



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**EVALUACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE LUBRICANTE SOBRE LAS  
PROPIEDADES DE COMPRESIÓN DE EXCIPIENTES COPROCESADOS**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA**

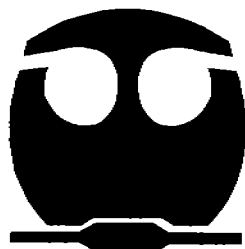
**MARIANA ENEDINA SERVÍN ARELLANO**



**EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUÍMICA**

**MÉXICO, D. F.**

**2007**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo reopcional.

NOMBRE: Mariana Eneida  
Serrán Arellano

FECHA: 21 de mayo del 2007

FIRMA: Mariana Serrán

**Jurado asignado:**

Presidente Enrique Amador González

Vocal Franciso García Olivares

Secretario Iván Alejandro Franco Morales

1er Suplente María de Guadalupe Díaz Nanclares

2do Suplente Efrén Hernández Baltazar

**Sitio en donde se desarrolló el tema:**

Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Química  
Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Planta baja del Edificio "A". Av. Universidad  
3000 Col. Copilco-Universidad C.P. 04510 Del. Coyoacán, D.F.  
Tel: 56223733

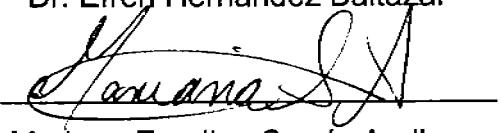
Asesor del tema

  
M. en C. Enrique Amador González

Supervisor Técnico

  
Dr. Efrén Hernández Baltazar

Sustentante

  
Mariana Enedina Servín Arellano

A mami y a papi por su amor incondicional y su ejemplo a seguir. Por hacerme una persona íntegra.

A Isa y Rubén por ser mis hermanos favoritos y consentidos, por brindarme su valiosa compañía y sus sabios consejos.

A Ceci por haberme dado alegría con sus sonrisas.

A Gaby conejo por su amor, cariño y sobretodo por su comprensión. Por darle sentido a mi vida y hacerla más fácil.

A Enrique y a Efrén por ser para mí más que sólo profesores, sino valiosos amigos.

# ÍNDICE

<b>I.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>1</b>
1.1	Objetivo general.....	2
1.2	Objetivos particulares.....	2
<b>II.</b>	<b>HIPÓTESIS</b>	<b>3</b>
<b>III.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>IV.</b>	<b>GENERALIDADES</b>	<b>9</b>
4.1	Fundamento de la compresión.....	10
4.1.1	Fases en la compactación.....	12
4.1.2	Consolidación.....	14
4.2	Compresión directa.....	15
4.2.1	Equipo.....	17
4.2.2	Prensa hidráulica.....	19
4.2.3	Problemas en las tabletas.....	20
4.3	Excipientes de compresión directa.....	21
4.3.1	Métodos para preparar excipientes de compresión directa.....	22
4.4	Coprocesamiento.....	23
4.4.1	Coprocesamiento de excipientes.....	26
4.5	Generalidades de los excipientes usados.....	27
4.5.1	Cellactose ® 80.....	27
4.5.2	MicroceLac ® 100.....	28
4.5.3	Ludipress ® .....	29
4.5.4	StarLac ®.....	31
4.5.5	Estearato de magnesio.....	32
4.6	Sensibilidad al lubricante.....	32
4.6.1	Efecto de los lubricantes en la resistencia a la ruptura de las tabletas.....	33
4.6.2	Formación de la película de lubricante durante el mezclado.....	33
4.6.3	Efecto de las propiedades del lubricante en la formación de la película.....	36
4.6.3.1	Naturaleza del lubricante.....	36
4.6.3.2	Concentración y área superficial específica del lubricante.....	38
4.6.3.3	Morfología y modificación del cristal del lubricante.....	39
4.6.4	Efecto de las propiedades del material acarreador en la formación de la película... ..	39
4.6.5	Efecto de las condiciones de proceso en la formación de la película.....	42
4.6.6	Efecto de la formación de la película de lubricante en las propiedades de lubricación.....	44
4.6.6.1	Lubricación efectiva.....	44
4.6.7	Efecto de un tercer componente en la formación de la película de lubricante.....	45
4.6.8	Limitando la sensibilidad al lubricante.....	46
<b>V.</b>	<b>DESARROLLO EXPERIMENTAL</b>	<b>48</b>
5.1	Metodología.....	49
5.1.1	Diagrama general de trabajo.....	49

5.2	Materiales.....	50
5.2.1	Cellactose® 80.....	50
5.2.2	MicroceLac®100.....	50
5.2.3	Ludipress®.....	50
5.2.4	StarLac®.....	50
5.2.5	Estearato de magnesio.....	50
5.2.6	Talco USP.....	50
5.3	Equipos.....	51
5.3.1	Balanza analítica.....	51
5.3.2	Prensa hidráulica.....	51
5.3.3	Vernier.....	52
5.3.4	Cronómetro.....	52
5.3.5	Durómetro.....	52
5.3.6	Microscopio electrónico de barrido.....	53
5.4	Microscopía electrónica de barrido (morfología y textura) para Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ® con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%. .....	53
5.4.1	Procedimiento.....	53
5.5	Establecimiento de las condiciones adecuadas de trabajo.....	55
5.5.1	Procedimiento .....	55
5.6	Fabricación de lotes de tabletas de Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ® con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%.....	55
5.6.1	Procedimiento.....	55
5.7	Análisis de resultados.....	56
5.8	Análisis estadístico.....	56
<b>VI.</b>	<b>DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS</b>	<b>58</b>
6.1	Microscopía electrónica de barrido.....	59
6.1.1	Morfología y textura de las partículas de estearato de magnesio mediante microscopía electrónica de barrido.....	59
6.1.2	Morfología y textura de las partículas de Cellactose ® 80 con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0% mediante microscopía electrónica de barrido.....	62
6.1.3	Morfología y textura de las partículas de Ludipress ® con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0% mediante microscopía electrónica de barrido.....	65
6.1.4	Morfología y textura de las partículas de MicroceLac ® 100 con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0% mediante microscopía electrónica de barrido.....	68
6.1.5	Morfología y textura de las partículas de StarLac ® con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0% mediante microscopía electrónica de barrido.....	71
6.2	Perfiles de compactación.....	75
6.2.1	Perfiles de compactación de Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ®.....	75
6.2.2	Perfiles de compactación de Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ® con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0 %.....	78
6.3	Sensibilidad al lubricante.....	85
6.3.1	Cellactose® 80.....	85
6.3.2	Ludipress®.....	89
6.3.3	MicroceLac®100.....	90
6.3.4	StarLac®.....	91
<b>VII.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>97</b>

<b>VIII.</b>	<b>REFERENCIAS</b>	<b>100</b>
8.1	Páginas electrónicas.....	101
8.2	Revistas.....	102
8.3	Bibliografía.....	107
<b>IX.</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>109</b>
	Anexo 9.1.....	110
	Anexo 9.2.....	114
	Anexo 9.3.....	116
	Anexo 9.4.....	122



# **CAPÍTULO I**

## **OBJETIVOS**

### 1.1 Objetivo general.

- ✓ Evaluar el efecto de la concentración del estearato de magnesio (lubricante) sobre propiedades de compresión de excipientes coprocesados (StarLac ®, MicroceLac ® 100, Ludipress ® y Cellactose ® 80).

### 1.2 Objetivos particulares.

- ✓ Estudiar la morfología y la textura de las partículas de los excipientes Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100, StarLac ®, además de sus respectivas mezclas físicas con estearato de magnesio al 0.5 y 1.0%, por medio de microscopía electrónica, realizar una descripción de las partículas; todo esto con el objeto de evidenciar la presencia de estearato de magnesio y la formación de la película de lubricante sobre la superficie particular de los excipientes coprocesados.
- ✓ Comparar los perfiles de compactación de los excipientes individuales (Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100, StarLac ®) y los perfiles de las mezclas físicas con estearato de magnesio al 0.5 y 1.0% para cada excipiente en estudio, con la finalidad de determinar la compactabilidad de cada material, además, de evaluar el efecto de la adición de lubricante sobre la compactabilidad (pendiente) de los materiales.
- ✓ Determinar el índice de sensibilidad al lubricante para Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ®.
- ✓ Determinar cual de los excipientes coprocesados en estudio resulta más afectado por la adición de un lubricante como el estearato de magnesio.

# **CAPÍTULO II**

## **HIPÓTESIS**

## 2.0 Hipótesis.

- ✓ La tasa de incremento en la resistencia a la ruptura será proporcional al incremento de la fuerza de compresión y dependerá de la naturaleza de cada excipiente.
  
- ✓ La adición de un lubricante como el estearato de magnesio, provocará la disminución en la resistencia a la ruptura de las tabletas elaboradas con los excipientes coprocesados; dependiendo de la naturaleza de cada uno de ellos.

# **CAPÍTULO III**

## **INTRODUCCIÓN**

**3.1 Introducción.** 5, 24, 27, 51, 57, 63, 78, LACHMAN,lieberman

La lubricación es un proceso de mucha importancia en la industria farmacéutica. La lubricación ha sido siempre uno de los más complicados y frustrantes aspectos en la formulación de una tableta. La lubricación en la compresión directa es más complicada que en las granulaciones clásicas. El tamaño de partícula en las mezclas para compresión directa es menor que en las granulaciones, por lo que se necesitará mayor concentración de lubricante, porque será necesario cubrir mayor área superficial y los efectos negativos de lubricante serán maximizados.

Los lubricantes son adicionados en las formulaciones de tabletas por tres razones principales:

- Como lubricante tiene la intención de reducir la fricción durante la eyección de la tableta entre las paredes de la tableta y las paredes de la matriz en donde es formado el comprimido.
- Como antiadherente con el propósito de prevenir que los gránulos o polvos se peguen (o se adhieran) en el equipo, en las caras de los punzones y pared de la matriz.
- Como deslizante con la intención de mejorar las propiedades de fluidez de los gránulos o polvos de la formulación, por medio de la reducción de la fricción entre las partículas.

Los lubricantes son excipientes farmacéuticos que mejoran propiedades de fluidez, llenado y plasticidad de los polvos; son indispensables en el mejoramiento de la calidad y eficiencia de la fabricación de preparaciones sólidas.

Una propiedad de los lubricantes que funcionan como deslizantes, es que pueden incrementar el mezclado de un activo y disminuir problemas de proceso y variabilidad de masa durante la compactación.

La insuficiencia de fluidez en el granulado o masa del polvo, en el proceso de tableteo ocasiona problemas como un incremento en la variabilidad de la masa de la tableta, variabilidad en la uniformidad de contenido y deterioro en la calidad del producto. Además, una inadecuada plasticidad debido a la fricción y adhesión entre las partículas o entre las partículas y el punzón y la matriz, esto lleva directamente a ocasionar problemas en el proceso de manufactura y la disminución de la productividad. Los lubricantes son ideales para evitar este tipo de problemas.

Es bien conocido que el flujo de la mezcla y las propiedades de las tabletas dependerán del tiempo al que haya sido expuesta la mezcla con el lubricante. Típicamente, los tiempos de desintegración, la velocidad de disolución y la resistencia a la ruptura se ven adversamente afectadas por el exceso de mezclado. Este fenómeno es conocido como “sobre-lubricación”.

Hay dos tipos de variables importantes en el proceso de lubricación:

- Las relacionadas con el lubricante: tipo de lubricante, naturaleza, concentración y área superficial específica.
- Las relacionadas con el proceso: tipo de mezclador, tiempo y velocidad de mezclado, además del tamaño del lote.

En general, los problemas asociados a la lubricación en la compresión directa, pueden ser divididos en dos categorías: el tipo y la cantidad necesaria para producir una adecuada lubricación y los efectos negativos de la lubricación (resistencia a la ruptura, disolución y desintegración). La resistencia a la ruptura se ve afectada por la formación de una película de lubricante, la cual interfiere con la unión de las partículas. La velocidad de disolución y los tiempos de desintegración se ven afectadas por la naturaleza hidrofóbica de lubricante.

El estearato de magnesio es un lubricante muy efectivo y es un lubricante usado como referencia, sin embargo; el estearato de magnesio no es el único lubricante, existen otros tales como ésteres de aluminio o calcio, el ácido esteárico, además, aceites hidrogenados, glicéridos y fumarato estearil de sodio.

