers (Eudragit® S, P123, PVAL). The decomposition temperature of P123 occurs at  $190^\circ\text{C}$  [22], while polymethylmethacrylate decomposes into  $\text{CO}_2$  at around  $200^\circ\text{C}$  [32]. In contrast, fumed silica undergoes pyrolysis at temperatures ranging from  $1200$  to  $1600^\circ\text{C}$  [6]. As a result, only the silica was able to withstand the calcination conditions, leading to the formation of macropheres composed of silica oxides. As was demonstrated in Fig. 7C, both P123 and Eudragit® S groups disappeared after the calcination process. Only the Si-O-Si groups, characteristic of SBA-15, can be seen in the spectrum. This spectrum matches the one presented by S-Common, where the Si-O-Si groups are also identified in the spectrum in different modes, coinciding with previous results [13].

Fourth, using only P123 as a polymeric template, without the Eudragit® S macropheres, under acidic conditions (HCl 2 M) and TEOS as a silica source, SBA-15 was obtained in amorphous shape. In this way, evidence is provided that the spherical shape of the SBA-15 obtained is the product of the use of Eudragit® S macropheres, which functioned as a spherical core.



Finally, the use of Eudragit®S to form S-P123 macro-spheres constitutes a significant improvement in the manufacture of the material because it uses a safe and harmless material for human health [15]. The production of the SBA-15 macro-spheres followed the conventional synthesis conditions by acid hydrolysis without modifying the precursor solution, and the manufacturing time was barely 24 h. Considering the risks to human health, the materials used to manufacture the micro-spheres are within the “generally recognized as safe” (GRAS) classification. DCM, Span® 80, and P123 are in classification 2. On the other hand, the most common strategy to form spherical SBA-15 is modifying the precursor solution, specifically, the environment in which the polymeric template is assembled. In addition, long reaction times are required, considering the time from the mixture of the precursor substances to the calcination. It has been reported that the assembly of P123 in a solution containing water, n-butanol, and TEOS resulted in the formation of SBA-15 with a spherical appearance; the particles were attached, and their size was ~ 3 µm, with a manufacturing time of ~ 62 h [33]. Also, the manufacturing process of SBA-15 spheres, using the spray drying method, involved the assembly of F127 using ethanol as a solvent and TEOS pre-hydrolyzed in HCl. The resulting spheres are approximately ~ 75 µm and can be produced within ~ 7 h [34]. Similarly, assembly of the P123 polymeric template using CTAB as a stabilizer and high concentration HCl (40 g of 2 M HCl), TEOS, and ethanol resulted in the formation of ~ 5 µm spherical SBA-15, the time of manufacturing required ~ 33 h [13]. Another study reported the fabrication of spherical SBA-15 by using polyvinyl alcohol (PVAL) as a stabilizer for P123 (previously dissolved), the precursor solution containing 4.1 M HCl and TEOS, obtaining ~ 3 to 10 µm spheres, taking ~ 52 h of manufacturing [35]. In this way, the use of a safe and innocuous copolymer for human health was implemented, such as Eudragit®S [15], which was also suitable to resist the acid conditions used in the manufacture of SBA-15, adopting SBA-15 the spherical shape without modifying the synthesis medium.

#### 4.3 Loading and release of ibuprofen on SBA-15 macro-spheres

In general, mesoporous silicas have been used for the loading of low-dose drugs; using commercially available mesoporous silicas like Aeroperl® 3000 and Neusilin®, only 10% w/w of the drug tested was successfully loaded [5]. In this study, F2 and F3 showed the best performance and the content of the mixture of ibuprofen and S-P123 was 87.5% and 75% w/w.

S-P123 macro-spheres are the first system reporting spheres in the scale macro, which increase drug loading content and enables the loading of a high-dose drug (ibuprofen).

In this sense, implementing a novel strategy to fabricate SBA-15 macro-spheres instead of micro-spheres allowed the administration of high-dose drugs such as ibuprofen. The zero kinetics exhibited by SBA-15 using both high and low amounts of the material show how it is possible to fabricate immediate drug-release systems (low amounts) and prolonged drug-release systems (high amounts).

