

54



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

201

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

FALLA DE ORIGEN

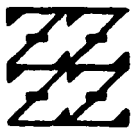
ESTUDIO POR CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO DEL EFECTO DEL LUBRICANTE SOBRE EL COMPORTAMIENTO TERMICO EN UNA FORMULACION PARA TABLETAS DE FUROSEMIDA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO PRESENTA:

EDUARDO REYES GARCIA

UNAM FES ZARAGOZA



LO NEGRO ES DE NUESTRA REPUBLICA

MEXICO, D.F.

ENERO DE 1996

1995



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**A MIS PADRES**  
**CARMEN GARCIA PEREZ**  
**LUCIANO REYES CRUZ**

**A MIS HERMANAS Y HERMANOS**

**A *Miguel Angel Urutia Ibarra***

**A Martín Hernández Lugo**  
**A Esteban Jiménez Santamaría**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A la Universidad Nacional Autónoma de México  
A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza  
A las Especializaciones en Farmacia Industrial  
A sus profesores y alumnos  
Por la formación profesional y amistad.**

**A Celanese Mexicana S. A., particularmente al Centro  
de Desarrollo e Investigación Tecnológica (C.D.I.T.)  
Por el apoyo en la realización  
de la parte experimental de este trabajo.**

**A Química Hoechst  
A Química Amtex  
Al Grupo Terra  
Por la donación de materias primas.**

**Especialmente a mis asesores  
Q. F. B. Rosa María Cruz Hernández  
Dr. Faustino Mijangos Santiago**

**Hay un brotar de piedras preciosas,  
hay un florecer de plumas de quetzal.  
¿Son acaso tu corazón, dador de la vida?  
Nadie dice, estando a tu lado,  
que viva en la indigencia.**

**Nezahualcóyotl.**

**Nur die Fülle führt zu Klarheit,  
Und im Abgrund wohnt die Wahrheit.**

**Soló la plenitud conduce a la claridad,  
y en las profundidades habita la verdad.**

**Schiller.**

# Contenido

---

	página
INTRODUCCION .....	1
1. LUBRICANTES .....	3
1.1. Función en la formulación y fabricación de comprimidos .....	4
1.2. Características de los comprimidos afectadas por el lubricante .....	7
2. COMPATIBILIDAD .....	10
3. ANALISIS TERMICO .....	14
3.1. Aplicaciones de CDB y ATG en Farmacia .....	17
4. DISEÑO EXPERIMENTAL .....	19
5. PARTE EXPERIMENTAL .....	23
5.1. Material y Equipo .....	24
5.2. Trabajo Preliminar .....	25
5.3. Método .....	26
6. RESULTADOS Y ANALISIS .....	29
7. CONCLUSIONES .....	37
8. SUGERENCIAS .....	38
9. BIBLIOGRAFIA .....	39
APENDICE. Propiedades del principio activo y excipientes .....	43



	página
<i>Figura 1.1. Representación esquemática de la función del deslizante</i> .....	4
<i>Figura 1.2. Función del antiadherente durante la compresión</i> .....	5
<i>Figura 1.3. Función del lubricante durante la compresión</i> .....	6
<i>Figura 1.4. Modo de acción del lubricante</i> .....	7
<i>Figura 3.1. Esquema del equipo utilizado (DTA Mettler 30)</i> .....	16
<i>Figura 5.1. Esquema del procedimiento para el análisis por CDB y ATG</i> .....	23
<i>Figura 6.1. Análisis de la furosemida por CDB y ATG</i> .....	28
<i>Figura 6.2. Análisis por CDB y ATG de los lubricantes utilizados</i> .....	29
<i>Figura 6.3. Análisis de las mezclas de lubricantes</i> .....	30
<i>Figura 6.4. Análisis por CDB y ATG de los dos tipos de CMC y HPMC</i> .....	31
<i>Figura 6.5. Termograma predicho para las mezclas completas</i> .....	32
<i>Figura 6.6. Termogramas de las mezclas con el 1% de lubricante</i> .....	33
<i>Figura 6.7. Termogramas de las mezclas con el 5% de lubricante</i> .....	34



	página
<i>Tabla I. Aplicaciones del ATG y CDB en farmacia</i> .....	17
<i>Tabla II. Factores y niveles estudiados</i> .....	20
<i>Tabla III. Mezclas de polímero utilizadas CMC-HPMC 20:1</i> .....	20
<i>Tabla IV. Diseño factorial completo</i> .....	21
<i>Tabla V. Fórmula base utilizada para la elección de los factores y niveles estudiados</i> .....	21
<i>Tabla VI. Matriz de experimentación</i> .....	22
<i>Tabla VII. Resultados del análisis por CDB de las mezclas seleccionadas</i> .....	35



# GLOSARIO

°C	Grados Celsius
°C/min	Grados Celsius por minuto
$\Delta H$	Entalpía
AT	Análisis Térmico
ATD	Análisis Térmico Diferencial
ATG	Análisis Termogravimétrico
cc/g	Centímetros cúbicos por gramo
cc/min	Centímetros cúbicos por minuto
CDB	Calorimetría Diferencial de Barrido
CMC	Carboximetilcelulosa sódica
endo	Endotérmico
exo	Exotérmico
He	Helio
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulosa
J/g	Joules por gramo
mg	Miligramos
N <sub>2</sub>	Nitrógeno
p.f.	Punto de fusión
P.M.	Peso Molecular
r.p.m.	Revoluciones por minuto
r <sup>2</sup>	Coefficiente de determinación
Ti	Temperatura de inicio

# INTRODUCCION

En una formulación para tabletas que serán fabricadas por compresión directa, generalmente se incluyen varios excipientes además del principio activo. Los excipientes deben ser seleccionados con el objeto de evitar problemas en el proceso, así como proporcionar un producto de características adecuadas, tanto en apariencia como en desempeño (perfil adecuado de disolución, tiempo de expiración, etc.).

Para el caso de la furosemida, anteriormente se ha realizado trabajo experimental en la FES Zaragoza y FES Cusutitlán. En la formulación estudiada se encontró que el lubricante inflúa sobre las características tanto de liberación del fármaco como en la apariencia de las comprimidos.

Por esta razón el presente trabajo tiene como objetivo: Evaluar por calorimetría diferencial de barrido el efecto del lubricante en el comportamiento térmico de una formulación para tabletas de furosemida.

Para cubrir este objetivo debe realizarse una descripción de lo que es un lubricante y como actúa en la formulación propuesta, lo que se presenta en el capítulo 1.

Un aspecto asociado a la formulación se denomina compatibilidad y es importante tenerlo en cuenta para realizar el análisis de los resultados obtenidos, este se discute en el capítulo 2.

Debido a que la técnica de análisis usada es el Análisis Térmico (AT), en el capítulo 3 se aborda este tema, particularmente el Análisis Termogravimétrico (ATG) y Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB).

Para este trabajo se seleccionaron como lubricantes el estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio coloidal, aceite de castor hidrogenado y dos mezclas de lubricantes (estearato de magnesio-talco y estearato de magnesio-dióxido de silicio coloidal). Además se incluyeron dos tipos de carboximetilcelulosa y dos tipos de hidroxipropilmetilcelulosa.

El análisis se realizó evaluando mezclas con todos los componentes de la formulación (mezclas completas), esta opción se tomó en cuenta para obtener mayor información sobre el comportamiento de los componentes de la formulación en un sistema parecido al usado a nivel industrial. En el capítulo 4, se describe la selección de las mezclas evaluadas mediante un diseño experimental.

En el capítulo 5 se describe la parte experimental, tanto materiales como procedimientos utilizados en la caracterización de las mezclas.

En el capítulo 6 se presentan los resultados obtenidos y el análisis de los mismos.

Las conclusiones alcanzadas del trabajo experimental se presentan en el capítulo 7, en el capítulo 8 se proporcionan algunas sugerencias para la continuación del presente trabajo y en el capítulo 9 se incluye la bibliografía utilizada. Al final se incluye un apéndice en el que se describen algunas propiedades de los excipientes y principio activo utilizados en el estudio.

## 1. LUBRICANTES

Los lubricantes son componentes esenciales de todas las formulaciones de tabletas, debido a que previenen el pegado a los punzones. Sin lubricantes las tabletas, no pueden ser fabricadas. Un lubricante puede definirse como un material que en cantidades pequeñas reduce la fricción que se produce en la interfase de dos superficies. Además, debe ser capaz de reducir el desgaste sobre las superficies de frotamiento [48].

El flujo de sólidos está involucrado en muchas operaciones farmacéuticas tales como mezclado, encapsulado, tableteado y el empaque de polvos y granulados. Las propiedades de flujo de una formulación pueden mejorarse por procedimientos como la granulación, secado por aspersión o al agregar un lubricante [22].

El flujo de las partículas *per se* es la primera consideración que se toma en la formulación de comprimidos. Cualquier fricción o adhesión entre los materiales y el equipo es considerado secundario, aunque no puede ignorarse en el tableteado.

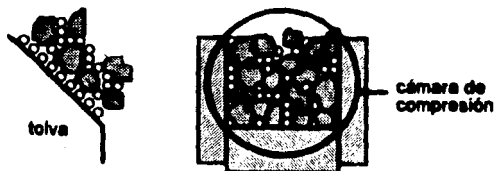
El excipiente que sin lugar a duda influye de manera drástica sobre una formulación de tabletas tanto a nivel de características farmacotécnicas, como en la velocidad de disolución es el lubricante; a continuación se mencionan algunos aspectos de interés sobre estos compuestos.