En este trabajo, el lector encontrará un estudio que trata sobre el efecto de la concentración de estearato de magnesio (el cual actúa como lubricante) sobre la resistencia a la ruptura de tabletas (una de las diversas propiedades de las tabletas) elaboradas con Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ®, todos ellos, excipientes coprocesados; el uso de estearato de magnesio se justifica al ser un lubricante efectivo y usado como referencia, como ya se mencionó anteriormente. En el estudio también, se estableció una sola variable que fue la concentración de lubricante (variable fundamental en el proceso), con la finalidad de evaluar su efecto; de tal forma, los demás factores (por ejemplo: tiempo y forma de mezclado) permanecieron constantes en el diseño experimental para evitar sus interferencias en los resultados.

Si bien, este trabajo es el punto de partida para estudios posteriores, porejemplo, la evaluación de la concentración de lubricante sobre otras propiedades de los comprimidos, tales como tiempo de desintegración o estudios de evaluación del tiempo de mezclado de excipientes con estearato de magnesio sobre propiedades de compresión (por ejemplo: resistencia a la ruptura, tiempo de desintegración y disolución) de tabletas elaboradas con excipientes coprocesados.

También se espera que este trabajo sirva como base, como referencia para proyectos industriales que ocupen en sus formulaciones los excipientes coprocesados que fueron estudiados en este trabajo.



# **CAPÍTULO IV**

## **GENERALIDADES**

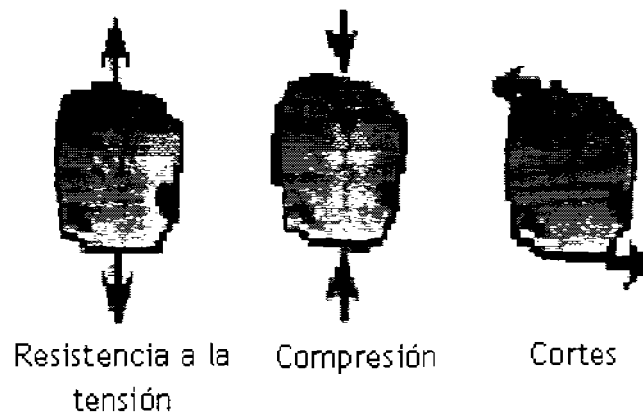
**4.1 Fundamento de la compresión.** <sup>89, 95, 97</sup>

La compresión se define como la disminución de volumen de un polvo bajo presión y la compactación es la posibilidad de que un polvo forme parte de un comprimido de cierta fuerza o dureza.

Todos los materiales sólidos cambian en forma/volumen cuando son sometidos a fuerzas mecánicas, siendo expresado como la fuerza por unidad de área sobre la cual actúa, como es la presión.

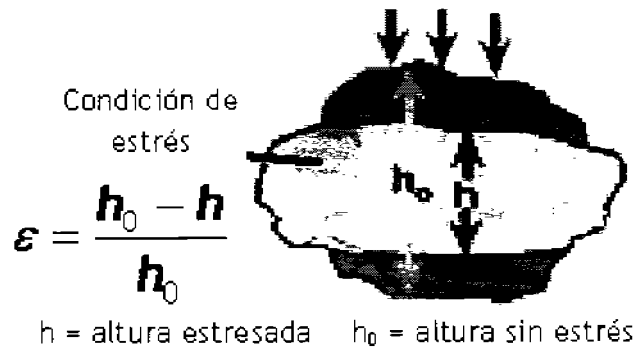
$$\text{Estrés}(\sigma) = \frac{\text{Fuerza}}{\text{Área}} \dots\dots\dots \text{Ecuación 1}$$

Estas últimas fuerzas son algunas veces consideradas como puntos en el sistema y son referidas como el estrés en esa región particular del material. Por lo menos hay tres tipos de estrés, como se muestra en la siguiente figura:



**Figura 1:** Tipos de estrés

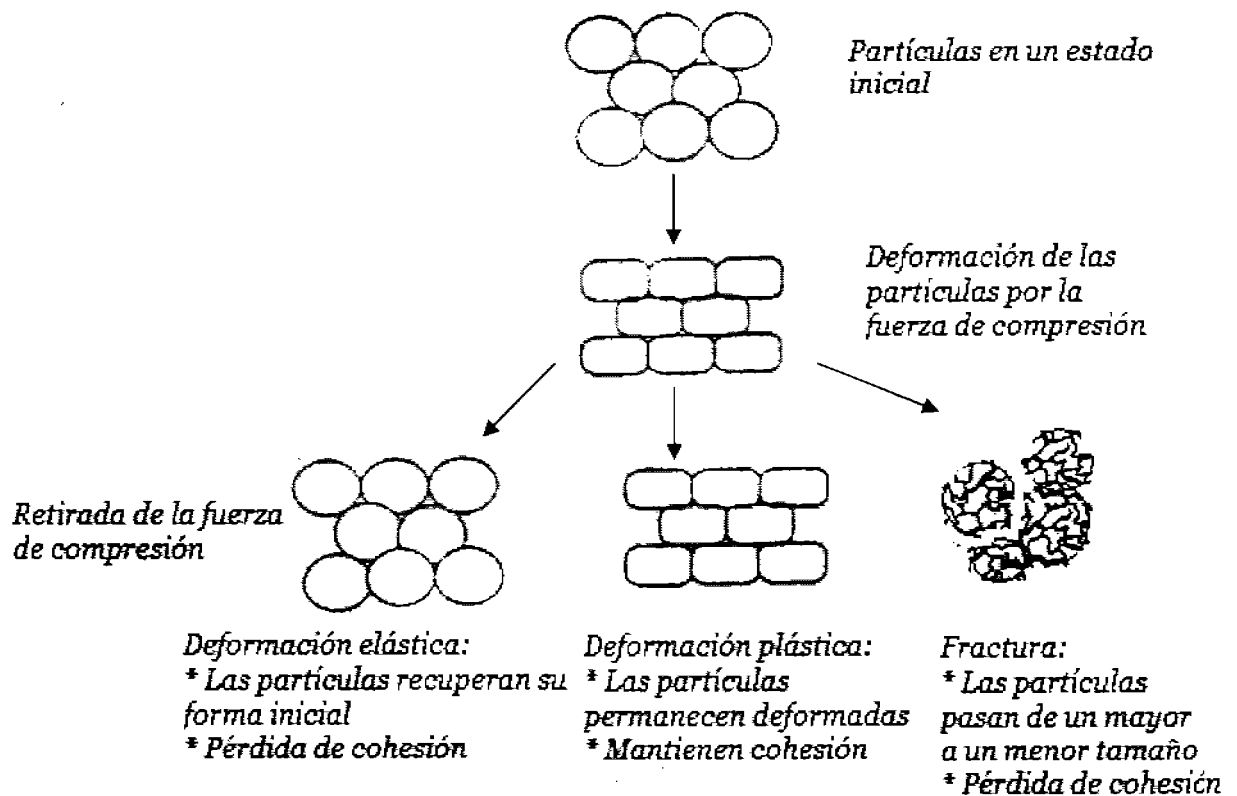
La deformación es el cambio relativo en la geometría. En el contexto presente se menciona como las deformaciones causadas por la aplicación de un estrés compresivo como se muestra en la figura siguiente:



**Figura 2:** Deformación por compresión

Durante la compresión, el volumen aparente del material es reducido, resultando en el desplazamiento de la fase gaseosa. Un incremento adicional de la fuerza ocasiona una deformación y rearrreglo en las partículas. En este punto los tres principales modos de deformación son:

- **Deformación elástica:** es reversible espontáneamente, al retirar la fuerza de presión la masa se revierte a su forma original.
- **Deformación plástica:** ocurre al exceder el límite elástico del material, la partícula sufre flujo viscoso. Este es mecanismo predominante cuando la fuerza de corte entre partículas es menor que la resistencia a la ruptura. Es un proceso dependiente del tiempo.
- **Fractura:** una vez excedido el límite elástico del material las partículas sufren fractura (fragmentación) si la fuerza de corte entre partículas es mayor que su resistencia a la fractura. Bajo estas condiciones las partículas de mayor tamaño son cortadas y fragmentadas en partículas de menor tamaño. Este fenómeno se presenta por ejemplo, en el fosfato de calcio.

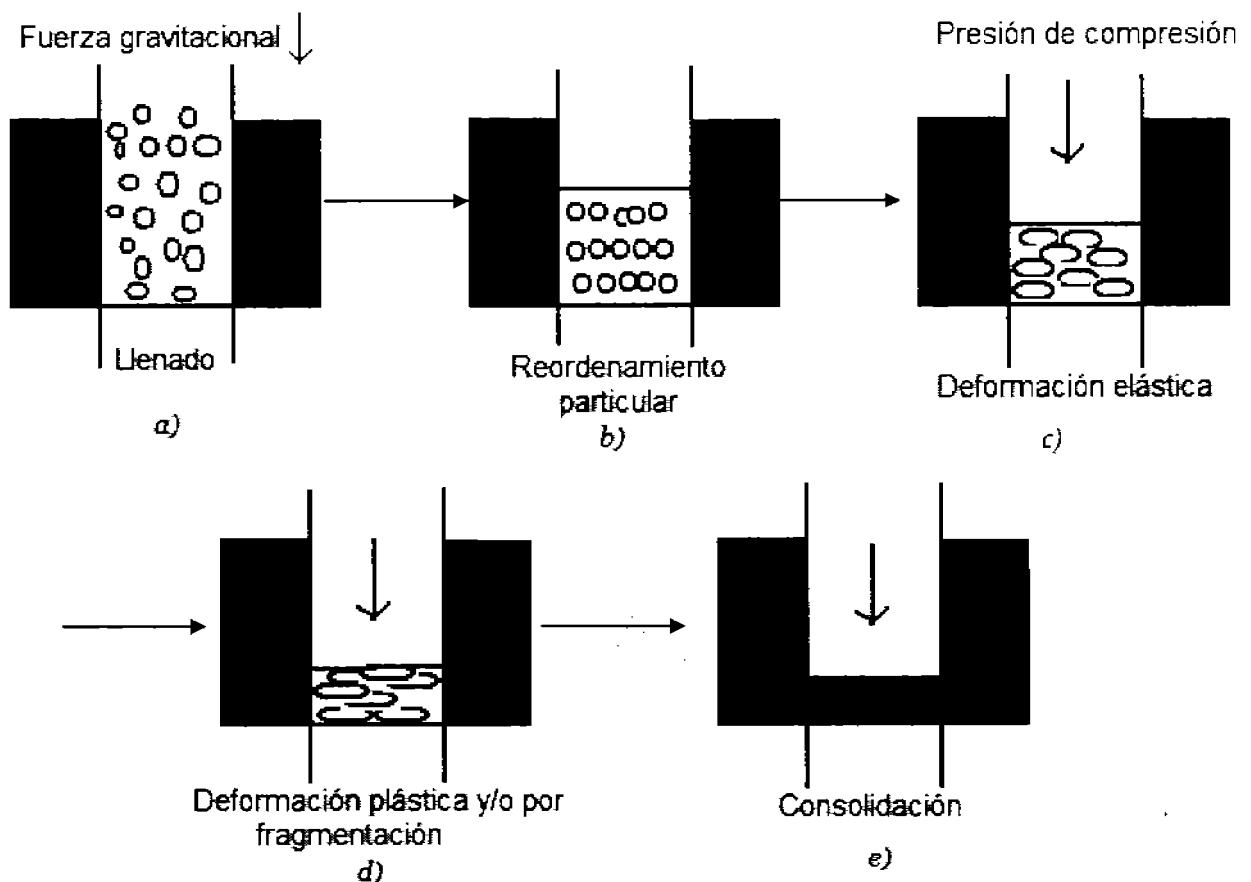


**Figura 3:** Los tres tipos principales de deformación

En el proceso de compresión la deformación inicial es, fundamentalmente, elástica, pero con el incremento de fuerza se llega a sobrepasar el límite elástico, produciéndose la deformación plástica. No obstante, el que predomine un tipo de deformación u otro depende del tipo de material que se comprime.