## 5 Conclusion

A novel strategy to produce SBA-15 macro-spheres was implemented using a new approach in which a polymeric template of an acidic-resistant polymeric macro-spheres of Eudragit®S was used. The Eudragit macro-spheres stabilized or decorated with P123 increased the affinity for the P123 used later for synthesizing SBA-15. The polymeric macro-spheres functioned as a template on which the mesostructure was assembled, forming SBA-15 with a spheric shape; the structure was analyzed by SEM and TEM analysis where macro-spheres with circular pores arranged in a hexagonal lattice were found. XRD diffraction analysis, peaks at 0.78, 0.94, and 1.97 °2θ indexed to the Miller indices of (100), (110), and (200) and isothermal analysis revealed the textural properties of the homosporous materials such as SBA-15. An FT-IR analysis allowed us to propose a possible mechanism on which the Eudragit®S macro-spheres acted as a spheric core on which the mesostructure was assembled.

Finally, S-P123 macro-spheres also enable the loading of high-dose drugs like ibuprofen, improving release from uncontrolled to proportional (zero-order). To our knowledge, S-P123 macro-spheres were implemented using a double emulsion system for the first time.

**Acknowledgements** Authors acknowledge Fis. Josué Esau Romero Ibarra from the LUME-IIM/UNAM for this support in the electronic microscopy. This work was supported by Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (CONAHCYT) funding through the project CB A1-S-39237. B. Jaime-Escalante thanks CONAHCYT for a student grant (CVU 843822).

**Author contributions** Conceptualization: NM, LM, BJ ; Data curation: NM, LM, GL, BJ; Formal analysis: BJ, NM, LM, GL; Funding acquisition: NM; Investigation: BJ, AR, ME; Methodology: NM, LM, ME; Conducted experiments: BJ, AR, ME; Project administration: NM, LM; Resources: NM, LM; Software: NM, BJ; Supervision: NM, LM, GL; Validation: NM, LM, GL; Visualization: NM, LM, GL, BJ; Writing original draft: BJ; Writing review & editing: NM, LM, GL, BJ.