### 1.1. Función en la formulación y fabricación de comprimidos

Los lubricantes son agregados a una formulación de tabletas principalmente para reducir la fricción entre las paredes de los punzones y gránulos durante la formación de la tableta y su expulsión. Las otras funciones que se atribuyen a un lubricante son prevenir el pegado de los gránulos a las partes de la tableteadora y mejorar las propiedades de flujo de los gránulos; debido a que el término "lubricante" en muchas ocasiones es utilizado en forma indistinta, ya sea que se trata de un deslizante, antiadherente o lubricante, en los siguientes párrafos se describen dichos términos [22, 46].

#### Deslizante

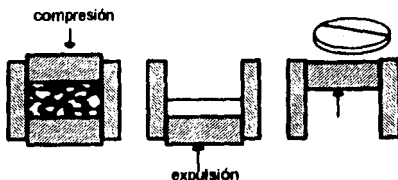
· Ayuda a regular el flujo en la tolva y el llenado de la matriz como se observa en la *Figura 1.1*, lo que se traduce en un mejor llenado de la cámara de compresión y obtención de regularidad en la masa de los comprimidos. Esta función es ejercida por el ácido esteárico, almidones, talco y polietilenglicol 4000 entre otros [53].



*Figura 1.1. Representación esquemática de la función del deslizante.*

### Antiadherente

Su función es la de evitar el pegado del material a comprimir a las superficies de matriz y punzones durante la compresión y expulsión de la tableta como se observa en la *Figura 1.2*, lo que repercute en la obtención de comprimidos de buen aspecto [40]. El talco y los estearatos metálicos entre otros materiales realizan esta función.



*Figura 1.2. Función del antiadherente durante la compresión.*

### Lubricante [48, 53]

El lubricante reduce la fricción entre las piezas metálicas (punzón y matriz) y las fricciones interparticulares del material a comprimir, lo que se traduce en una mayor duración de las piezas metálicas, se evita un mayor consumo de energía para la compresión, así como problemas de estabilidad que se producirían al aumentar la temperatura en la cámara de compresión (*Figura 1.3*). Entre las sustancias que ejercen esta acción están el ácido esteárico y los estearatos metálicos.

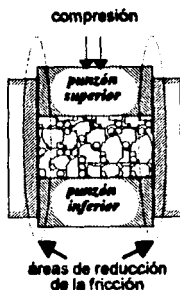


Figura 1.3. Función del lubricante durante la compresión.

Un lubricante dado puede ofrecer una o más de estas propiedades en diferente grado pero ningún material es altamente eficiente en las tres categorías, por lo que se hace frecuente el uso de mezclas de lubricantes para que en lo posible se alcance el efecto lubricante total. Sin embargo se requiere una selección cuidadosa debido a que algunos lubricantes pueden interactuar adversamente cuando se utilizan combinados.

A pesar de que los lubricantes se han utilizado en la práctica por muchas décadas, es solamente en los últimos 25 años que el proceso de lubricación ha sido estudiado como un aspecto fundamental.

#### Modo de acción [48]

La forma en la que los lubricantes ejercen su función dentro de una formulación se clasifica en dos:

- a) Laminar, al entrar en contacto con la superficie de otros sólidos o superficies existe un mejor deslizamiento entre estas (Figura 1.4).

b) Pelicular. esta se produce a dos niveles:

- Sobre la superficie de los gránulos se forma una película de lubricante que subsiste durante la compresión.
- Sobre las superficies de los punzones y matriz que se encuentran en contacto con el material a comprimir se forma una película de lubricante, con lo cual se facilita tanto la compresión como la expulsión durante la operación.

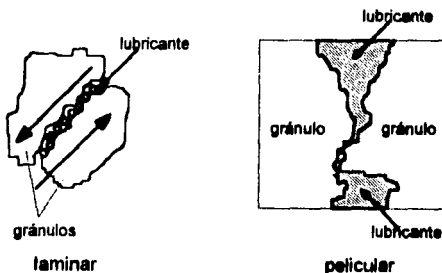


Figura 1.4. Modo de acción del lubricante.

## 1.2. Características de los comprimidos afectadas por el lubricante

Los lubricantes no solamente imparten mejoras en las propiedades de flujo del material a comprimir, sino que muy a menudo se presentan efectos indeseables en las propiedades farmacotécnicas atribuibles al tipo o porcentaje de lubricante utilizado. Dentro de las propiedades que se ven afectadas por el



lubricante están el perfil de disolución, la desintegración y la dureza, de las cuales se habla en los siguientes párrafos.

### Perfil de disolución

La evaluación de la disolución de un fármaco es la prueba *in vitro* que evalúa en cierta medida el comportamiento que tendrá ese mismo fármaco *in vivo*, sin embargo la biodisponibilidad de un fármaco contenido en una tableta u otra forma farmacéutica, es un problema muy complejo y el resultado de la prueba de disolución no provee en sí un índice de biodisponibilidad.

La mayoría de los lubricantes son de naturaleza hidrofóbica, que al encontrarse sobre la superficie de la tableta y de los gránulos que la forman impiden la penetración del medio de disolución al interior del comprimido, con lo cual existe un aumento del tiempo de disolución debido a un incremento de la concentración de lubricante en la formulación, existen casos donde el aumento del tiempo de disolución es insignificante, por ejemplo cuando se utiliza ácido esteárico y aceite de castor hidrogenado [58].

### Desintegración

Para que un fármaco este disponible para el cuerpo, primero debe de estar en solución, para la mayoría de las tabletas convencionales, el primer paso importante en la secuencia es el "rompimiento" de la tableta en pedazos pequeños o gránulos. Este proceso se conoce como desintegración, aunque *a priori* no se espera una correlación entre la desintegración y la disolución, a menudo la desintegración es un factor limitante para disolución de un fármaco. La prueba de desintegración se utiliza para monitorear el proceso de elaboración de tabletas y asegurar la uniformidad de lote a lote.

La desintegración se ve afectada similarmente por los mismos factores que el perfil de disolución, el aumento en el tiempo de desintegración es causado por la formación de una película de lubricante sobre las partículas de los ingredientes de la tableta, la formación de tal película hidrofóbica puede dramáticamente disminuir la humectabilidad de una mezcla de polvo y por lo tanto retardar la penetración de agua al interior de las tabletas lo cual está en función de la naturaleza y cantidad de lubricante utilizada en la formulación [3]. Entre los lubricantes que aumentan el tiempo de desintegración tenemos al estearato de magnesio [39], entre los que la hacen variar muy poco esta el talco y los que no la modifican ácido esteárico y el palmitoestearato de glicerilo [58].

#### Dureza

Generalmente con un aumento en el porcentaje de lubricante existe una disminución en la dureza de los comprimidos, lo cual se debe a que la película de lubricante formada en la superficie de los gránulos impide y debilita la formación de uniones entre partículas [46].

Los parámetros mencionados se evalúan en comprimidos, razón por la cual resulta conveniente estudiar las mezclas completas desde preformulación y así, a partir de estas correlacionar el comportamiento del lubricante en toda la formulación.

## 2. COMPATIBILIDAD

Para que la formulación de una forma farmacéutica sólida cumpla con las características necesarias de calidad de una formulación efectiva y estable debe realizarse una selección cuidadosa de los excipientes utilizados para facilitar su administración y que estos contribuyan a la liberación consistente y biodisponibilidad del fármaco, además de protegerlo de la degradación [75].

Generalmente, al formular una forma farmacéutica los objetivos están implícitos en la calidad del producto final, de tal forma que los problemas de compatibilidad y estabilidad deberán ser resueltos durante el desarrollo de la forma farmacéutica.

Debido a que es conveniente puntualizar la diferencia que en este trabajo se propone entre los términos de interacción, estabilidad y compatibilidad, en los siguientes párrafos se tratan estos conceptos.

Por interacción se entiende cualquier efecto que se produce recíprocamente entre dos o más componentes de un sistema y que puede afectar al sistema ya sea de forma positiva o negativa.

Las interacciones que pueden conducir a incompatibilidades se producen debido a [75]:

Principios activos entre sí

Principios activos y excipientes

Excipientes entre sí

Principios activos y excipientes con los materiales de empaque

Contaminantes de las sustancias utilizadas con principios activos y excipientes

Por compatibilidad se entiende que no existen alteraciones degradativas de una forma farmacéutica que pueden ser provocadas por interacciones entre dos o más componentes durante un proceso que ocurre relativamente rápido. Es decir que no existen alteraciones intencionadas que afectan a la acción o que hacen que no pueda garantizarse una dosificación exacta o que influyen el aspecto tan negativamente que la forma farmacéutica tiene que ser rechazada por razones de calidad.

Si no aparece una alteración degradativa pasado un tiempo de almacenamiento se habla de que el producto es estable; se podría definir el término de estabilidad como: "el lapso de tiempo desde la preparación inicial y envase, durante el cual la forma farmacéutica continúa cumpliendo con las especificaciones presentadas en la monografía respecto a identidad, pureza, calidad y potencia", por lo cual no es posible una separación clara entre compatibilidad y estabilidad, sin embargo la diferencia real en la aplicación de estos términos es la etapa del desarrollo del medicamento en que nos encontremos; aplicándose el término compatibilidad durante la preformulación cuando no se han sometido a ningún proceso los materiales en estudio, mientras que estabilidad se aplica cuando ya se tiene definida la forma farmacéutica, además de que con frecuencia la compatibilidad es cualitativa.

Los factores ambientales tales como luz, aire, humedad y temperatura que pueden provocar alteraciones se enlistan dentro de los factores que afectan la compatibilidad [23, 75].