#### 4.1.1 Fases en la compactación.<sup>92, 97, 98</sup>

Cuando la fuerza de los punzones se aplica al conjunto de partículas alojadas en el interior de la matriz para formar el comprimido, se producirán, de forma secuencial, los eventos se resumen en la siguiente figura:

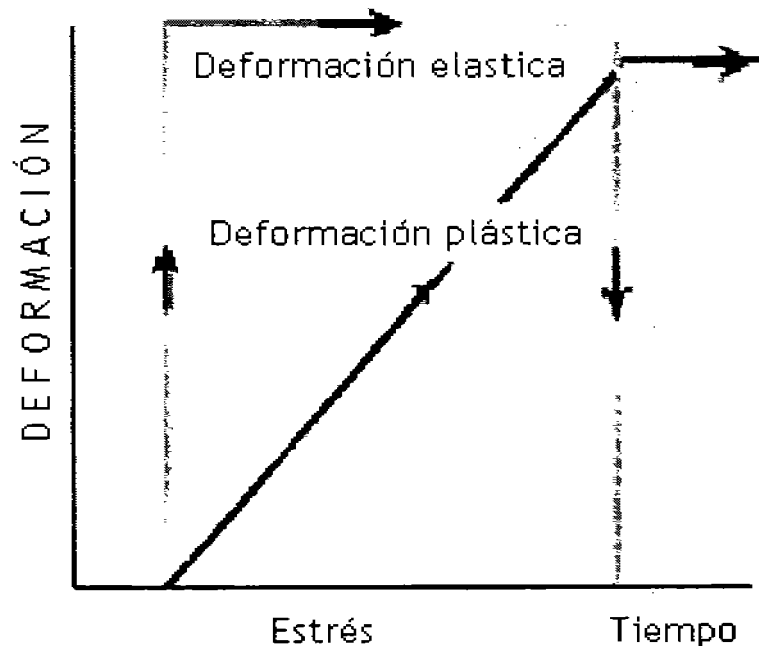


**Figura 4:** Fases de consolidación de un comprimido: a) el proceso de llenado es un paso previo, en esta fase existe la acción de la fuerza gravitacional sobre los sólidos, b) en esta fase las partículas sufren un reordenamiento o rearrreglos, c) se aplica una fuerza de compresión, en esta fase hay deformaciones elásticas, d) las partículas sufren deformaciones plásticas y/o fragmentación y e) consolidación (comprimido está formado).

- **Reordenamiento o empaquetamiento de las partículas** para formar una estructura menos porosa, debido al deslizamiento y acoplamiento de unas con otras.
- **Deformación elástica o reversible** (Figura 5). Si durante esta etapa la fuerza se eliminara, el polvo podría retomar por completo y de manera eficiente al estado original. Para la mayoría de los polvos utilizados en productos farmacéuticos, esta fase dura muy poco y es muy difícil de identificar en la mayoría de los instrumentos para elaborar comprimidos.
- **Deformación plástica o irreversible** del lecho del polvo. Ésta es la fase del proceso de compactación, que es la más crítica para la formación del comprimido. Si se aplica demasiada fuerza al polvo, se producen fracturas por fragilidad. Si la fuerza se aplica con rapidez durante la relajación de la fuerza pueden aparecer desuniones y fracturas. Si un material tiene suficiente flujo plástico durante la compresión, es más probable que pueda formar un compacto.

El que predomine uno u otro efecto (elástico o plástico) depende de las propiedades las partículas, pero, en cualquier caso, el resultado será una disminución en la porosidad y aumento en el contacto interparticular.

En esta última etapa la de energía de compresión se consume por la fricción con las paredes de la matriz y por el trabajo de deformación. También de esta última fase depende la consistencia final del comprimido, por la superficie e contacto y la distancia interparticular conseguidas.



**Figura 5:** Deformación elástica y plástica.

### 4.1.2 Consolidación.<sup>97</sup>

En el proceso de tableteado, la consolidación se debe principalmente al acercamiento de las superficies de una partícula a otras, facilitando la formación de enlaces intermoleculares por fuerzas de Van der Waals, por ejemplo.

Alternativamente, como toda la carga aplicada puede transmitirse vía puntos de contacto partícula-partícula; pueden desarrollarse presiones considerables en estos puntos. Esto puede causar calor por fricción con la posibilidad de fusiones localizadas, especialmente si se presenta un bajo punto de fusión del sólido. El resultante alivio de estrés local al punto de contacto puede conducir a resolidificación, formando un puente entre las partículas.

El proceso de consolidación puede verse influenciado por:

- La naturaleza química de la superficie.
- La extensión de la superficie disponible.
- La presencia de contaminantes en la superficie.
- Las distancias intersuperficiales.

Es fácil ver como los tres últimos factores pueden afectar al proceso de compactación, puesto que superficies grandes y limpias pueden estar en contacto íntimo, entonces el enlace puede ocurrir. La fractura (y deformación plástica) puede generar superficies limpias. Por supuesto, como los procedimientos de compactación, algunos enlaces que son formados pueden romperse para facilitar la compresión. Sin embargo, el promedio de los efectos son usualmente un incremento en el número de áreas enlazadas.

Además, es importante apreciar que teniendo compactado el material, la carga debe ser removida y la tableta tiene que ser eyectada de la matriz. Esto puede introducir nuevo estrés en ella. Por tanto, al punto máximo de la carga aplicada, debe ser desarrollada una estructura que sea lo suficientemente fuerte para soportar el nuevo estrés. En otras palabras, la fuerza mecánica de la tableta será un reflejo del número de enlaces restantes después de que deje la matriz.

Por otro lado, la deformación plástica no es espontáneamente reversible, pero es tiempo-dependiente, y por consiguiente, la velocidad de operación de la tableteadora puede ser un factor mayor.

Sin embargo, continuando la deformación plástica durante la descarga y la eyección puede eliminar las tensiones inducidas durante estas partes del ciclo del tableteado, y así evita la falla estructural de la tableta.

**4.2 Compresión directa.** <sup>29, 90, 95, 98</sup>

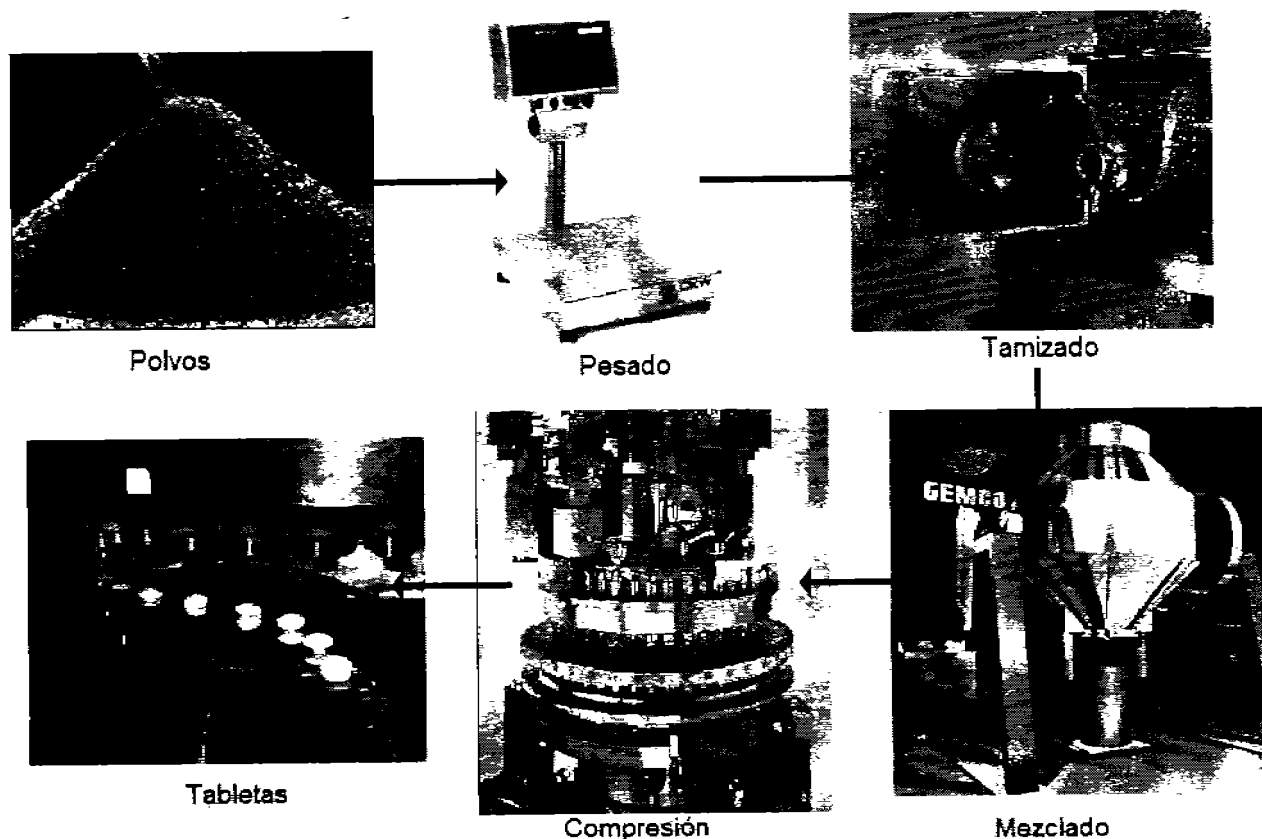
Por compresión directa se entiende el proceso por el cual las tabletas se obtienen al comprimir directamente, sin tratamiento previo, mezclas del fármaco y excipientes tales como diluyentes, desintegrantes y lubricantes.

Los materiales para compresión directa deben reunir ciertas características como:

- Fluidez elevada, garantizando su libre deslizamiento de la tolva a la matriz de la tableteadora presentando un llenado uniforme.
- Compresibilidad elevada. suficiente capacidad para sufrir deformación.
- Altamente compactables, para consolidarse y formar una tableta de adecuada dureza.
- Gran adhesividad para tener la capacidad de enlazar o ligar otras partículas similares.
- El tamaño de partícula debe ser estrecho para evitar una segregación de polvos.
- Muy buenas propiedades lubricantes para evitar que se pegue a la matriz o a los punzones.

**Tabla 1:** Algunas ventajas y limitaciones de la compresión directa.

Requisitos ideales	Ventajas	Limitaciones
Flujo		Segregación
Compresibilidad	Producción costo-efectiva	Variación en funcionalidad
Potencial de dilución	Mejor estabilidad del fármaco	Bajo potencial de disolución
Capacidad de reproceso	Disolución más rápida	Capacidad de reproceso
Estabilidad	Menos desgaste de los punzones	Pobre compresibilidad del fármaco
Tamaño de partícula controlado	Validación simplificada	Sensibilidad al lubricante
	Menor contaminación microbiana	



**Figura 6:** Etapas del proceso de compresión directa: primero el pesado del granulado, seguido por un proceso de tamizado, los ingredientes de la tableta pasan al proceso de mezclado y finalmente los sólidos son comprimidos en una tableteadora.

La compresión directa presenta un creciente interés debido a que tiene ventajas de gran importancia, entre las que destacan:

- Requiere menos operaciones unitarias: esto significa menor consumo de energía, menor espacio, menor tiempo, menos mano de obra.
- Es más adecuada para principios activos sensibles a la humedad y calor.
- Incrementa la estabilidad de los principios activos.
- Hay menor probabilidad de cambios en los perfiles de disolución.
- Las tabletas preparadas por compresión directa desintegran en partículas del activo (en lugar de gránulos) y exhiben una disolución más rápida, comparada con las preparadas por granulación húmeda.
- Menor posibilidad de contaminación o contaminación cruzada, al estar los materiales en proceso por un periodo más corto de tiempo.
- Debido a la ausencia de agua hay menor probabilidad de crecimiento microbiano.



Pese a que tienen numerosas ventajas, la compresión directa presenta algunas desventajas que se mencionan a continuación:

- Diferencias en la densidad y tamaño de partícula del fármaco y excipiente pueden dar lugar a una estratificación, lo que se traduce en problemas de uniformidad de contenido.
- El estado seco del material puede inducir cargas estáticas durante el mezclado y producir segregación.
- Los productos de compresión directa son relativamente costosos.
- La mayoría de los materiales de compresión directa pueden acarrear de un 30 a 40% de principios activos con pobre compresibilidad, por lo que fármacos que dosifican en cantidades grandes; pueden plantear problemas en la cantidad necesaria de excipientes que daría lugar a un comprimido caro y difícil de deglutir.
- Los principios activos con propiedades de flujo pobre y/o baja densidad aparente son difíciles de procesar por esta vía.

#### 4.2.1 Equipo. <sup>93, 95, 98</sup>

La unidad mecánica básica para la compresión de los sólidos involucra la operación de dos punzones de acero dentro de una cavidad (matriz) de acero. El punzón inferior penetra en un molde matriz en el fondo, y el punzón superior, con una cabeza de la misma forma y dimensiones, entra en la cavidad de la matriz en la parte superior después que ésta se llenó con el material a comprimir (Figura 7). El comprimido se forma por la presión que los punzones ejercen sobre el granulado dentro de la cavidad matriz. El comprimido adquiere el tamaño y la forma de los punzones y de la matriz utilizados.