**Funding** Open access funding provided by Universidad Autonoma Metropolitana (BIDIUAM).

**Data availability** The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, Néstor Mendoza-Muñoz, on request.



## Declarations

**Competing interests** The authors declare no competing interests.

**Ethical approval** Not applicable.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

- S.C. Shen, W.K. Ng, L. Chia, J. Hu, R.B. Tan, *Int. J. Pharm.* **410**, 188 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.03.018>
- K. Letchmanan, S.-C. Shen, W.K. Ng, R.B. Tan, *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **155**, 560 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.05.003>
- M. Almási, E. Beňová, V. Zelenák, B. Madaj, V. Huntošová, J. Brus, M. Urbanová, J. Bednárčík, V. Hornebecq, *Mater. Sci. Eng. C* **109**, 110552 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110552>
- M.T. Al Samri, A.V. Biradar, A.R. Alsuwaidi, G. Balhaj, S. Al-Hammadi, S. Shehab, S. Al-Salam, S. Tariq, T. Pramathan, S. Benedict, T. Asefa, A.-K. Souid, *Int. J. Nanomed.* **7**, 3111 (2012). <https://doi.org/10.2147/IJN.S32711>
- W.-J. Sun, A. Aburub, C.C. Sun, *Int. J. Pharm.* **539**, 184 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.01.049>
- R. Diab, N. Canilho, I.A. Pavel, F.B. Haffner, M. Girardon, A. Pasc, *Adv. Colloid Interface Sci.* **249**, 346 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.04.005>
- J. Wang, Q. Li, J. Xue, W. Chen, R. Zhang, D. Xing, *Chem. Eng. J.* **410**, 127849 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.127849>
- B. Jaime-Escalante, L.M. Melgoza-Contreras, G. Leyva-Gómez, N. Mendoza-Muñoz, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **47**, 1895 (2021). <https://doi.org/10.1080/03639045.2022.2075009>
- S. Hiraide, M. Yamada, S. Kataoka, Y. Inagi, A. Endo, *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp* **583**, 123807 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2019.123807>
- V.L. Zholobenko, A.Y. Khodakov, M. Impérator-Clerc, D. Durand, I. Grillo, *Adv. Colloid Interface Sci.* **142**, 67 (2008). <https://doi.org/10.1016/j.cis.2008.05.003>
- A. Maleki, H. Kettiger, A. Schoubben, J.M. Rosenholm, V. Ambrogio, M. Hamidi, *J. Controlled Release*, **262**, 329 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.07.047>
- W. Wang, C. Wu, R. Sun, D. Li, H. Ru, *Microporous Mesoporous Mater.* **302**, 110211 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2020.110211>
- T. Gong, Y. Li, H. Zhang, J. Zhou, G. Xie, B. Lei, J. Zhuang, Y. Liu, H. Zhang, *Microporous Mesoporous Mater.* **296**, 110001 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2020.110001>
- X. She, L. Chen, L. Velleman, C. Li, H. Zhu, C. He, T. Wang, S. Shigdar, W. Duan, L. Kong, *J. Colloid Interface Sci.* **445**, 151 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2014.12.053>
- C.N. Patra, R. Priya, S. Swain, G. Kumar Jena, K.C. Panigrahi, D. Ghose, *Future J. Pharm. Sci.* **3**, 33 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.fjps.2017.02.001>
- H. Yusuf, R.A. Rahmawati, M.A. Syamsur Rijal, D. Isadiartuti, *Future Sci. OA* **7**, FSO677 (2021). <https://doi.org/10.2144/foa-2020-0131>
- D. Hales, L. Vlase, S.A. Porav, A. Bodoki, L. Barbu-Tudoran, M. Achim, I. Tomuță, *Eur. J. Pharm. Sci.* **100**, 249 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.01.006>
- V.D'Amico, I. Arduino, M. Vacca, R.M. Iacobazzi, D. Altamura, A. Lopalco, R. Rizzi, A. Cutrignelli, V. Laquintana, F. Massimo, M. De Angelis, N. Denora, A.A. Lopodota, *Carbohydr. Polym.* **302**, 120422 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.120422>
- R.I. Moustafine, A.V. Bodrov, V.A. Kemenova, P. Rombaut, G. Van Den Mooter, *Int. J. Pharm.* **439**, 17 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.09.044>
- S. Pourshahrestani, N.A. Kadri, E. Zeimaran, M.R. Towler, *Biomater. Sci.* **7**, 31 (2019). <https://doi.org/10.1039/C8BM01041B>
- F. Bérubé, S. Kaliaguine, *Microporous Mesoporous Mater.* **115**, 469 (2008). <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2008.02.028>
- T. Benamor, L. Michelin, B. Lebeau, C. Marichal, *Microporous Mesoporous Mater.* **147**, 334 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2011.07.004>
- L. Chen, Y.M. Wang, M.-Y. He, *J. Porous Mater.* **18**, 211 (2011). <https://doi.org/10.1007/s10934-010-9372-6>
- M. Akrami-Hasan-Kohal, A. Chouchou, S. Blanquer, T. Sharkawi, *Int. J. Pharm. X*, **7**, 100230 (2024). <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2024.100230>
- A. Kumar, R. Kaur, V. Kumar, S. Kumar, R. Gehlot, P. Aggarwal, *Trends Food Sci. Technol.* **128**, 22 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2022.07.016>
- M. Iqbal, N. Zafar, H. Fessi, A. Elaissari, *Int. J. Pharm.* **496**, 173 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.10.057>
- H. Agrawal, R. Joshi, M. Gupta, *Food Struct.* **29**, 100200 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.foostr.2021.100200>
- Z. Waldron, W.D. Wu, W. Wu, D. Liu, X.D. Zhao, Chen, C. Selomulya, *J. Mater. Chem. A*, **2**, 19500 (2014). <https://doi.org/10.1039/C4TA05002A>
- M. Kruk, M. Jaroniec, *Chem. Mater.* **13**, 3169 (2001). <https://doi.org/10.1021/cm0101069>
- Z. He, P. Alexandridis, *Polymers*, **10**, 32 (2017). <https://doi.org/10.3390/polym10010032>
- K.B. Seljak, P. Kocbek, M. Gašperlin, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101906>
- O.V. Chub, J.-L. Dubois, G.S. Patience, *Chem. Eng. J.* **459**, 141479 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.cej.2023.141479>
- L. Li, Y. Sun, B. Cao, H. Song, Q. Xiao, W. Yi, *Mater. Des.* **99**, 21 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2016.03.043>
- K. Waldron, Z. Wu, D. Zhao, X.D. Chen, C. Selomulya, *Mater. Today Proc.* **3**, 646 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2016.01.103>
- S. Wang, *Microporous Mesoporous Mater.* **117**, 1 (2009). <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2008.07.002>

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.