Anteriormente, se entendía que no existía compatibilidad solamente si los cambios se debían a los componentes que se encontraban en la

formulación, como licuefacción, alteración del sabor u olor, coloración, desprendimiento de gas, etc., actualmente, se reúnen estos fenómenos bajo el concepto de incompatibilidades manifiestas, las cuales se verifican por ensayos organolépticos, junto a ellas se utiliza el concepto introducido por Czetsch-Lindenwald "incompatibilidad latente" para las interacciones no reconocibles visualmente [23]. Su comprobación resulta posible solamente por el ensayo de liberación o de actividad. Existen transiciones entre las incompatibilidades manifiestas y latentes. Todas las incompatibilidades son siempre dependientes de la concentración, es decir que dos sustancias que a baja concentración no se influyen apreciablemente son compatibles, pero a mayores concentraciones pueden ser incompatibles. Mediante alteraciones de la concentración algunas incompatibilidades latentes pueden volverse manifiestas y viceversa.

El número de problemas de compatibilidad crece continuamente y para los farmacéuticos es una gran responsabilidad el reconocer a tiempo y evitar las incompatibilidades que puedan aparecer durante el desarrollo de una formulación.

En una mezcla de sólidos, interacciones químicas pueden ocurrir por mecanismos de fotólisis y oxidación entre otros.

La luz es uno de los factores más importantes a considerar durante la fabricación de tabletas debido a que en muchos casos se producen reacciones fotoquímicas, las cuales siguen un mecanismo de radicales libres, siendo este mecanismo el más común a encontrar en los sólidos.

Por la multiplicidad de las incompatibilidades que pueden presentarse no es posible seguir una regla para evitarlas, en ocasiones solo basta una medida estabilizadora y en otras ocasiones se debe recurrir al control de varios factores, pero en general se deben utilizar en lo posible solamente sustancias con la más alta pureza posible, para evitar de antemano las incompatibilidades debido a los contaminantes que pudiesen contener. Además, se debe utilizar la estructura del fármaco más estable, elegir los excipientes y forma farmacéutica adecuada, así como la técnica de preparación o proceso tecnofarmacéutico [23].

En general, las incompatibilidades que se pueden presentar durante una formulación se pueden dividir en los siguientes grupos:

Incompatibilidades Físicas

Incompatibilidades Químicas

Incompatibilidades Fisicoquímicas

Debido a que la influencia del lubricante, en el comportamiento térmico del sistema evaluado se realizó por análisis térmico, en el siguiente capítulo se abordan conceptos básicos sobre ATG y CDB.

### 3. ANÁLISIS TÉRMICO

Los métodos térmicos se basan en la medición de la relación dinámica entre la temperatura y alguna propiedad de un sistema tal como la masa, calor de reacción, o volumen [81]. Dentro de los métodos térmicos por importancia debido a su uso y aplicación se encuentran: el Análisis Térmico Diferencial (ATD), Análisis Termogravimétrico (ATG) y la Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) [81]. A continuación se describen aspectos básicos de ATG y CDB.

#### Análisis Termogravimétrico (ATG)

Este método mide cambios en la masa de una muestra mientras su temperatura se aumenta linealmente con el tiempo, proporcionando una medición cuantitativa debido a cualquier cambio de masa asociado a una transición [1]. El ATG puede registrar directamente la pérdida de peso respecto al tiempo o la temperatura, debida a deshidrataciones o descomposiciones. El gráfico del peso vs temperatura es llamado curva termogravimétrica o curva TG, estas curvas son características de cada compuesto o sistema, debido a la secuencia particular de las reacciones fisicoquímicas que se presentan a determinada temperatura y a tasas que son función de la estructura molecular; también a partir de estas curvas se obtienen datos relacionados con la termodinámica y la cinética de diversas reacciones químicas, de los mecanismos de reacción y de los productos intermedios y finales de la reacción [76].

## Equipo

El equipo requerido para un análisis termogravimétrico debe incluir componentes básicos como: una balanza analítica, horno, unidad para medir, programar y controlar la temperatura del horno, unidad que registre automáticamente los cambios de la masa y la temperatura, y un sistema que suministre una atmósfera inerte para la muestra [37].

## Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB)

Se basa en la medición de la compensación de potencia (calor por unidad de tiempo) necesaria para mantener una muestra y una sustancia de referencia a la misma temperatura, mientras la temperatura cambia linealmente con el tiempo, esto se logra colocando elementos de calentamiento separados en la cámara de la muestra y la de referencia. El calor suministrado (el cual es registrado) para compensar el calor perdido o ganado es consecuencia de las reacciones endo o exotérmicas que ocurren en la muestra.

Los procesos fisicoquímicos que son endotérmicos incluyen fusión, vaporización, sublimación, absorción y desabsorción, mientras que la adsorción es generalmente un cambio físico exotérmico, las transiciones cristalinas pueden ser exo o endotérmicas. Las reacciones químicas también pueden ser exo o endotérmicas.

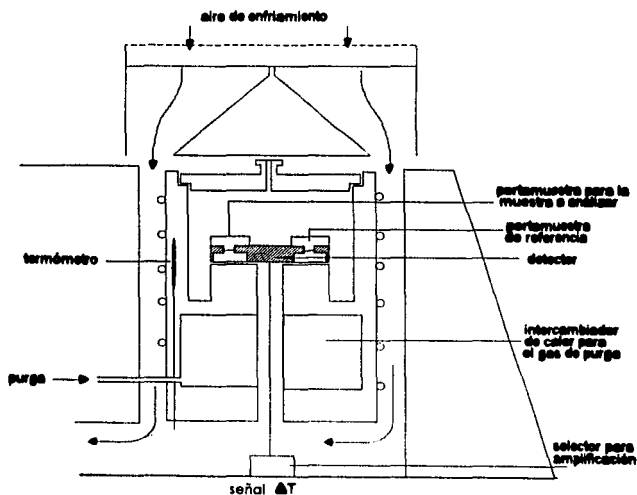
La representación gráfica de un análisis por CDB muestra la tasa diferencial del calentamiento vs la temperatura. El área bajo la curva es directamente proporcional al calor liberado o absorbido por la reacción [36]. Las



Áreas de los picos de los termogramas dependen de la masa de la muestra, el calor o entalpía ( $\Delta H$ ) del proceso, en cierta parte de la geometría y factores de conductividad del calor [61].

### Equipo

El equipo requerido para realizar análisis por CDB debe incluir componentes básicos como: un circuito para la medición de diferencia de temperatura; un dispositivo para calentar y uno de control de la temperatura; un amplificador y un registrador; y un sistema que suministre una atmósfera inerte para la muestra. En la *Figura 3.1* se esquematiza el equipo utilizado para el presente estudio.



*Figura 3.1. Esquema del equipo utilizado (DTA Mettler 30)*

### 3.1. Aplicaciones de CDB y ATG en Farmacia

Existe un gran número de artículos publicados donde se menciona la aplicación de la calorimetría en el estudio de sistemas bioquímicos y en otras áreas. La aplicación de la calorimetría especialmente en la investigación y desarrollo en el área farmacéutica ha sido posible debido al desarrollo de las técnicas calorimétricas y la creciente disponibilidad de equipo.

Debido a que dentro de las formas de dosificación farmacéutica los sólidos ocupan el mayor porcentaje, es lógico que la investigación y desarrollo por medio de estudios que involucran el análisis térmico encuentre en este campo una mayor aplicación, por lo que en los siguientes párrafos se mencionará la aplicación del análisis térmico a sólidos, ya sea de un principio activo o forma farmacéutica.

La CDB se ha aplicado a numerosos problemas en farmacia, una lista representativa se presenta en la *Tabla I* [74].

Determinación de punto de fusión
Determinación de pureza
Polimorfismo
Determinación de humedad
Estudios de interacción fármaco-excipientes
Estabilidad

*Tabla I. Aplicaciones del ATG y CDB en farmacia.*

Debido a que en el presente estudio se evalúa la interacción del lubricante en una formulación a continuación se establece su interpretación en el análisis térmico.

## Interacción

Las interacciones que pueden ocurrir en un sistema se observan en CDB por cambios en los eventos térmicos tales como desaparición o aparición de un pico endo o exotérmico [33]. Cambios en la forma del pico, en la temperatura de inicio o en la temperatura máxima del pico, también se pueden considerar los cambios en las alturas de los picos. Sin embargo se debe de tomar en cuenta que algunos cambios en la amplitud de la base de los picos, que conducen a cambios en el área o en la temperatura de inicio son debido al mezclado de los componentes sin indicar una interacción. A condición de que todas las características térmicas más o menos permanezcan en la muestra, la compatibilidad puede ser aceptada [29]. Si una interacción se detecta, entonces los excipientes involucrados se evitan o se evalúa si la interacción es significativa, es decir si los cambios que se presenten y se atribuyan a algún excipiente modifican sensiblemente el comportamiento del sistema evaluado.

Para evaluar las modificaciones en el comportamiento térmico de la formulación elegida, se determinó analizar mezclas que incluyeran todos los componentes de la formulación (mezclas completas), su selección se hizo con un diseño experimental, el cual se trata en el siguiente capítulo.

## 4. DISEÑO EXPERIMENTAL

La aplicación de los diseños experimentales se utilizan para maximizar la información disponible a partir de un número de experimentos dados. En el área farmacéutica durante la etapa de formulación los diseños experimentales son muy utilizados debido a las grandes ventajas que ofrecen, por ejemplo cuando la cantidad de los materiales con los que se experimenta es restringido; cuando se estudia un proceso, se diseñan una serie de experimentos de tal manera que la información necesaria se obtiene inclusive si el material disponible esta limitado para un número pequeño de operaciones [17].