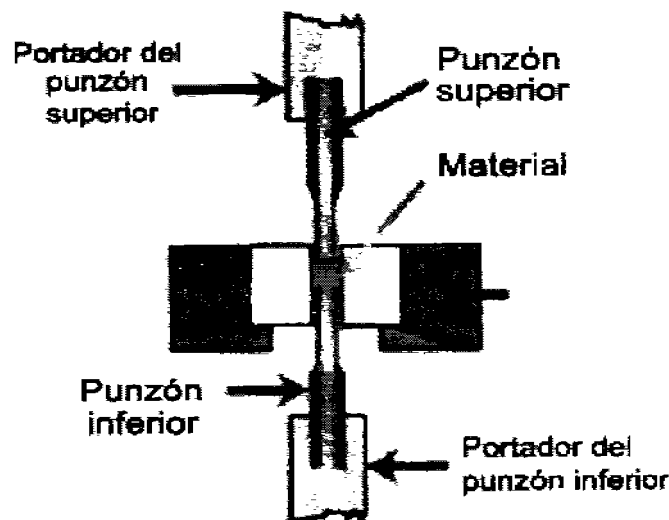
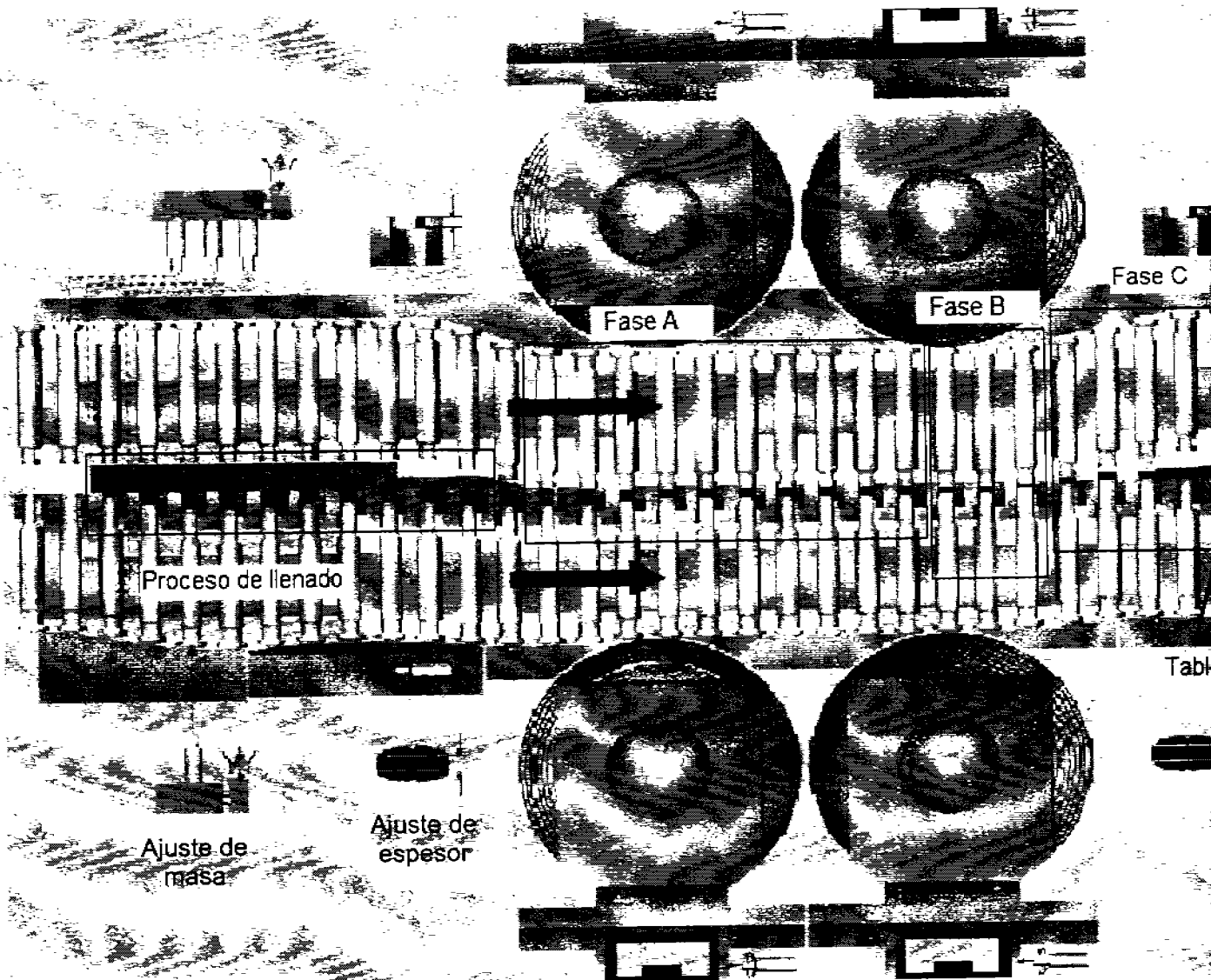
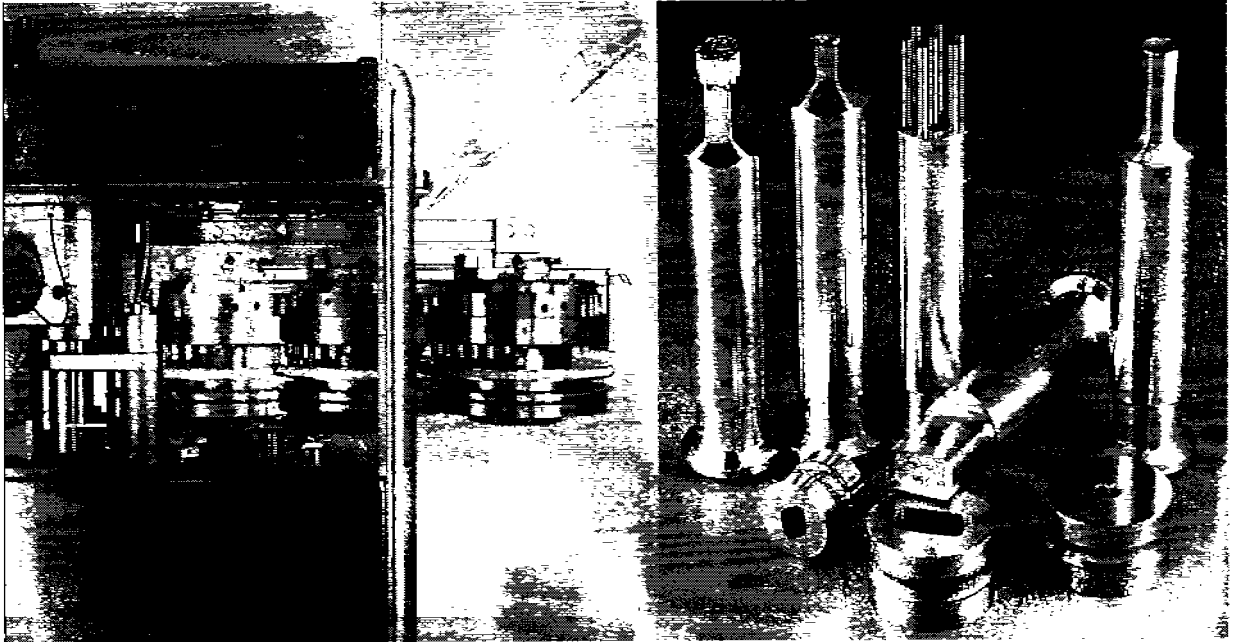


Figura 7: Sistema de punzón simple.

La capacidad de la mezcla física para fluir libremente a la matriz es importante, para asegurar el llenado uniforme y el movimiento continuo de la misma desde la fuente de alimentación a la tolva. Si los sólidos no poseen propiedades cohesivas, después de la compresión éste puede deshacerse al manipularlo. El material debe tener cierta lubricación que minimice la fricción y permita la expulsión de los comprimidos formados.



**Figura 8:** Ciclo de compresión en la tableteadora rotativa. Primero se inicia el ciclo con el proceso de llenado, los sólidos permanecen un tiempo en la matriz para que pueda llevarse el acomodamiento particular y la expulsión del aire atrapado (fase A: precompresión), aquí los punzones inferiores permanecen estacionados y los punzones superiores descienden sin aplicar presión; después se aplica una fuerza de compresión por medio de los punzones superiores que siguen descendiendo (fase B: compresión principal), finalmente se da el proceso de eyección de la tableta, por la ascensión de los punzones superiores e inferiores (fase C: eyección).



**Figura 9:** Tableteadora y herramental usado a nivel industrial (punzones y matrices).

#### 4.2.2 Prensa hidráulica.<sup>88</sup>

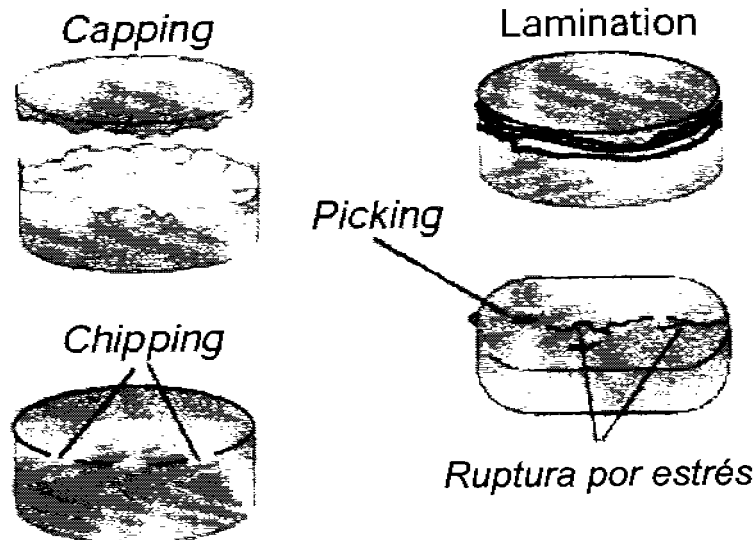
En este tipo de prensas el movimiento de los punzones puede controlarse y modificarse significativamente, por lo que los comprimidos se pueden preparar en condiciones controladas con respecto al patrón y a la velocidad de carga. Las posibles aplicaciones son la investigación de la sensibilidad de un fármaco ante tales variaciones o simular un patrón de carga de las prensas de producción para predecir problemas de escalamiento. Esta última aplicación hace que a este tipo de prensa se le conozca como “simulador de compactación”.



**Figura 10:** Matriz y punzones de la prensa hidráulica.

### 4.2.3 Problemas en las tabletas. <sup>8, 95</sup>

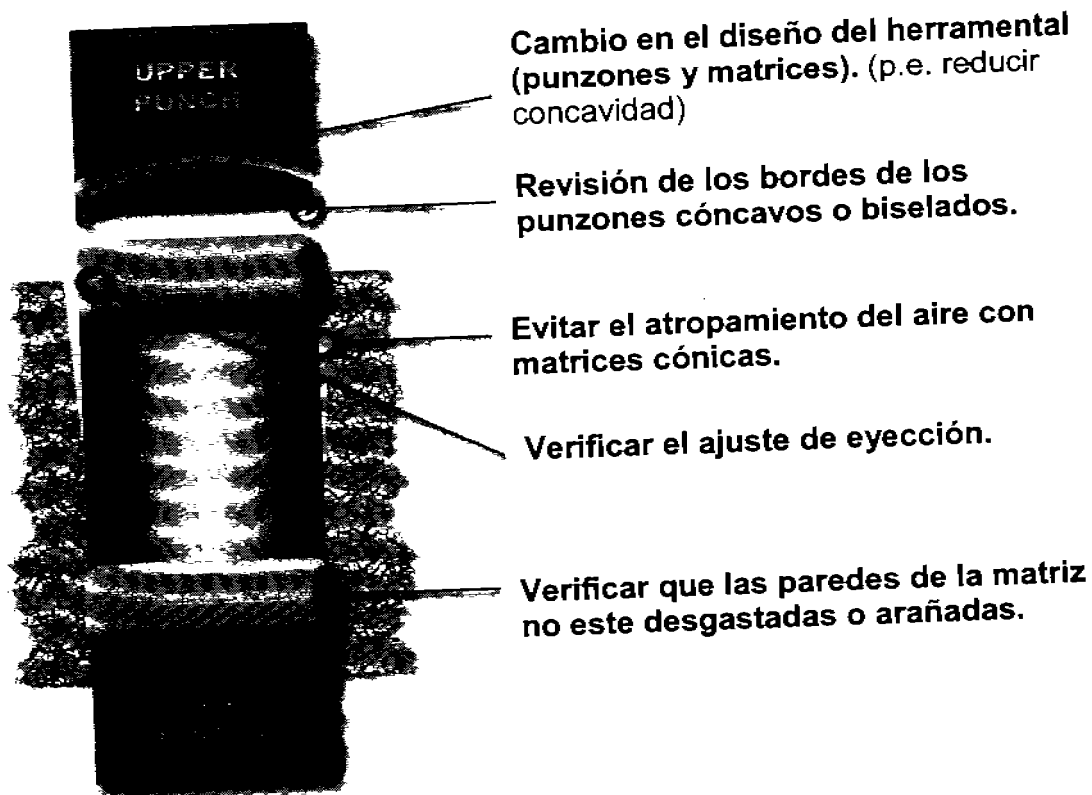
- **Perfil de liberación:** los principales factores encontrados que afectan este aspecto pueden incluir cambios en la eficiencia del desintegrante, características del aglutinante, propiedades del lubricante, distribución del tamaño de partícula; similarmente factores en el proceso que afectan son una excesiva fuerza de compresión, "sobre-lubricación", cambios en la densidad aparente y segregación de los ingredientes.
- **Variación en la masa:** las razones para una baja uniformidad de peso incluyen cambios en la distribución del tamaño de partícula, densidad aparente, nivel de humedad; los factores de proceso que afectan la variación de masa son desigualdad de llenado en la matriz, pobre alimentación en la tolva y partes mecánicas defectuosas.
- **Resistencia mecánica:** entre los problemas relacionados con la integridad mecánica durante la manufactura se encuentra el "capping", laminación, el "chipping" (o despostillamiento), ruptura por estrés y el "sticking" (picado). La resistencia de la tableta se puede ver influenciada por parámetros como fuerza de compresión, mecanismos de deformación dominantes, factores de la formulación (por ejemplo aglutinante o lubricante) y humedad.
  - "Capping" y laminación: el "capping" es un fenómeno en donde la parte superior de la tableta se separa horizontalmente del resto durante la eyección, mientras que la laminación es una falla a lo largo de la tableta en muchos planos horizontales, en la tabla 2 se listan algunos factores que contribuyen al "capping" y en la figura 12 se muestran algunos factores a considerar para minimizar estos problemas.