Generalmente, es más adecuado estimar los efectos de varios factores simultáneamente y en un diseño experimental esto es posible (e.g., temperatura, pH, concentración de fármaco) a diferentes niveles (e.g., dos concentraciones de fármaco, una concentración alta y otra concentración baja) donde los resultados de todas las combinaciones de los niveles de los factores es observado (diseño factorial). Algunas modificaciones a los diseños factoriales pueden utilizarse en situaciones donde no es conveniente o posible realizar todas las combinaciones del diseño [4]. Los diseños factoriales son extremadamente útiles para una amplia variedad de situaciones experimentales, y su aplicación a problemas farmacéuticos pueden consultarse en publicaciones recientes.

Por lo anterior para el presente trabajo se realizó un diseño experimental, los factores y niveles estudiados se presentan en la *Tabla II*, del

lubricante se evaluaron 2 niveles, la concentración al 1% se representa con -1 y la del 5% con +1. En la *Tabla III* se presentan las mezclas de polímeros utilizadas CMC-HPMC en relación 20:1, y en la *Tabla IV* se presenta el diseño factorial completo.

FACTOR	TIPO	NIVEL	
<b>POLIMERO</b>			
Carboximetilcelulosa sódica A	CMC A		
Carboximetilcelulosa sódica B	CMC B		
Hidroxipropilmetilcelulosa C	HPMC C		
Hidroxipropilmetilcelulosa D	HPMC D		
<b>LUBRICANTE</b>			
Estearato de Magnesio	a	-1	+1
Dióxido de silicio coloidal	b	-1	+1
Talco	c	-1	+1
Aceite de castor hidrogenado	d	-1	+1
Estearato de magnesio - Dióxido de silicio coloidal (1:1)	e	-1	+1
Estearato de magnesio - talco (1:1)	f	-1	+1

*Tabla II. Factores y niveles estudiados.*

		HPMC	
		C	D
CMC	A	AC	AD
	B	BC	BD

*Tabla III. Mezclas de polímero utilizadas CMC-HPMC 20:1.*

		lubricante											
polimero		a		b		c		d		e		f	
		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
AC													
AD													
BC													
BD													

Tabla IV. Diseño factorial completo.

El peso de la furosemida, el tamaño de lote, velocidad y tiempo de mezclado, y las condiciones de análisis se mantuvieron constantes, mientras que para el tipo y porcentaje de polímeros y lubricantes utilizados se eligió conforme a la siguiente fórmula base [69]:

FORMULA BASE	CANTIDAD
FUROSEMIDA	20 %
CMC-HPMC 20:1	80 % - x %
LUBRICANTE	x %

Tabla V. Fórmula base utilizada para la elección de los factores y niveles estudiados.

El diseño experimental se realizó con el programa Echip Version 6 para Windows [50] y se obtuvo la matriz experimental presentada en la Tabla VI.

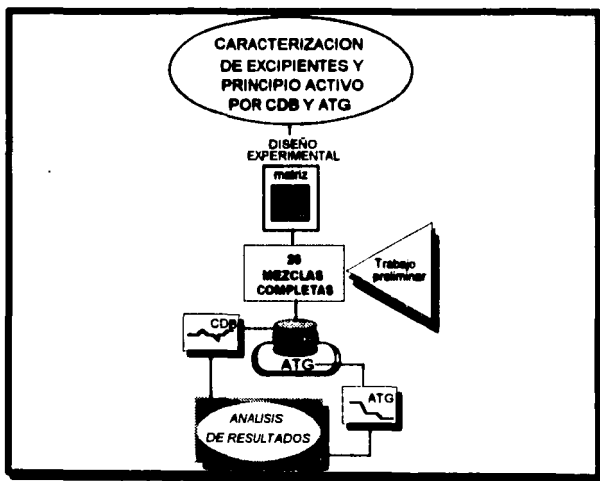
MEZCLA	CMC	HPMC	lubricante	nivel de lubricante
1	B	C	c	-1
2	B	C	e	-1
3	A	D	e	-1
4	B	C	a	1
5	A	C	b	-1
6	B	C	e	1
7	A	D	b	1
8	B	C	a	-1
9	A	D	a	1
10	B	D	c	1
11	A	C	d	1
12	A	C	c	1
13	A	C	d	1
14	A	C	b	-1
15	B	C	d	-1
16	B	D	d	1
17	A	D	f	1
18	B	D	c	1
19	B	D	b	-1
20	A	D	a	1
21	B	D	b	-1
22	A	D	f	-1
23	A	D	d	-1
24	B	C	f	-1
25	B	C	f	1
26	B	C	b	1

Tabla VI. Matriz de experimentación.

Después de obtener la composición de las mezclas completas, se procedió a su análisis como se menciona en el siguiente capítulo.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

En el presente capítulo se describen las actividades realizadas durante la experimentación, en la *Figura 5.1* se presenta el procedimiento esquematizado que se utilizó para el análisis por CDB y ATG de excipientes y mezclas completas, posteriormente se enlistan los excipientes, material y equipo utilizado, finalmente se describe el método para la caracterización por CDB y ATG del principio activo y excipientes, la selección de la composición de las mezclas a evaluar, preparación de las mezclas completas y su análisis.



*Figura 5.1.* Esquema del procedimiento para el análisis por CDB y ATG.



## 5.1. Material y Equipo

### PRINCIPIO ACTIVO Y EXCIPIENTES

Furosemida sódica (QUIMICA HOECHST)  
Aceite de castor hidrogenado (Capital City Products)  
Carbometilcelulosa sódica (QUIMICA AMTEX)  
Dióxido de silicio coloidal (Droguería Cosmopolita)  
Estearato de magnesio (Droguería Cosmopolita)  
Hidroxipropilmetilcelulosa (Grupo Terra)  
Talco (Droguería Cosmopolita)  
(Sus propiedades se describen en el apéndice)

### MATERIAL

Portamuestras de aluminio de 40 ml  
Prensa para sellar portamuestras  
Nitrógeno de alta pureza SIGMA  
Medidor de presión para el nitrógeno

### EQUIPO

DTA Mettler 30  
Balanza termogravimétrica Mettler TG 50  
Balanza microanalítica Mettler MT 5  
Controlador Mettler TC 11 TA Processor  
Computadora 386, monitor SVGA  
Plotter Hewlett packard ColorPro  
Balanza Analítica Mettler AT 400  
Mezclador de doble husillo Brabender de 30 g de capacidad

### PAQUETERIA DE COMPUTO

Software GraphWare TA 72PS.5  
Echip 6 para Windows

## 5.2. Trabajo Preliminar

### Estandarización del mezclado.

- La estandarización del mezclado se llevo a cabo en un mezclador de doble husillo de 30 g de capacidad, con tamaños de lote de 10 y 20 g utilizando las mezclas 1, 5 y 26 de la matriz experimental presentada en la *Tabla VI*, a continuación se presentan las actividades seguidas en esta etapa.
- Se pesaron los excipientes y principio activo para cada lote. En el mezclador se mantuvo constante la velocidad angular (50 rpm), la incorporación de los materiales fue el siguiente: CMC, HPMC, principio activo y lubricante o mezcla de lubricantes.
- Para determinar el tiempo de mezclado al cual se realizaron las mezclas completas se tomaron muestras a 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos las cuales se analizaron por ATG de la siguiente manera:
  - Se pesaron de 2.5 a 6 mg de muestra
  - Se realizó su ensayo en la balanza termogravimétrica Mettler TG 50 con una tasa de calentamiento de 10°C/min, de 30 a 500°C y un flujo de N<sub>2</sub> de 200 cc/min.
  - De los resultados obtenidos del ATG se decidió trabajar con 120 minutos de mezclado, para aumentar la probabilidad de contacto entre los materiales de la mezcla; el tamaño de la mezcla que se escogió fue de 20 g.

### 5.3. Método

**Caracterización del principio activo y excipientes por CDB y ATG.**

- Para el análisis por CDB se pesaron de 2.5 a 3.5 mg de muestra en la balanza microanalítica marca Mettler MT 5.
- La muestra se encapsuló en portamuestras de aluminio, y se procedió a su análisis en el equipo Mettler DSC 30, las condiciones de operación fueron con una tasa de calentamiento de 10°C/min, de 30 a 500°C con un flujo de N<sub>2</sub> de 40 cc/min.
- Además, de la caracterización de cada componente, también se caracterizaron las 2 mezclas de lubricantes propuestas en el diseño experimental *Tabla II*.

**Selección de la composición y mezclas a ensayar.**

La selección de la composición de las mezclas que se caracterizaron se describe en el capítulo de diseño experimental.

**Preparación de mezclas completas.**

La preparación de las mezclas completas se realizó de la manera como se estableció en la estandarización del mezclado.

**Análisis de mezclas completas.**

Este se llevo a cabo por CDB con las mismas condiciones utilizadas en la caracterización de excipientes.

El ATG se realizó de la misma manera como se describe en la estandarización del mezclado.

En el siguiente capítulo se presentan los resultados del análisis por CDB y ATG de excipientes, principio activo y análisis por CDB mezclas completas, el análisis de los termogramas obtenidos, así como el resultado del análisis con el programa Echip de las 26 mezclas evaluadas.

## 6. RESULTADOS Y ANALISIS

A continuación se presenta la información obtenida del análisis por CDB y ATG tanto del principio activo, excipientes y mezclas completas. En primer lugar se presenta el análisis del principio activo y excipientes utilizados y posteriormente el análisis de las 26 mezclas propuestas en el diseño experimental.

### □ Evaluación de los eventos térmicos

Esta se llevó a cabo con el evento térmico presentado por el principio activo, debido a que es este el componente de mayor interés en la formulación.

### ⇒ Principio Activo y Excipientes

En el análisis de la furosemida por CDB se observaron dos eventos térmicos; una exoterma a 212°C con un  $\Delta H$  de 117.4 J/g y un evento endotérmico a 272°C con un  $\Delta H$  de 197.6 J/g. Estos eventos fueron caracterizados como descomposición del material debido a la pérdida de masa a dichas temperaturas al analizarse por ATG como se muestra en la Figura 6.1.

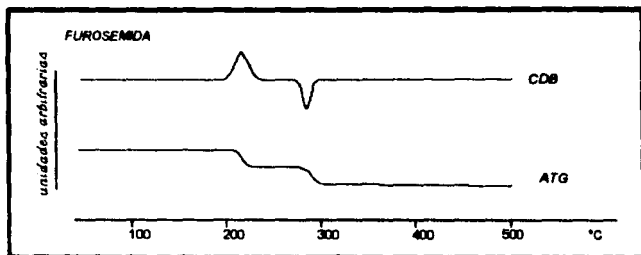
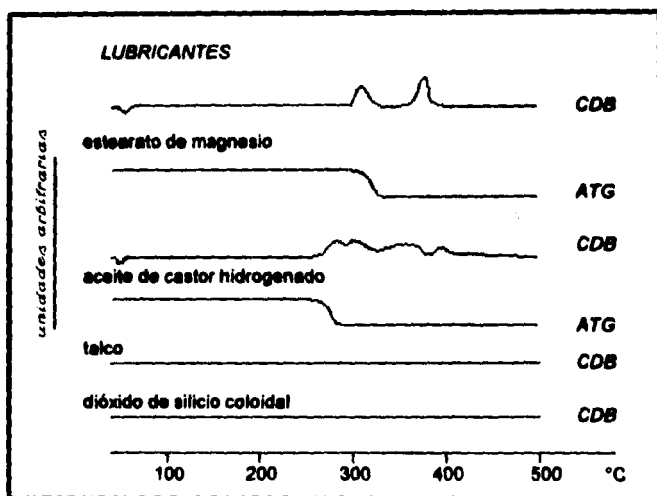


Figura 6.1. Análisis de la furosemida por CDB y ATG.

En la *Figura 6.2* se muestran los resultados para el análisis por CDB y ATG de los lubricantes individuales utilizados en el estudio. Sólo el estearato de magnesio y el aceite de castor hidrogenado presentan eventos térmicos apreciables en el rango de temperatura estudiado.

Para el estearato de magnesio se observa una endoterma a 80°C debido a la fusión del material y un evento exotérmico a 300°C asociado a descomposición. En el caso del aceite de castor hidrogenado se presenta una endoterma a 45°C y una exoterma a 250°C, la primera caracterizada por ATG como fusión del material y la segunda caracterizada como descomposición del mismo al existir pérdida de masa a dichas temperaturas.



*Figura 6.2.* Análisis por CDB y ATG de los lubricantes utilizados.

Por otra parte para el análisis de las mezclas de lubricantes estudiadas (e y f) en la *Figura 6.3* se muestran los termogramas obtenidos por CDB y ATG. Para la mezcla estearato de magnesio-dióxido de silicio coloidal se observa una endoterma a 80°C que corresponde a la fusión del estearato de magnesio; en tanto a 160°C y 280°C los eventos exotérmicos que se presentan están asociados a descomposición del material. El comportamiento de esta mezcla comparado con el de sus componentes, es distinto debido a que esta mezcla presenta un evento extra el cual puede asociarse a una interacción.

Respecto a la mezcla estearato de magnesio-talco se observa una disminución en el área de la endoterma de fusión asociada al estearato de magnesio, así como un aumento en la temperatura de inicio de la exoterma de descomposición y una disminución en la magnitud de este evento. De lo anterior se concluye que la mezcla estearato de magnesio-talco es más estable que sus componentes aislados.

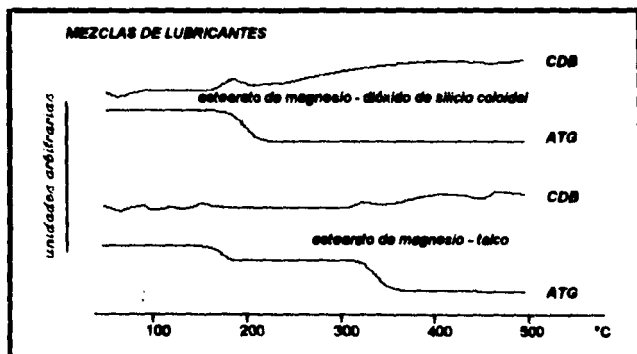
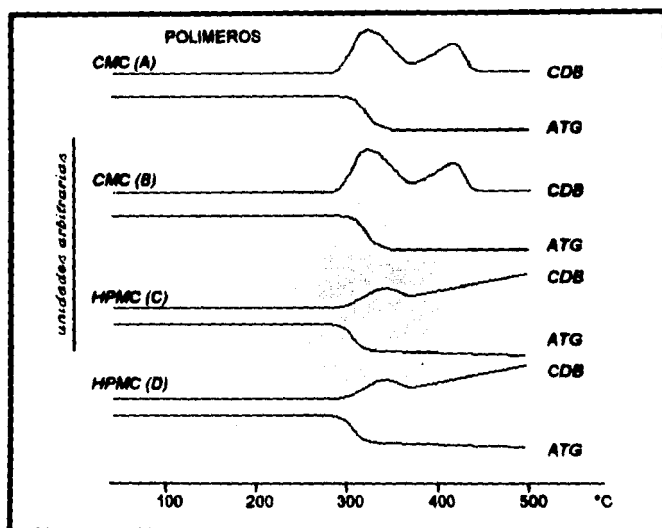


Figura 6.3. Análisis de las mezclas de lubricantes.

En la *Figura 6.4* se presentan el análisis por CDB y ATG de los dos tipos de CMC y los dos tipos de HPMC. En el caso de la CMC A y B se observan 2 eventos exotérmicos, ambos caracterizados como degradación del material al realizar el ATG. Se determinó que no hay diferencia significativa en el comportamiento térmico de ambos tipos de CMC. Del análisis por CDB del HPMC se observa que ambos tipos presentan un evento exotérmico similar, caracterizado por ATG como descomposición del polímero.

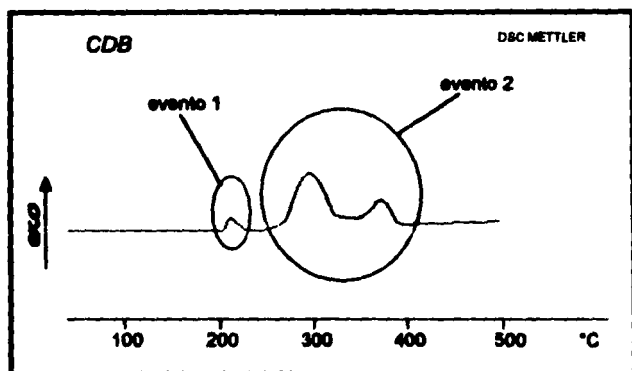
De los polímeros analizados la HPMC presenta una mejor estabilidad térmica a las condiciones de análisis.



*Figura 6.4.* Análisis por CDB y ATG de los dos tipos de CMC y HPMC.



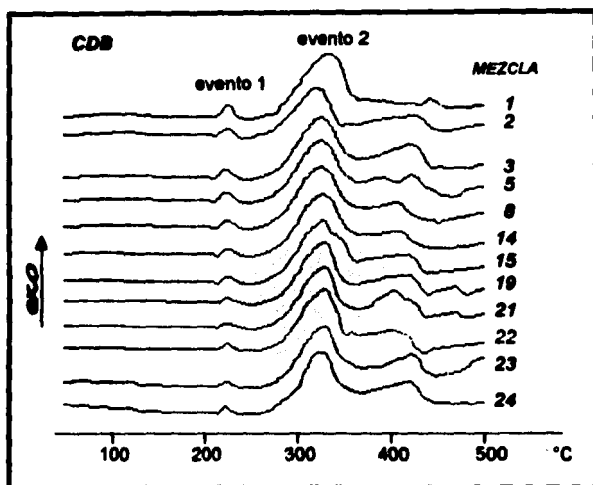
En la *Figura 6.5*, se representa el termograma donde se muestran los eventos térmicos que se esperan de las mezclas completas al realizar el análisis por CDB. Debido a que los lubricantes dióxido de silicio coloidal y talco no presentaron eventos térmicos y los eventos presentados por los demás lubricantes se presentan en el rango de temperatura al cual tanto el principio activo como los polímeros presentaron sus eventos térmicos, se observarán al menos dos eventos en todas las mezclas, el primero a 210°C debido al principio activo, y el segundo a 280°C correspondiente a los polímeros.



*Figura 6.5. Termograma predicho para las mezclas completas.*

## ⇒ Mezclas

A continuación se presentan los termogramas obtenidos por CDB de las mezclas evaluadas, para su presentación se agruparon tomando en cuenta el diseño experimental, de tal forma que en la *Figura 6.6* se presentan las mezclas que contienen el nivel bajo del lubricante (1%) y en la *Figura 6.7* las mezclas con el nivel alto de lubricante (5%).



*Figura 6.6. Termogramas de las mezclas con el 1% de lubricante.*

La evaluación de las transiciones en las mezclas se llevó a cabo con los eventos térmicos asociados al principio activo. Todas las mezclas presentaron dos eventos exotérmicos, el primer evento asociado a la descomposición de la

dos eventos exotérmicos, el primer evento asociado a la descomposición de la furosemina, y el segundo debida a la descomposición de los polímeros.