**Figura 11:** Problemas comunes en tabletas.

**Tabla 2:** Algunas posibles causas relacionadas con el proceso y con la formulación que ocasionan el "capping" en las tabletas.

Proceso	Formulación
Aire atrapado	Cambio en la morfología
Excesiva fuerza de compresión	Contenido de humedad
Herramienta dañada	Excesiva recuperación elástica



**Figura 12:** Factores que minimizan el "capping" y la laminación.

### 4.3 Excipientes de compresión directa.<sup>4, 3, 6, 98</sup>

Son sustancias inertes capaces de compactarse sin dificultad cuando se les adicionan y mezclan cantidades importantes de fármaco. La máxima proporción de material no comprensible, habitualmente constituido por el o los principios activos, que puede incorporar el excipiente para formar el comprimido se conoce como capacidad de carga.

Los excipientes de compresión directa deben presentar características adecuadas en lo que se refiere a las siguientes propiedades:

- **Tamaño de partícula:** determina la fluidez y capacidad de compresión del excipiente. Además, el tamaño debe ser tal que minimice la segregación en la operación de mezclado de excipientes con el fármaco. Por esta razón, hay en el mercado excipientes con diferentes tamaños de partícula.
- **Forma de las partículas:** generalmente la forma esférica es la que proporciona las mejores propiedades de flujo. Esta forma se consigue obteniendo los excipientes mediante secado por aspersion en lecho fluido.
- **Estado cristalino y de hidratación:** las diferentes formas polimorfas o de hidratación en las que pueden encontrarse algunos excipientes dan lugar a comportamientos diferentes en la compresión.

**Tabla 3:** Características de algunos excipientes de compresión directa, junto con sus nombres comerciales.

Excipiente	Nombre comercial	Propiedades
Celulosa microcristalina	Avicel PH	Brinda propiedades superiores de compactabilidad y capacidad acarreadora.
		Promueve una rápida desintegración.
		Actúa como un agente aglutinante auxiliar en granulación vía húmeda.
Almidón parcialmente pregelatinizado	Starch 1500	Produce comprimidos con dureza excelente y una friabilidad baja, bajo condiciones habituales de tableteado.
		Proporciona una actividad desintegrante tan eficaz como los superdesintegrantes, reduciendo en gran medida los costes
Fosfato dibásico de calcio	Emcompress (CaHPO <sub>4</sub> dihidratado)	Excelentes propiedades de flujo
		Grado especial
		Mejores propiedades de compresibilidad
		Mejor estabilidad en la tableta

Es difícil encontrar un excipiente que reúna todas las características adecuadas. Mientras unos presentan óptimas propiedades de flujo, otros presentan perfiles más adecuados de presión-dureza y una mayor capacidad de incorporar fármacos, en consecuencia, es una práctica habitual recurrir a la mezcla de excipientes.

#### 4.3.1 Métodos para preparar excipientes de compresión directa. <sup>10, 13, 16, 69, 78</sup>

Los excipientes de compresión directa pueden ser preparados por varios métodos. A continuación se presenta una tabla, la cual resume los principales métodos de elaboración de este tipo de excipientes.

Tabla 4: Resumen de los métodos más usado para elaborar excipientes de compresión directa.

Método	Ventajas y limitaciones	Ejemplos
<b>Modificación química</b>	Relativamente caro Requiere estudios toxicológicos Requiere tiempo	Etilcelulosa, metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica de la celulosa. Ciclodextrina del almidón
<b>Modificación física</b>	Relativamente simple y económica	Dextratos o azúcares compresibles, sorbitol
<b>Moldeo</b>	Compresibilidad puede ser modificada porque hay cambios en las propiedades de la partícula como el área superficial y la activación de la superficie	$\alpha$ -lactosa monohidratada (Malla 100) Fosfato dibásico de Calcio
<b>Cristalización</b>	Mejora el flujo del excipiente pero no necesariamente sus propiedades aglutinantes, requiere un control estricto por los posibles cambios polimórficos y las condiciones de proceso.	$\beta$ -lactosa DINAC
<b>Secado por aspersión</b>	La forma esférica y la uniformidad del tamaño de partícula brinda a los materiales secados por aspersión buen flujo y pobre capacidad de reproceso	Lactosa spray dried, Emdex, Avicel PH, Lactosa Fast Flo, Karion Instant, Advantose 100, TRI-CAFOS S
<b>Granulación/ Aglomeración</b>	Transforma polvos con propiedades pobres de flujo en Polvos con buenas propiedades de flujo y de compresión directa.	Tabletose Lactitol granulado
<b>Deshidratación</b>	Incrementa las propiedades aglutinantes por deshidratación Térmica o química	$\alpha$ -lactosa anhidra

#### 4.4 Coprocesamiento. <sup>29, 52, 62, 64, 70, 80</sup>

Los sólidos están caracterizados por tres niveles:

- **Nivel molecular:** comprende el arreglo individual de las moléculas en el hábito cristalino e incluye fenómenos como polimorfismo, pseudopolimorfismo y estado amorfo.
- **Nivel particular:** comprende a las propiedades de las partículas como lo son forma, tamaño, área superficial y porosidad.

- **Nivel a granel:** compuesto por un ensamble de partículas y propiedades como son las de flujo, compresibilidad y potencial de dilución; los cuales son factores críticos en el desempeño de los excipientes.

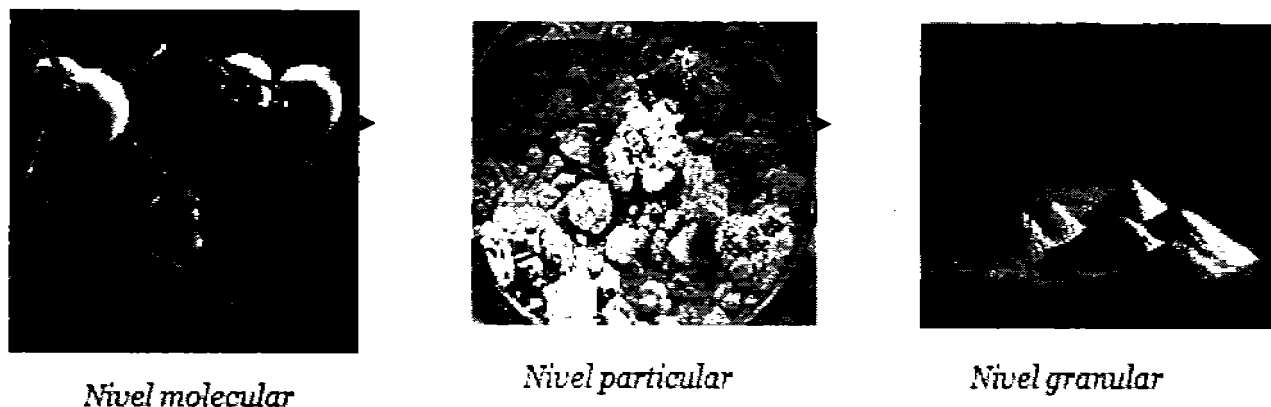


Figura 13: Los tres niveles del estado sólido

Las propiedades fundamentales del estado sólido de las partículas como morfología, tamaño de partícula, forma, área superficial, porosidad y densidad influyen en la funcionalidad de los excipientes como propiedades de flujo, compactabilidad, potencial de dilución, de desintegración y de lubricación.

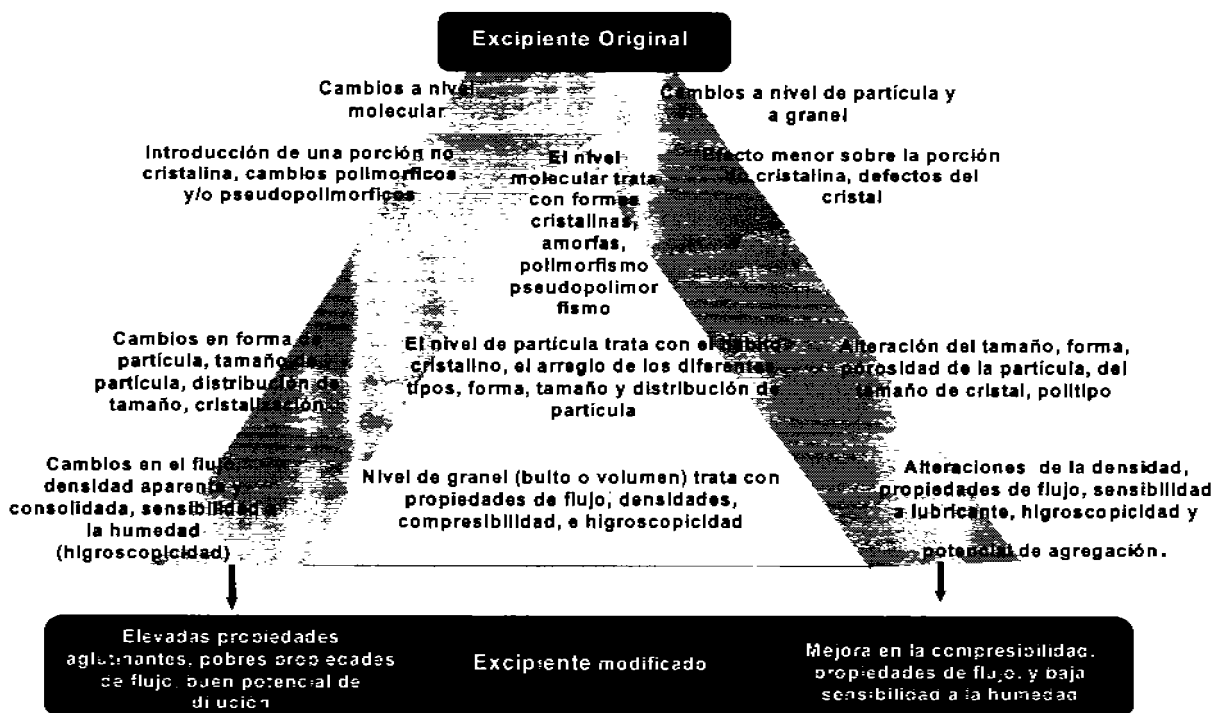


Figura 14: Los diversos niveles del estado sólido.



El coprocesamiento está basado en la interacción de excipientes a nivel de partícula, con el objeto de proveer una sinergia de la funcionalidad, así como el enmascaramiento de las propiedades indeseables de los excipientes individuales.

El coprocesamiento de excipientes lleva a la formación de granulados de excipientes con propiedades superiores, las características más importantes son las propiedades de aglutinación y de mezclado. Los excipientes coprocesados han sido desarrollados principalmente para cubrir los requerimientos de flujo, compresibilidad y potencial de dilución; siendo las combinaciones dfluyente-aglutinante las más probadas.