Los eventos exotérmicos debido al lubricante no se aprecian debido a que su temperatura de inicio se encuentra en el intervalo de temperatura en el cual se presenta la exoterma debida a los polímeros.

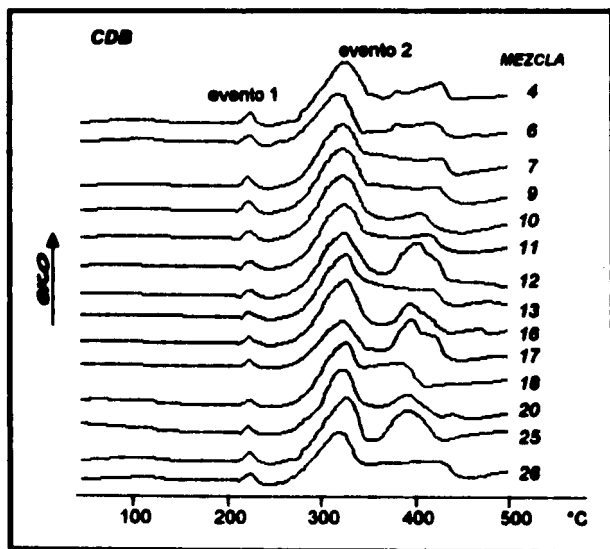


Figura 6.7. Termogramas de las mezclas con el 5% de lubricante.

En la *Tabla VII* se presenta el resultado del análisis por CDB del evento asociado al principio activo de las mezclas seleccionadas.

Mezcla	$\Delta H$ (J/g)	Ti (°C)
1	33.5	220
2	23.5	221
3	29.0	217
4	27.0	218
5	23.0	217
6	50.0	220
7	35.5	215
8	34.5	219
9	21.5	208
10	58.0	218
11	32.5	215
12	65.0	217
13	40.5	214
14	57.5	215
15	58.0	216
16	43.5	214
17	55.5	206
18	27.5	218
19	40.0	216
20	22.0	207
21	46.5	219
22	45.0	213
23	34.0	213
24	38.0	214
25	34.0	205
26	36.5	216

Tabla VII. Resultados del análisis por CDB de las mezclas seleccionadas.

$\Delta H$  = Entalpía de descomposición de la furosemida en J/g de furosemida.

Ti = Temperatura de inicio del evento térmico debido a la furosemida.

Con los resultados de la Tabla VII se realizó el análisis con el programa Echip, encontrándose:

Para la entalpia de descomposición de la furosemida

$$\Delta H = 40.2854 + 0.5784\%LUB + 4.2788LUB[e] + 5.88978LUB[e]\%LUB$$

Este modelo presenta una  $r^2$  de 0.271, lo que indica que el comportamiento del  $\Delta H$  no es función del lubricante ni de la concentración del mismo en la formulación.

Para la temperatura de inicio del evento térmico de la furosemida

$$T_i = 214.982 - 0.6858\%LUB + 1.1385CMC - 0.9071HPMC + 2.5881LUB[c] + 3.8672LUB[e] - 8.2286LUB[\eta] + 1.0847LUB[c]\%LUB - 0.9025LUB[\eta]\%LUB$$

Este modelo presenta una  $r^2$  de 0.812, lo que indica que la temperatura de inicio ( $T_i$ ) si esta en función del lubricante y de la concentración del mismo en la formulación.

La mezcla de lubricantes estearato de magnesio-talco ( $\eta$ ), es el término con el coeficiente más grande, es decir tiene mayor influencia sobre la temperatura de inicio, la mezcla estearato de magnesio-dióxido de silicio coloidal (e) le sigue en importancia y posteriormente el talco (c), mientras que el porcentaje de lubricante así como las interacciones entre lubricante y el porcentaje de lubricante tienen una menor influencia, lo mismo que los polímeros utilizados.

## 7. CONCLUSIONES

- El evento térmico asociado al principio activo se presenta en todas las mezclas analizadas y su comportamiento es modificado tanto por el tipo de lubricante como por el porcentaje del mismo, lo cual se puede evaluar por Calorimetría Diferencial de Barrido.
- El lubricante más favorable para la formulación es la mezcla estearato de magnesio-dióxido de silicio coloidal (e), seguido del talco (c). El estearato de magnesio-talco (f) es el lubricante menos favorable para la formulación evaluada, debido a que disminuye la temperatura de inicio de descomposición del principio activo.

## 8. SUGERENCIAS

Realizar comprimidos con la composición de las mezclas evaluadas y correlacionar el perfil de disolución con los resultados obtenidos del análisis térmico.

Evaluar el efecto del lubricante sobre todos los eventos térmicos que presentan las mezclas completas.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Akers, J. M., "Preformulation testing of solid oral dosage form drugs", Can. J. Pharm. Sci., 11 (1), 1-10 (1976).
2. Bauer, M. et al., "Differential scanning calorimetry study of interaction of antidepressant drug, noradrenaline, and 5-hydroxytryptamine with a membrane model", J. Pharm. Sci., 79 (10), 897-901 (1990).
3. Bolhuis, G. K. et al., "Interaction of tablet disintegrants and magnesium stearate during mixing I: Effect on tablet disintegration", J. Pharm. Sci., 70 (12), 1328-1330 (1981).
4. Bolton, L., "Factorial design in pharmaceutical stability studies", J. Pharm. Sci., 72 (4), 362-366 (1983).
5. Bonferoni, M. C. et al., "Rheological properties and sensitivity to erosion of sodium carboxymethylcellulose", 6ème Congrès International de Technologie Pharmaceutique, 241-249 (1990).
6. Borowitz, B., Essential of Physics, Adison Wesley, USA (1967), pp 619, 620.
7. Botha, S. A. and Lötter A. P., "Compatibility study between atenolol and tablet excipients using differential scanning calorimetry", Drug Dev. Ind. Pharm., 16(12), 1945-1954 (1990).
8. Botha, S. A. and Lötter A. P., "Compatibility study between naproxen and tablet excipients using differential scanning calorimetry", Drug Dev. Ind. Pharm., 16 (4), 673-683 (1990).
9. Botha, S. A. and Lötter A. P., "Compatibility study between oxprenolol hydrochloride and tablet excipients using differential scanning calorimetry", Drug Dev. Ind. Pharm., 15 (11), 1843-1853 (1989).
10. Botha, S. A. and Lötter A. P., "Compatibility study between oxprenolol hydrochloride, temazepam and tablet excipients using differential scanning calorimetry", Drug Dev. Ind. Pharm., 16 (2), 331-345 (1990).
11. Brittain, H. G., "Raw materials", Drug Dev. Ind. Pharm., 15(13), 2083-2103 (1989).
12. Capital City Products Co., Sterotex® the Unique Lubricant for Tableting and Compaction, Bulletin, (1987).
13. Carstensen, J. T., Solid Pharmaceutics: Mechanical Properties and Rate Phenomena, Academic Press, USA (1980), pp 57-65, 211-212.
14. Carstensen, J. T. et al., "Statistical approaches to stability protocol design", J. Pharm. Sci., 81 (3), 303-308 (1992).
15. Carstensen, J. T., Theory of Pharmaceutical Systems, Vol. II Heterogeneous Systems, Academic Press., USA (1973), pp 325-329.
16. Castelli, F. et al., "Calorimetric studies of interaction of 4-biphenylacetic acid and its  $\beta$ -cyclodextrin inclusion compound with lipid model membrane" Int. J. Pharm., 52, 115-121 (1989).
17. Charlot, M. et al., "Experimental design for pharmaceutical process characterization and optimization using an exchange algorithm", Drug Dev. Ind. Pharm., 14(15-17), 2535-2556 (1988).
18. Contreras, M. D. et al., "The perfection of a method for the determination of the temperature/vapour-pressure function of liquids by differential scanning calorimetry", Thermochim. Acta, 219, 167-172 (1993).

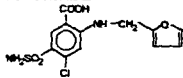
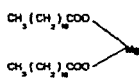


19. Cotton, M. L., et al., "Drug-exipient interaction study of enalapril maleate using thermal analysis and scanning electron microscopy", Int. J. Pharm., 40, 129-142 (1987).
20. Cruz, H. R. M. y Mijangos S. F., "La calorimetría diferencial de barrido. Algunos fundamentos y posibles alternativas de uso en el área farmacéutica." TIP, 11(4), 14-18 (1994).
21. Cruz, H. R. M., Estudio por Calorimetría Diferencial de Barrido de mezclas antihistamínicos-excipientes para compresión directa, FES Zaragoza UNAM, México, México. Tesis de licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo (1993), pág. 83.
22. Danish, F. Q. and Parrot E. L., "Effect of concentration and size of lubricant on flow rate of granules", J. Pharm. Sci., 60(5), 752-754 (1971).
23. Dänr, A., Pharmazeutische Technologie, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin (1979), pp 334-361.
24. Dawoodbhai, S. S. and Rhodes C. T., "Pharmaceutical and cosmetics uses of talc", Drug Dev. Ind. Pharm., 16(16), 2409-2429 (1990).
25. Dawoodbhai, S. S. et al., "Glidants and lubricant properties of several types of talcs", Drug Dev. Ind. Pharm., 13(13), 2441-2467 (1987).
26. Ertel, K. D. and Carstensen J. T., "Chemical, physical, and lubricant properties of magnesium stearate", J. Pharm. Sci., 77(7) 625-629 (1988).
27. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, 5a. edición, México (1988), pág. 289-290, 295-304.
28. Florey, K., Analytical Profiles of Drugs Substances, Vol. 18, Academic Press, Inc., USA (1989), pp 158-185.
29. Ford, J. L. and Timmins P., Pharmaceutical Thermal Analysis Techniques and Applications, John Wiley & Sons, New York (1989), pp 238-246.
30. Gary, D. C. and O'Reilly E. J., Instrumental Analysis, 2nd ed., Allyn and Bacon, Inc., USA (1986), pp 523-556.
31. Gimzewekj, E. and Audley G., "Thermal Hazards: Calculating adiabatic behaviour from differential scanning calorimetry (DSC) data", Thermochemica Acta, 214, 129-140 (1993).
32. Gehenot, A. et al., "Value of thermal analysis in critical evaluation of classical methods of melting point determination", Int. J. Pharm., 45, 12-17 (1988).
33. Giron, D., "Thermal analysis in pharmaceutical routine analysis", Acta Pharm. Jugosl., 40 95-157 (1990).
34. Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Society of Great Britain-Academy of Pharmaceutical Science, USA (1983), pp 45-48, 49, 50, 138-140, 142-144, 173-175, 253-256, 321-324.
35. Hogan, E. J., "Hidroxipropilmetilcelulosa sustained release technology", Drug Dev. Ind. Pharm., 15 (6), 975-999 (1989).
36. Jespersen, N., Thermal and Calorimetric Methods of Analysis, in Instrumental Analysis, by Christian G. D. and O'Reilly J. E., 2nd ed., Allyn and Bacon, Inc., USA (1986), pp 523-545.
37. Junghani, S. H. et al., "The measurement of die wall forces to determine the minimum concentration of lubricant needed for tablet formulations", Acta Pharm. Technol., 30(3), 224-230, (1984).

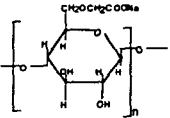
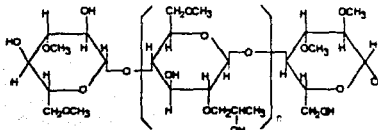
38. Kim, K. H. et al., "Application of differential scanning calorimetry to the study of solid drug dispersions", *J. Pharm. Sci.*, 74 (3), 283-289 (1985).
39. Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 3th ed., Vol. 4, John Wiley & Sons, USA (1978), pp 881.
40. Lachman, L., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy., Lea & Febinger, Philadelphia (1976), pp 306-307.
41. Law, S. L. et al., "Compatibility study of propoxyphene HCl solid mixtures using differential scanning calorimetry", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 14(10), 1465-1470 (1988).
42. Lerk, P. C. and Sucker H., "Interaction of magnesium stearate and talc upon tableting mixtures, I: Effect on ejection force after compaction", *Acta Pharm. Technol.*, 34(2), 66-71 (1988).
43. Lindenbaum, S., "Calorimetry in Pharmaceutical Research and Development", in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, by Swarbrick J. and Boylan J. C., Marcel Dekker, New York (1988), pp 233-248.
44. Matsuda, Y. and Tatsumi E., "Physicochemical characterization of furosemide modifications", *Int. J. Pharm.*, 60, 11-26 (1990).
45. Mettler, Thermal Analysis Systems Bulletin. (1990)
46. Miller, A. T. and York P., "Pharmaceutical tablet lubrication", *Int. J. Pharm.*, 41, 1-19 (1988).
47. Mitchell, K. et al., "The influence of substitution type on the performance of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose in gels and matrices", *Int. J. Pharm.*, 100, 143-154 (1993).
48. Moody, G. et al., "Tablet lubricants I: Theory and modes of action", *Int. J. Pharm.*, 9, 75-80 (1981).
49. Nyqvist, H., "Influence of substance properties on scaling up of tablet formulations", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 15(6&7) 957-964 (1989).
50. Ozil, P., Le Logiciel Echip Version 6 Sous Windows: De l'élaboration des plans d'expériences à l'interprétation des modèles., ENS, France (1993), pp 19-37.
51. Peck, G. E., et al., "Tablet Formulation and Design" in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, by Lieberman A. H. et al., Vol. 1, 2nd ed., Marcel Dekker, USA, pp 75-81.
52. Química Amtex, Información Técnica Sobre Carboximetilcelulosa (CMC), Boletín, (1988).
53. Rawlings, E. A., Bentley's Textbook of Pharmaceutics, 8th ed., Bailliere Tindall, London (1977), pp 305-309.
54. Roblot, L. et al., "Distribution of magnesium stearate on the surface of lubricated particles" *Int. J. Pharm.*, 31, 131-136 (1985).
55. Roblot, L. et al., "Effect of lubricant level and applied compressional pressure on surface friction of tablets" *J. Pharm. Sci.*, 74 (6), 697-699 (1985).
56. Sadek, H. M., et al., "A systematic approach to glidant selection", *Pharm. Technol.*, 6(2) 43-62 (1982).
57. Sallam, E. et al., "The use of differential scanning calorimetry (DSC) for direct determination of drug content in dosage forms", 5ème Congrès International de Technologie Pharmaceutique, 489-500 (1989).

58. Schrank, J. H., "Studies in quantitative determination of lubricant properties for tableting processes", Pharm. Tech., September, 71-83 (1983).
59. Shah, A. C. and Britten N. J., "Evaluation of reversible polymorphic phase transitions by thermal analysis", J. Pharm. Pharmacol., 39, 736-738 (1987).
60. Shangraw, R. F. et al., "Morphology and functionality in tablet excipients for direct compression", Pharm. Tech., 136-143, (1987).
61. Skoog, A. D., Principles of Instrumental Analysis, 3th ed., Saunders College Publishing, USA (1985), pp 713-720.
62. Staniforth, J. N., "Use of hydrogenated vegetable oil as a tablet lubricant", Drug Dev. Ind. Pharm., 13(7), 1141-1158 (1987).
63. Staniforth, J. N. et al., Aspects of Pharmaceutical Tribology, in Pharmaceutical Technology: Tableting Technology Vol. 2 (Compression) by Wells and Rubinstein, Ellis Horwood, Great Britain (1993), pp 189-205.
64. Steffens, K. J. and Koglin J., "Investigation of the mechanical properties of magnesium stearate using high-speed extrusion", 6ème Congrès International de Technologie Pharmaceutique, 250-259 (1990).
65. Treupel, R. L. and Puisieux F., "Distribution of magnesium stearate on the surface of lubricated particles", Int. J. Pharm., 31, 131-138 (1986).
66. The United States Pharmacopeia XXII, USA (1989), pp 597, 598.
67. Van, T. E. C. et al., Compatibility study between doxylamine succinate with other drugs and excipients using differential scanning calorimetry", Drug Dev. Ind. Pharm., 16 (14), 2125-2133 (1990).
68. Veiga, M. D. et al., "Thermal behavior of drugs from binary and ternary systems", Int. J. Pharm., 89, 119-124 (1993).
69. Velasco, P. E. y Aguilar R. M. G., Fabricación de comprimidos de furosemida de liberación controlada: Efecto del lubricante. FES Cuautitlán UNAM. Edo. de México, México. Tesis de licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo (1993), pág. 111.
70. Verhoeven, J. et al., "A controlled-release matrix of furosemide: Design, in vitro evaluation, pharmacological and pharmacodynamic evaluation", Int. J. Pharm., 45, 65-77 (1988).
71. Wada, Y. and Matsubara T., "Pseudopolymorphism and lubricating properties of magnesium stearate", Powder Tech., 78 (2), 109-114 (1994).
72. Wan, L. S. C. et al., "The effect of hydroxypropylmethylcellulose on water penetration into a matrix system", Int. J. Pharm., 73, 111-116 (1991).
73. Wan, L. S. C. et al., "Uptake of water by excipients in tablets", Int. J. Pharm., 50, 147-153 (1989).
74. Wendlandt, W. W., Thermal Analysis, 3rd ed., John Wiley & Sons, USA (1984), pp 419-424.
75. Wells, J. I., Pharmaceutical Preformulation; The Physicochemical Properties of Drug Substances, John Wiley & Sons, USA (1988), pp 215-219.
76. Willard, H. H., Métodos Instrumentales de Análisis, CECSA, México (1978), pág. 533-543.
77. Young, W. R., "Accelerated temperature pharmaceutical product stability determinations", Drug Dev. Ind. Pharm., 16(4), 551-569 (1990).

APENDICE. Propiedades del principio activo y excipientes.