Los coprocesados son definidos como la combinación de dos o más excipientes establecidos por un proceso apropiado. El coprocesamiento de los excipientes puede llevar a la formación de excipientes con propiedades superiores comparados con la mezcla física simple de sus componentes. El principal blanco del coprocesamiento es obtener un producto con valor agregado relacionado con la proporción funcionalidad/ costo. En el coprocesamiento los productos son modificados físicamente sin alterar su estructura química.

Los excipientes coprocesados son elaborados por la incorporación de un excipiente en la estructura de partícula de otro excipiente usando procesos como el secado conjunto o "co-drying". Una distribución homogénea y fija de los componentes se logra embebiéndolas en minigránulos y la segregación es disminuida por la adhesión de los activos sobre las partículas porosas. La distribución homogénea de los componentes en los minigránulos minimiza su comportamiento anisotrópico, así; la deformación puede ocurrir a lo largo de cualquier plano y se forman múltiples superficies limpias, libres o disponibles para formar enlaces; durante el proceso de compactación. De esta forma se combinan las ventajas de la granulación vía húmeda y compresión directa.

**Tabla 5:** Propiedades de la partícula que influyen en la funcionalidad del excipiente.

Propiedad de la partícula	Funcionalidad del excipiente
Aumento del tamaño de la partícula	Flujo, compresibilidad
Distribución del tamaño de partícula	Segregación, mezclado
Aumento en la porosidad de la partícula	Compresibilidad, solubilidad
Rugosidad de la superficie	Potencial de segregación, flujo

#### 4.4.1 Coprocesamiento de excipientes. <sup>7, 25, 52, 79</sup>

El proceso para el desarrollo de un excipiente coprocesado se resume en las siguientes etapas:

- Identificar el grupo de los excipientes que van a ser coprocesados, estudiando las características y requerimientos de funcionalidad del material.
- Seleccionar las proporciones de los diferentes excipientes.
- Evaluar el tamaño de partícula requerido para el coprocesamiento.
- Seleccionar un proceso adecuado de secado como aspersión o secado instantáneo (flashdrying).
- Optimizar el proceso.

A continuación se mencionan algunas ventajas de los materiales coprocesados:

- No hay cambio químico en el excipiente.
- Propiedades fisicomecánicas: mejora las propiedades de flujo (tamaño y distribución de partícula controlado), mejorar la compresibilidad, mejora el potencial de dilución, reduce la sensibilidad al lubricante.
- Reducir en número los excipientes a usar en las formulaciones.
- Mejora propiedades organolépticas.

**Tabla 6:** Algunos excipientes coprocesados, composición, nombre comercial y fabricante.

Nombre comercial	Excipientes	Fabricante
ForMaxx	Sorbitol, carbonato de calcio	Merck (USA)
Advantose FS 95	Fructosa, almidón	SPI Polyols (Francia)
Cellactose	Celulosa microcristalina, lactosa	Meggle (Alemania)
Di-Pac	Dextrina, sacarosa	America sugar (USA)

**4.5 Generalidades de los excipientes usados.** 1, 2, 7, 9, 28, 67, 70, 96

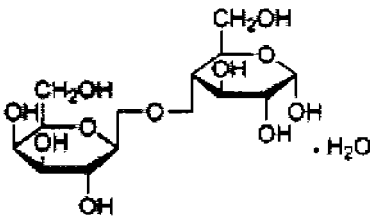
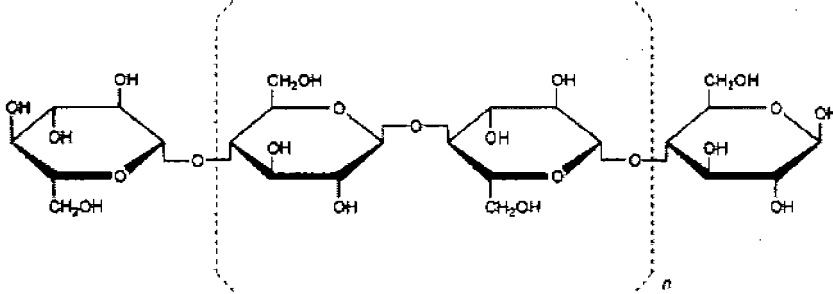
**4.5.1 Cellactose® 80.** 7, 96

Cellactose ® 80 es un compuesto secado por aspersión consistente en un 75% de α-lactosa monohidratada y un 25% de celulosa en polvo. Este producto ha sido desarrollado especialmente para compresión directa, ya que combina las características de dilución y aglutinamiento de los dos componentes, con lo que se permite un tableteado más fácil y económico.

Posee buenas propiedades de flujo y una buena compactabilidad. La compactabilidad es atribuida a un efecto sinérgico de consolidación por fragmentación de la lactosa y la deformación plástica de la celulosa.

Debido a que la lactosa cubre a las fibras de celulosa, la porción es mucho mejor que la celulosa microcristalina sola. Aufmuth et al. reportaron que Cellactose ® 80 mostró un incremento en la resistencia a la ruptura de los comprimidos con baja friabilidad y menor tiempo de desintegración, que la mezcla física de la celulosa y la lactosa.

**Tabla 7:** Estructura química y su función o categoría funcional.

Material	Estructura química	Función
α-Lactosa monohidratada		Diluyente aglutinante para tabletas y cápsulas
Celulosa		Deslizante, diluyente de tabletas y cápsulas, desintegrante de tabletas

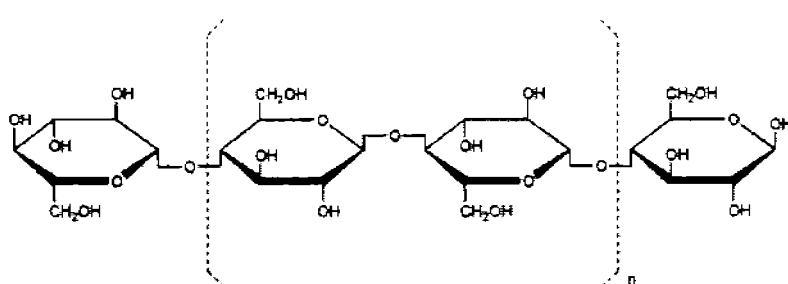
**Tabla 8:** Propiedades características del excipiente Cellactose ® 80.

Cellactose ® 80	
Angulo de reposo	32- 35°
Densidad aparente	380 (g/L)
Densidad compactada	500 (g/L)
Distribución del tamaño de partícula	<32 µm <= 20% <160 µm 35-65% <200 µm >= 80%
Propiedades	Buena uniformidad de contenido gracias a la baja tendencia a la disgregación de la sustancia activa. Superficie ideal del núcleo de gragea que permite recubrimientos fáciles y económicos. Tableteado de sustancias activas de difícil compresión gracias a la excelente compresibilidad. Dureza uniforme de las tabletas gracias a la proporción constante lactosa / celulosa. Alta uniformidad del peso en todas las velocidades de tableteado debido al buen flujo. Alto grado de blancura de las tabletas.

**4.5.2 MicroceLac ® 100.** <sup>7,96</sup>

MicroceLac ® 100 es un compuesto secado por aspersión compuesto por un 75 % de α-Lactosa monohidratada y un 25% de celulosa microcristalina. Es el vínculo sinérgico de la sustancia de carga lactosa y el aglutinante seco celulosa microcristalina.

**Tabla 9:** Estructura química y su función o categoría funcional (ver α-lactosa monohidratada en tabla 7).

Material	Estructura química	Función
Celulosa microcristalina		Diluyente-aglutinante en tabletas elaboradas por granulación húmeda y compresión directa. Tiene algunas propiedades lubricantes y desintegrantes.

**Tabla 10:** Propiedades características del excipiente MicroceLac® 100.

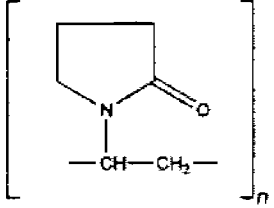
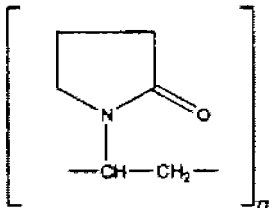
MicroceLac® 100	
Ángulo de reposo	34°
Densidad aparente	500 (g/L)
Densidad compactada	610 (g/L)
Distribución del tamaño de partícula	<32 µm ≤ 15% <160 µm 45-75 % <250 µm ≥90 %
Propiedades	Excelente compresibilidad para formulaciones de dosis altas. La baja tendencia a la compactación garantiza un flujo uniforme. Dureza de las tabletas constante gracias a la relación constante de la lactosa / celulosa microcristalina. Alta uniformidad del peso con diferentes velocidades de tableteado.

#### 4.5.3 Ludipress®.<sup>1, 2, 96</sup>

Es un producto coprocesado, compuesto por lactosa monohidratada en un 93.0%, Kollidon® 30 en un 3.5%, Kollidon CL en 3.5%. Está compuesto por cristales de celulosa cubiertos con polivinilpirrolidona y crospovidona. Ludipress ha sido especialmente diseñado para desarrollar tabletas por compresión directa. La adición de un aglutinante para vía seca, como el Kollidon VA 64 o Kollidón 30 mejoran la dureza de las tabletas.

Ludipress® tiene excelente fluidez debido a que es un material que consiste en partículas esféricas, hechas de un gran número de pequeños cristales con superficie lisa. A baja fuerza de compresión este material produce tabletas más resistentes, pero la adición de deslizante y desintegrante es necesaria. Las propiedades aglutinantes sin lubricar y lubricado al 1% con estearato de magnesio, resultaron mejores que la mezcla física correspondiente. Plaizier et al. reportaron que la adición de un lubricante fue necesario y el tiempo de mezclado tuvo poco efecto sobre la resistencia a la ruptura.

**Tabla 11:** Estructura química y su función o categoría funcional (ver  $\alpha$ -lactosa monohidratada en tabla 7).

Material	Estructura química	Función
Polivinilpirrolidona	 <p>Donde <math>n = 2500-3,000,000</math></p>	Aglutinante para tableta
Crospovidona	 <p>Donde <math>n = &gt;1\ 000\ 000</math></p>	Desintegrante para tableta

**Tabla 12:** Propiedades características del excipiente Ludipress®.

Ludipress®	
Ángulo de reposo	29.5°
Densidad aparente	500 (g/L)
Densidad compactada	600 (g/L)
Distribución del tamaño de partícula	<p>&lt; 63 <math>\mu\text{m}</math> 15% máx.</p> <p>&lt; 200 <math>\mu\text{m}</math> 40-60%</p> <p>&lt; 400 <math>\mu\text{m}</math> 90% min.</p>
Propiedades	<p>Excelentes propiedades de flujo.</p> <p>A bajas fuerzas de compresión, produce tabletas más resistentes.</p> <p>Capacidad aglutinante mayor a la celulosa microcristalina.</p> <p>Exhibe mejores características de tableteo para principios activos de dosis bajas.</p> <p>Buena uniformidad de lote a lote.</p> <p>Mejor velocidad de flujo que Avicel PH 101.</p> <p>Tabletas presentan un tiempo de desintegración óptimo.</p>

4.5.4 StarLac ®. 7, 96

StarLac es un compuesto secado por aspersión compuesto por un 85% de  $\alpha$  lactosa y un 15% de almidón de maíz. Se ha desarrollado especialmente para la compresión directa. Combina un excelente flujo y compresibilidad con extraordinarias características de desintegración.

**Tabla 13:** Estructura química y su función o categoría funcional (ver  $\alpha$ -lactosa monohidratada en tabla 7).

Material	Estructura química	Función
Almidón de maíz	<p>Amilosa</p> <p>Unidad de glucosa</p> <p>n=300 a 1000</p>	Deslizante, diluyente aglutinante para tabletas y cápsulas, agente desintegrante

**Tabla 14:** Propiedades características del excipiente StarLac ®.

Starlac ®	
Ángulo de reposo	30 °
Densidad aparente	570 (g/L)
Densidad compactada	680 (g/L)
Distribución del tamaño de partícula	32 m $\mu$ --> 7 % 63 m $\mu$ --> 14 % 100 m $\mu$ --> 21 % 160 m $\mu$ --> 45 % 250 m $\mu$ --> 90 % 315 m $\mu$ --> 100%
Propiedades	Propiedades de desintegración optimizadas. Excelente rendimiento compresión/ dureza gracias al proceso de secado por aspersión. El excelente flujo produce una alta uniformidad del peso de las tabletas. Mayor estabilidad mecánica. Excelente estabilidad en almacenamiento.

**4.5.5 Estearato de magnesio.** <sup>96, 97</sup>

Fórmula:  $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COO}]_2\text{Mg}$

Nombres comunes: estearato de magnesio (BP, JP, PhEur y USP).