Nombre y Fórmula	Función	Descripción y propiedades generales
<p><b>FUROSEMIDA [28]</b></p> <p>Fórmula empírica <math>C_{12}H_{11}ClN_2O_5S</math></p> <p>Fórmula estructural</p> 	<p>La furosemida es un diurético muy potente, de acción inmediata, que actúa predominantemente en la porción ascendente del asa de Henle.</p>	<p>PoVo de blanco a amarillo ligero, inodoro, casi inapide. P.M. 330.77 g/mol p.f. 208°C.</p> <p>Solubilidad. Es ligeramente soluble en agua, cloroformo y éter. Soluble en acetona, metanol, dimetilformamida y en soluciones de hidróxidos alcalinos.</p> <p>El pH de soluciones acuosas esta entre 8.9 a 9.3.</p> <p>Estabilidad. Las inyecciones de furosemida deben de almacenarse a temperatura de 15-30°C y protegerse de la luz. La exposición de las tabletas de furosemida a la luz pueden causar que se decoloren.</p>
<p><b>ESTEARATO DE MAGNESIO [34]</b></p> <p>Fórmula empírica <math>C_{36}H_{70}MgO_4</math></p> <p>Fórmula estructural</p> 	<p>Lubricante, deslizante o antiadherente en tabletas y cápsulas en concentraciones de 0.25 a 2.0 %.</p> <p>COMENTARIO</p> <p>Debido a su naturaleza hidrófoba, el estearato de magnesio puede retardar la disolución de un fármaco de una forma de dosificación sólida, y por lo tanto se recomendable utilizar una concentración lo más baja posible. Hay a menudo variaciones considerables entre lotes de estearato de magnesio, pero no ha sido posible correlacionarlas con la lubricidad observada. Existe evidencia que la naturaleza hidrofóbica del estearato de magnesio puede variar de lote a lote debido a la presencia de impurezas solubles en agua. Los lotes que contienen solamente una baja concentración de estas impurezas (principalmente estearato de sodio) han mostrado retardar la disolución de un fármaco en mayor medida que cuando se usan lotes que contienen más de estas impurezas.</p>	<p>PoVo fino, blanco de baja densidad. Su olor y sabor son ligeros pero característicos, y fácilmente se adhiera a la piel. P.M. 591.3 g/mol p.f. 88.5°C.</p> <p>Solubilidad.- Es insoluble en agua, alcohol y éter. Ligamente soluble en alcohol caliente y benceno.</p> <p>Densidad (He): 1.03 - 1.08 g/cc, volumen aparente: 3.0 - 8.4 cc/g, Volumen compactado: 2.5 - 6.2 cc/g. Absorción de humedad: Imperceptible.</p> <p>Formas polimórficas: Un trihidrato y un dihidrato, la forma trihidrato se ha aislado, el dihidrato posee las mejores propiedades como lubricante.</p> <p>Fluidez: Flujo pobre, por ser un poVo cohesivo</p> <p>Incompatibilidades.- Sustancias ácidas, sustancias alcalinas, sales de hierro. Evítase mezclar con materiales fuertemente oxidantes.</p> <p>Úsese con precaución con fármacos que son incompatibles con bases.</p> <p>El estearato de magnesio esta descrito como un poVo inerte. Clasificado como no peligroso, no se considera peligroso para la salud bajo condiciones normales de uso.</p>

Nombre y Fórmula	Función	Descripción y propiedades generales
<p><b>ACEITE DE CASTOR HIDROGENADO</b> [12, 34]</p> <p>Fórmula empírica</p> <p style="text-align: center;"><math>C_{57}O_{9}H_{110}</math></p> <p>Fórmula estructural</p> $\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{CH}_2\text{-O-C-(CH}_2\text{)}_6\text{-CH-(CH}_2\text{)}_6\text{-CH}_3 \\   \\ \text{OH} \\   \\ \text{CH}_2\text{-O-C-(CH}_2\text{)}_6\text{-CH-(CH}_2\text{)}_6\text{-CH}_3 \\   \\ \text{OH} \\   \\ \text{CH}_2\text{-O-C-(CH}_2\text{)}_6\text{-CH-(CH}_2\text{)}_6\text{-CH}_3 \end{array}$	<p><b>USO</b></p> <p>Agente de recubrimiento Matriz de fármacos de liberación retardada Lubricante de pastillas</p> <p><b>CONCENTRACION</b></p> <p>5-20% 5-10% 0.1-2%</p>	<p>Polvos finos blancos, precipitados o molidos, impalpables, de baja densidad. El olor y sabor son ligeros pero característicos. El polvo es untuoso y se adhiere a la piel fácilmente.</p> <p>P. M. 934 aproximadamente p.f. 65-66°C.</p> <p>Contenido de humedad: menor de 0.1%</p> <p>Insoluble en agua, soluble en acetona, tetracloruro de carbono y cloroformo (10%).</p>
<p><b>DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL) [34]</b></p> <p>Fórmula empírica</p> <p style="text-align: center;"><math>SiO_2</math></p>	<p>Desecante para materiales higroscópicos. Agente dispersante absorbente para líquidos en pastos o supositorios. Deslizante y antiadherente en el proceso de tableteado y encapsulación (0.1-0.5%). Suspensor y espesante tixotrópico en gases y preparaciones semisólidas (2-10%). El incremento de la viscosidad depende de la polaridad del líquido (los líquidos polares generalmente requieren mayor concentración que los líquidos no polares). En ungüentos, la viscosidad no depende de la temperatura. Estabilizador de emulsiones (1-5%). En aerosoles, promueve la suspensión de las partículas, elimina la obstrucción de la salida del spray (0.5-2%).</p>	<p>Polvo amarillo, blanco azulado, no arenoso, inodoro, inapido, ligero, desmenuzable, submicroscópico. Densidad 0.22 g/cc. Contenido de humedad 3.8%. Tamaño de partícula 7-16 nm.</p> <p>Insoluble en agua purificada; forma una dispersión coloidal; soluble en soluciones calientes de hidróxidos, insolubles en ácidos, excepto en fluorhídrico, insoluble en solventes orgánicos.</p> <p>El aerosil es higroscópico, absorbe grandes cantidades de agua sin licuarse. El uso del aerosil como excipiente puede causar consecuencias clínicas solo para las preparaciones de dietilbexolol.</p> <p>Seguridad: la inhalación prolongada del polvo puede causar fibrosis de los pulmones (silicosis). Talas incidentes no han sido reportados. Las aplicaciones intraperitoneal y subcutáneas pueden producir reacciones del tejido local y/o granulomas. El dióxido de silicio coloidal no debe ser administrado parenteralmente.</p>
<p><b>TALCO [34]</b></p> <p>Fórmula empírica</p> <p style="text-align: center;"><math>Mg_3(Si_2O_5)_4(OH)_4</math></p>	<p>Lubricante y deslizante en la elaboración de tabletas y cápsulas (1-4%).</p> <p style="text-align: center;"><b>COMENTARIOS</b></p> <p>El talco USP varía en composición química de acuerdo a su fuente y método de preparación.</p>	<p>Polvo cristalino muy fino, inodoro, impalpable, de blanco a gris; se adhiere fácilmente a la piel, suave al tacto.</p> <p>Humedad adsorbida: &lt; 1%.</p> <p>Insoluble en agua, solventes orgánicos, ácidos fríos y álcalis diluidos.</p> <p>Incompatibilidad con compuestos cationarios de arsénico.</p> <p>La exposición al polvo no parece ser perjudicial para la salud. No debe ser inhalado.</p>

Nombre y Fórmula	Función	Descripción y propiedades generales
<p align="center"><b>CARBOXIMETILCELULOSA [34, 52]</b></p> <p>Fórmula empírica  <math display="block">[C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OCH_2COONa)_x]</math> </p> <p>Fórmula estructural</p> 	<p align="center"><b>USO</b></p> <p>Emulsificante 0.25-1.0%            Gelificante 4.0-6.0%            Aglutinante 1.0-6.0% en solución o como sólido</p>	<p>Polvo higroscópico inodoro, de blanco a amarillo ligero o material granular.            Temperatura de oscurecimiento 227°C.            Densidad aparente 0.75g/cc.            Soluble en agua a todas las temperaturas, dando una solución clara; prácticamente insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos.            Viscosidad: las soluciones acuosas exhiben comportamiento pseudoplástico. La viscosidad es directamente proporcional al grado de polimerización.            Incompatibilidades: con soluciones de ácidos fuertes y con sales de hierro solubles y algunos otros metales tales como aluminio, mercurio y zinc.</p>
<p align="center"><b>HIDROXIPROPILMETILCELULOSA [34]</b></p> <p>Fórmula empírica  <math display="block">C_8H_{15}O_6-(C_{10}H_{18}O_6)_n-C_8H_{15}O_5</math> </p> <p>Fórmula estructural</p> 	<p>Formador de película en recubrimiento de tabletas (quizás el agente formador de película más comúnmente utilizado). Los de viscosidad baja se emplean en recubrimiento de películas acuosas y los de viscosidad alta se utilizan en recubrimiento con solventes. Las concentraciones varían de 2 a 10% dependiendo de la viscosidad del polímero. Como aglutinante en granulaciones: 2-5%. Los de alta viscosidad se utilizan para retardar la liberación de fármacos hidrosolubles. Espesante agregado a vehículos para gotas oculares en concentraciones a 0.45-1.0%. Celulosa protectora al cual previene la coalescencia o aglomeración de las partículas, inhibiendo la formación de sedimentos. Emulsificante, suspensor y estabilizador en gases y ungüentos. Adhesivo en bandas plásticas.</p>	<p>Polvo granular o fibroso inodoro, inapetible, blanco o crema.            Densidad aparente 0.25-0.70 g/cc.            Temperatura de oscurecimiento 190-200°C.            Formación de gel: transformación reversible de solución a gel al calentarse y enfriarse, respectivamente. Punto de gel: 50-90°C, dependiendo de la viscosidad.            No compleja con sales metálicas, iones orgánicos para formar precipitados insolubles, de tal forma que presenta menores problemas de incompatibilidad.            Soluble en agua fría, formando una solución coloidal viscosa; insoluble en alcohol, éter y cloroformo, pero soluble en mezclas de alcohol metílico y cloruro de metileno. Algunos grados son solubles en mezclas de cloruro de metileno y alcohol isopropílico y otros solventes orgánicos.            Estabilidad: muy estable en condiciones secas. Las soluciones son estables a pH 3.0-11.0. Las soluciones acuosas pueden afectarse por microorganismos. Cuando se utiliza como agente viscosante en soluciones oftálmicas, un agente microbiano tal como el cloruro de benzalconio debe incorporarse.</p>