Nombre químico: sal del ácido octadecanoico de magnesio.

Fórmula empírica y peso molecular:  $\text{C}_{36}\text{H}_{70}\text{MgO}_4$  y 591.34.

**Descripción:** polvo fino blanco, leve olor característico a ácido estéarico, untuoso, hidrofóbico.

**Categoría funcional:** lubricante para cápsulas y tabletas.

**Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas:** ampliamente usado en cosméticos, alimentos y formulaciones farmacéuticas. Se usa principalmente como lubricante en la manufactura de cápsulas y tabletas, en concentraciones entre 0.25% y 5.0 % peso/peso. En tabletas el estearato de magnesio puede incrementar la friabilidad.

**Incompatibilidades:** con ácidos, bases fuertes y sales de hierro. Evitar mezclar con materiales oxidantes fuertes. No debe ser usado en productos que contengan aspirina, algunas vitaminas y sales alcaoloides.

**Tabla 15:** Propiedades características del excipiente estearato de magnesio

Estearato de magnesio	
Densidad aparente	159 (g/L)
Densidad compactada	286 (g/L)
Densidad verdadera	1092 (g/L)
Solubilidad	Prácticamente soluble en etanol, éter y agua; ligeramente soluble en benceno y etanol caliente.
Área de superficie específica	1.6-14.8 m <sup>2</sup> /g

**4.6 Sensibilidad al lubricante.** <sup>82, 84, 95</sup>

Los lubricantes comúnmente son incluidos en formulaciones para tabletas, con el fin de reducir la fricción de la pared de la matriz durante la compactación y facilitar la eyección de la tableta. Los lubricantes funcionan por la formación de una película de baja fuerza de corte en la interfase entre la tableta y la matriz y los punzones. Su presencia, sin embargo; causa cambios indeseables en las propiedades de las tabletas. El estearato de magnesio disminuye la resistencia a la ruptura de tabletas elaboradas con materiales cristalinos.



Los lubricantes deben ser cuidadosamente seleccionados, tanto por su eficacia como por sus propiedades en la formulación de la tableta. Numerosos estudios indican que no existe un lubricante universal, en la selección de un lubricante se debe considerar:

- Los lubricantes reducen notablemente las propiedades de unión de muchos excipientes.
- El “sobre-mezclado” es una causa principal para problemas de lubricación.
- La cantidad óptima de lubricante debe ser determinada para cada formulación. Excesos de lubricante no son más efectivos, pues interfieren en tiempos de desintegración y velocidad de disolución por la resistencia al agua de los gránulos y la tableta.
- La eficacia del lubricante es una función del tamaño de partícula.

### **4.6.1 Efecto de los lubricantes en la resistencia a la ruptura de las tabletas.** <sup>14, 36, 47, 50, 61, 81, 82</sup>

El estearato de magnesio forma una película de lubricante adsorbida alrededor de las partículas acarreadoras durante el proceso de mezclado. Esta película interfiere con las propiedades de enlace de las partículas, actuando como barrera física. El efecto de la disminución de la resistencia a la ruptura depende del material usado. La disminución de las propiedades de unión ocasionada por los lubricantes hidrofóbicos, provoca un aumento en los tiempos de desintegración y disminuye las velocidades de disolución.

La magnitud del efecto de los lubricantes en la resistencia depende de una larga lista de factores, por ejemplo; la naturaleza y propiedades de los lubricantes, naturaleza y propiedades de los demás excipientes y las condiciones de proceso.

### **4.6.2 Formación de la película de lubricante durante el mezclado.** <sup>13, 22, 35, 43, 44, 45, 49, 60, 66, 72, 77, 82</sup>

Cuando un lubricante en polvo es adicionado a la mezcla para compresión y sometido al proceso de mezclado, se distribuye ya sea como una fracción libre o cuando el lubricante tiende a la deaglomeración y seguido de una delaminación; como una película superficial sobre el material acarreador o base.

Un tiempo de mezclado prolongado transferirá más lubricante desde la fracción libre a la película de la superficie. El fenómeno de la disminución de la resistencia a la ruptura con un aumento en el tiempo de mezclado de los ingredientes de la tableta con el lubricante, es causado por la formación de la película del lubricante; la cual interfiere con la unión de las partículas. La disminución de la resistencia a la ruptura ha sido atribuida a la formación enlaces débiles lubricante-lubricante, mas bien que enlaces fuertes como excipiente-excipientes.

Ha sido demostrado por rayos X, que el estearato de magnesio puede ser extendido por una pequeña presión en una película continua, compuesta por moléculas orientadas paralelamente. Aparentemente, durante el proceso de mezclado, las fuerzas de corte son suficientes para cortar las capas moleculares de las partículas del estearato de magnesio sobre las partículas acarreadoras.

Bolhuis et al. estudiaron al estearato de magnesio, cantidades necesarias para cubrir diferentes partículas, se dieron cuenta que el estearato de magnesio formaba capas monoparticulares al agregar una cantidad de 1-2% y una capa monomolecular al agregar 0,05%.

En una consideración teórica Shah y Mlodozeniec sugieren que el grado y la extensión de recubrimiento de la superficie de la partícula por los lubricantes pueden ser descritos por lo menos por tres diferentes mecanismos:

- Adsorción o adhesión en la superficie de contacto.
- Difusión o penetración sólida, lo cual incluye entrelazamiento mecánico.
- Delaminación del agente lubricante a formar la película en las partículas.

De acuerdo con el mecanismo del límite de lubricación, los lubricantes sólidos (como el estearato de magnesio) son adsorbidos en la superficie de las partículas y forman una película uniforme adsorbida a la superficie. Shah et al. asumen que el estearato de magnesio primero adsorbe en la superficie de las partículas hospedadoras, seguido por una distribución uniforme sobre la superficie de la partícula como efecto de la delaminación del estearato de magnesio.

Debe ser enfatizado, que la formación de la película del estearato de magnesio en la superficie de la tableta, no está directamente relacionado con la formación de la película de lubricante durante el mezclado.

La película de la superficie de la tableta puede ser influenciada por el esparcimiento del lubricante durante la eyección de la tableta; la afinidad del lubricante a la superficie de la tableta y la pared de la matriz, respectivamente y la migración del estearato de magnesio en la tableta durante la compresión.

Hasta ahora, no ha sido posible ver las películas de lubricantes en las partículas acarreadoras, es decir por medio de microscopía electrónica de barrido; pero películas aisladas pueden ser detectadas por microscopía electrónica de transmisión.

Varios intentos se han hecho para detectar la película del lubricante, por medios físicos y químicos; para entender mejor la naturaleza de este tipo de películas, por lo que se ha optado por usar técnicas indirectas.

Se ha intentado medir el ángulo de contacto de mezclas de partículas acarreadoras y el lubricante. Se supone que un incremento en el ángulo de contacto, indicaría la existencia de la película de lubricante.

Otra técnica indirecta para determinar el recubrimiento superficial con lubricante es la medición de la velocidad de disolución en partículas acarreadoras. Basada en la idea que el lubricante hidrofóbico disminuye el área interfacial efectiva disolvente-fármaco y por lo tanto hay una disminución de la liberación del fármaco.

Una técnica directa para examinar visualmente la distribución del estearato de magnesio en las partículas acarreadoras, es posible por microscopía electrónica de barrido en combinación con el microanálisis por energía dispersiva de rayos X. Otro método directo de medir la formación de la película de lubricante es espectrometría de masa del ion secundario.

Roblot-Treupel y Puisieux confirmaron que la localización preferente del estearato de magnesio es en las cavidades de las partículas acarreadoras y regularizan la superficie por medio del lubricante. Lerk y Sucker encontraron que parte de estearato de magnesio fue atrapado en las cavidades de gránulos.

La posibilidad y velocidad de formación de la película está influenciada por:

- Naturaleza y propiedades del lubricante
- Naturaleza y propiedades de las partículas acarreadoras
- El área superficial específica de las partículas acarreadoras en relación con la concentración del lubricante.
- Presencia de otros aditivos a la mezcla.
- Tiempo e intensidad de mezclado.
- Tipo, tamaño y capacidad del mezclador.

### 4.6.3 Efecto de las propiedades del lubricante en la formación de la película.

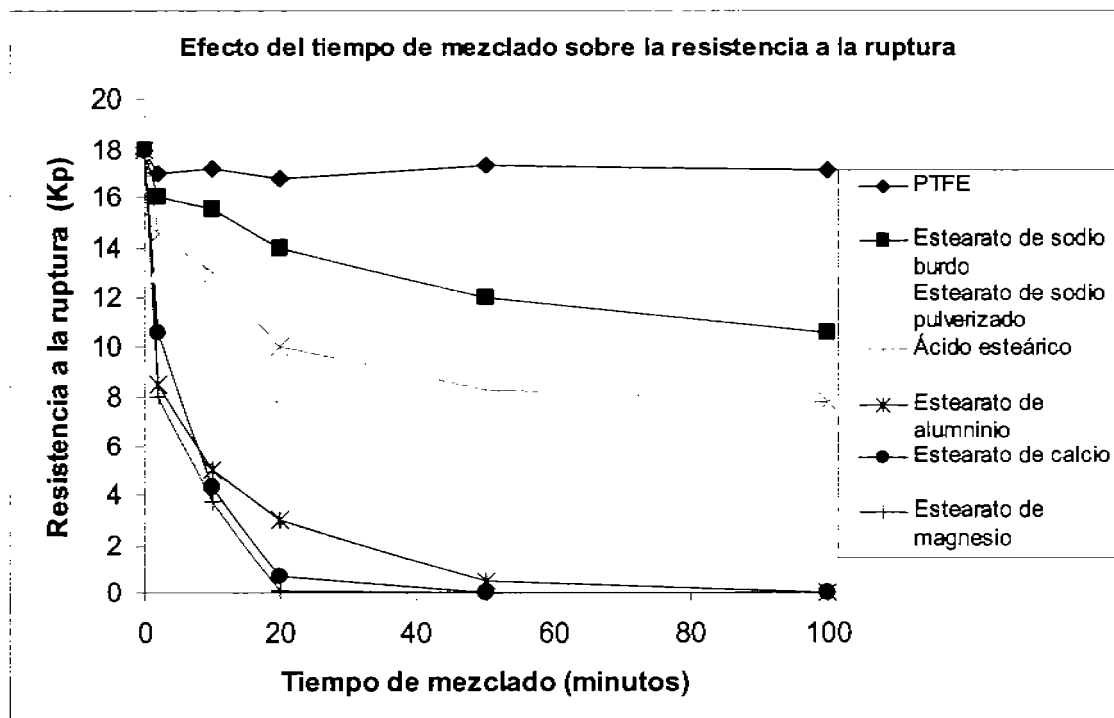
#### 4.6.3.1 Naturaleza del lubricante. <sup>8, 23, 32, 33, 37, 46, 48, 68, 95</sup>

Los lubricantes pueden ser clasificados como insolubles y solubles en agua. Una lista de lubricantes hidrofóbicos y solubles en agua se encuentran en la tabla 16.

**Tabla 16:** Lubricantes insolubles y solubles en agua.

Hidrofóbicos	Solubles en agua
Ácido esteárico y estearatos metálicos (calcio, magnesio, zinc)	Benzoato de sodio
Almidón	Cloruro de sodio
Talco	Lauril sulfato de sodio y magnesio
Aceites vegetales hidrogenados	Polietilenglicol 4000 y 6000

El efecto de los lubricantes en las propiedades de enlace en las partículas acarreadoras depende en la naturaleza del lubricante usado. Lerk et al. compararon ácido esteárico, diferentes ésteres metálicos del ácido esteárico y politetrafluoroetileno (PTFE). El ácido esteárico y los estearatos disminuyen la resistencia a la ruptura de tabletas elaboradas con Starch 1500, pero el efecto del estearato de magnesio, calcio o aluminio fueron mayores que con estearato sódico y ácido esteárico (ver gráfica 1). Ha sido demostrado, que los resultados pueden ser influenciados por el área específica de los lubricantes usados. Tabletas elaboradas con estearato sódico en polvo resultaron con mayor dureza que tabletas con lubricante en un grado más fino. El politetrafluoroetileno no afectó las propiedades de unión entre las partículas de Starch 1500, porque en contraste con el ácido esteárico y los ésteres, éste no forma estructuras laminares y por lo tanto no puede formar una película alrededor de la partícula del excipiente.



**Gráfica 1:** Efecto del tiempo sobre la resistencia a la ruptura en tabletas comprimidas compuestas de mezclas de STARCH 1500 con 0.5% de diferentes lubricantes: PTFE, estearato de sodio burdo, estearato de sodio pulverizado, ácido esteárico, estearato de aluminio, estearato de magnesio.

En el caso del estearato de magnesio las interacciones lubricante-excipiente son mayores a las interacciones lubricante-lubricante. Las fuertes interacciones adhesivas explican la formación de la película monomolecular del estearato de magnesio sobre el excipiente. Esto disminuirá el número de interacciones cohesivas fuertes entre las partículas del excipiente causando la disminución de la resistencia de la tableta.

El efecto de la disminución de la resistencia a la ruptura en la tableta por el mezclado con el lubricante no está limitado a los estearatos y al ácido esteárico. Se encontró, por ejemplo; que excipientes como aceites hidrogenados, glicéridos, laurilsulfato de sodio y magnesio, fumarato estearil de sodio y polietilenglicol 4000 disminuían también la resistencia a la ruptura.

En general un tiempo prolongado de mezclado incrementa la reducción de la resistencia a la ruptura, pero que la magnitud del efecto depende en lubricante usado. Lubricantes con una área superficial grande, por ejemplo; el estearato de magnesio, producen una enorme reducción en la resistencia.

**4.6.3.2 Concentración y área superficial específica del lubricante.** 13, 20, 26, 32, 33, 34, 35, 39, 41, 68, 80

La concentración y el área superficial específica del lubricante determinan el efecto en la resistencia a la ruptura. Usando una baja concentración de estearato de magnesio sin cambios en las condiciones de mezclado, la formación de la película será más lenta y provoca que disminución de la resistencia a la ruptura será más pequeña para un tiempo de mezclado dado; en comparación con altas concentraciones de lubricante.

Mezclando excipientes con partículas grandes de estearato de magnesio, el proceso de formación de la película será más lento; comparado con el mezclado con partículas pequeñas de estearato de magnesio. Esta puede ser la razón por la cual efecto del estearato de magnesio granulado sobre la resistencia a la ruptura fuera menor que usando estearato de magnesio en polvo.

El estearato de magnesio granulado, muestra propiedades lubricantes comparables con el estearato de magnesio en polvo sin afectar de manera negativa las propiedades de las tabletas, cuando se presenta en concentraciones superiores al 1%. Las formas granulares dan un cubrimiento superficial final menor en las partículas acarreadoras comparadas con el polvo.

Cuando se incrementa el tamaño de partícula del granulado de estearato de magnesio, se incrementa la cantidad de lubricante requerida, para obtener una lubricación similar cuando se usa estearato de magnesio en polvo.

El efecto negativo del lubricante granulado sobre la resistencia a la ruptura se incrementa, no obstante, por un tiempo prolongado de mezclado o cuando el tamaño del lote aumenta. Este efecto puede ser explicado, respectivamente, por el desgaste de los gránulos de lubricante después del largo tiempo de mezclado y por las altas fuerzas de corte, debido a las grandes masas involucradas.

Hölzer y Sjögren encontraron una correlación entre el área superficial del lubricante y la cobertura en el material después de un periodo corto de mezclado (1 minuto). Para tres diferentes lotes de estearato de magnesio con diferente morfología, tamaño de partícula, densidad aparente y área superficial específica, usado en cantidades semejantes para desarrollar áreas lubricadas equivalentes; el efecto en la resistencia a la ruptura fue casi idéntico.

El área superficial del lubricante parece ser un parámetro crítico. Si bien el área superficial puede jugar un papel durante las etapas iniciales de mezclado, en las etapas subsiguientes, la propensión a la delaminación de la formación de la película y la propiedad inherente del material de estearato de magnesio, así como la superficie de la partícula acarreadora influenciará el porcentaje total de la superficie de cubrimiento.

#### **4.6.3.3 Morfología y modificación del cristal del lubricante.** <sup>32, 34, 53, 55, 56, 59</sup>

Para el estearato de magnesio, es bien sabido, existen variaciones en lotes grandes con respecto a propiedades físicas y químicas, en adición a las diferencias químicas, estructurales y cristalinas son un criterio importante en la determinación del rango y la extensión del área de recubrimiento.

Existe diferencia entre el estearato de magnesio comercial y el que es altamente puro, el estearato de magnesio comercial cubre mayor extensión sobre las partículas acarreadoras que el producto puro.

La pobre formación de la película del producto puro, es atribuida a su estructura cristalina y fuerzas de corte; entre más cristalino y puro sea el lubricante parece ser más resistente al corte durante el proceso de mezclado que aquellos productos menos cristalinos como los materiales comerciales. Estearatos de magnesio compuestos por agujas muestran, en contraste con estearatos de magnesio compuestos por placas; una pobre distribución sobre la partícula acarreadora.

#### **4.6.4 Efecto de las propiedades del material acarreador en la formación de la película.** <sup>15, 16, 17, 18, 22, 71, 85, 86</sup>

Un prerrequisito para la formación de la película en las partículas acarreadoras es la distribución de las partículas del lubricante entre las partículas del material acarreador. Esto significa que el tamaño de partícula y las propiedades de flujo de las partículas acarreadoras influyen en la velocidad de formación de la película.

Se ha encontrado que el efecto del tiempo de mezclado en la resistencia a la ruptura disminuye con el aumento del tamaño de partícula de celulosa microcristalina. Este efecto ha sido atribuido a mayores fuerzas de corte en el mezclador, creadas por partículas más grandes. Por otra parte, las propiedades de flujo en las partículas acarreadoras deben tener un efecto mayor en la velocidad de la formación de la película de lubricante. Cuando las propiedades de flujo de las partículas son extremadamente pobres, la distribución del lubricante y la consecuente formación de la película de lubricante durante el mezclado; será un proceso muy lento.

Bos et al. compararon almidón de arroz, el cual posee muy malas propiedades de flujo y almidón de papa, con mejores propiedades de flujo. La resistencia a la ruptura de tabletas elaboradas con almidón de arroz, en contraste con las tabletas de almidón de papa, no fueron afectadas por un mezclado de 30 minutos con 0.5% de estearato de magnesio.

La disminución de la resistencia a la ruptura por efecto de la adición de lubricantes fue definida como sensibilidad al lubricante. El índice de sensibilidad al lubricante (ISL) es usado como una medida cuantitativa para expresar la sensibilidad de mezclado con un lubricante de excipientes para compresión. El índice de sensibilidad al lubricante es una relación entre la disminución en la resistencia a la ruptura de las tabletas, debido al mezclado con un lubricante y la resistencia a la ruptura de tabletas no lubricadas.

$$ISL = \frac{CS_s - CS_l}{CS_s} \dots\dots\dots \text{Ecuación 2}$$

- Donde  $CS_s$ : es la resistencia a la ruptura de tabletas no lubricadas
- $CS_l$ : es la resistencia a la ruptura de tabletas lubricadas
- ISL: es el índice de sensibilidad al lubricante

Un prolongado tiempo de mezclado del almidón de arroz causa una disminución marcada del índice de sensibilidad al lubricante, cuando el almidón de arroz se encuentra granulado, se mejora las propiedades de flujo que resulta en un aumento en la sensibilidad al lubricante.

En un estudio posterior Vromans et al., mostraron que para diferentes tipos de lactosa, la sensibilidad al lubricante se encuentra relacionada con la densidad aparente del polvo; además; la densidad aparente es un parámetro secundario que depende fundamentalmente de propiedades como densidad compactada, tamaño de partícula, forma, textura y superficie.

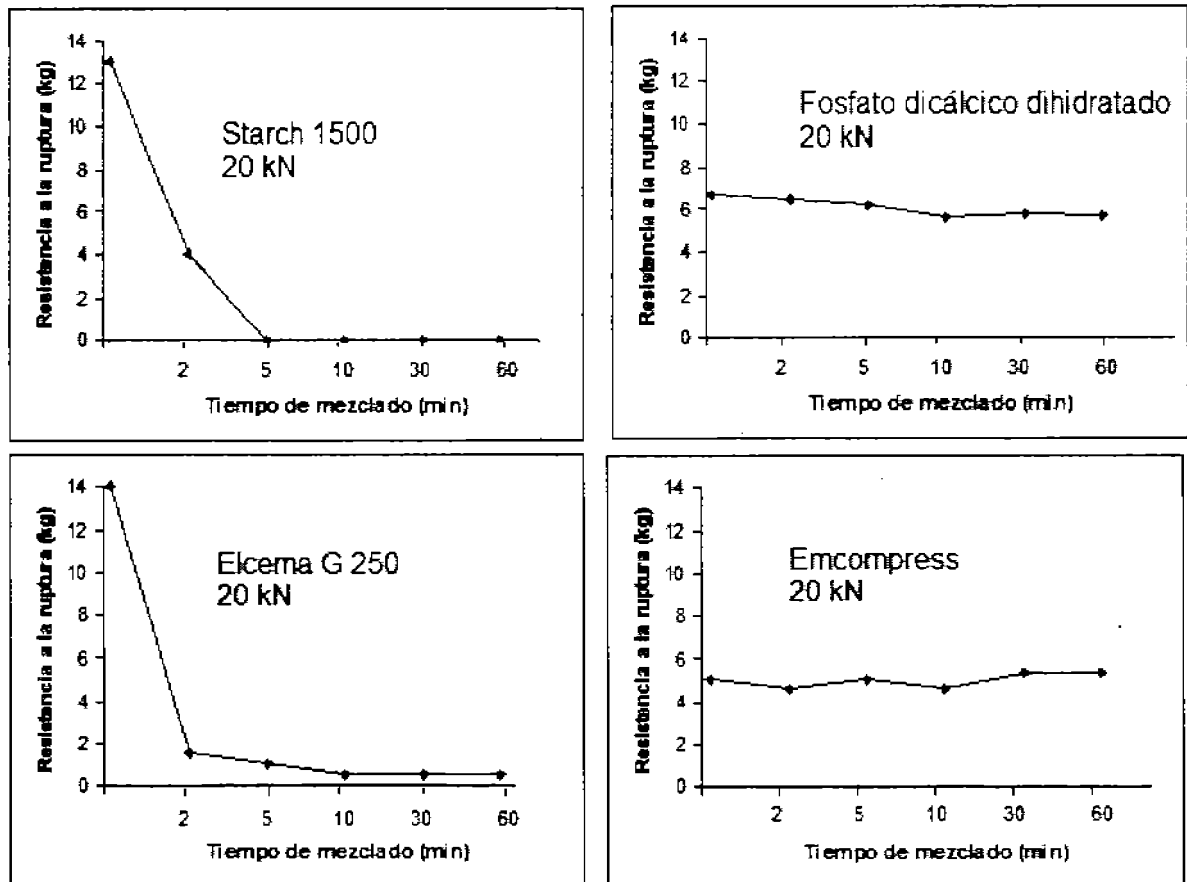


Primeramente, una baja densidad aparente indica un flujo pobre; lo cual puede prevenir la formación de la película de lubricante durante el mezclado. En segunda, una baja densidad aparente resultará en una contribución grande en el rearrreglo de las partículas y consecuentemente una fricción alta durante el proceso de consolidación. Esto puede desordenar la película de lubricante y los enlaces de unión.

Las características de consolidación y compactación de las partículas acarreadoras son conocidas por tener influencia en la susceptibilidad del proceso de lubricación. De Boer et al. mencionaron que la sensibilidad al lubricante depende del comportamiento de compresión y el mecanismo de unión del material o excipiente.

Las propiedades de unión de materiales frágiles como el fosfato dibásico de calcio y  $\beta$ -lactosa anhidra no están fuertemente influenciadas por la lubricación. El fenómeno puede ser explicado por el supuesto de las superficies libres de lubricante, creadas por la fragmentación de las partículas durante el proceso de consolidación. Por otra parte, un efecto máximo del estearato de magnesio se logra para excipientes que experimentan deformación plástica sin fragmentarse bajo la compresión y son unidos por fuerzas de cohesión; tal es el caso para los almidones y algunos de sus derivados.

Algunas tabletas elaboradas con excipiente se comportan de una manera intermedia entre una deformación plástica completa y una fragmentación completa, de esta manera; la sensibilidad al lubricante depende de que tanto se fracture la partícula durante la compresión. Esto debe ser una razón por la que algunos materiales disminuyen su resistencia a ruptura en un nivel mínimo después del mezclado con estearato de magnesio.



**Gráfica 2:** Resistencia a la ruptura en función del tiempo de mezclado con el lubricante (escala logarítmica) para tabletas comprimidas de diluyentes con 0.5 % de estearato de magnesio. Materiales que son sensibles al lubricante (Starch 1500 y Eccema G 250) y otros que no lo son (Fosfato dibásico de calcio y Emcompress).

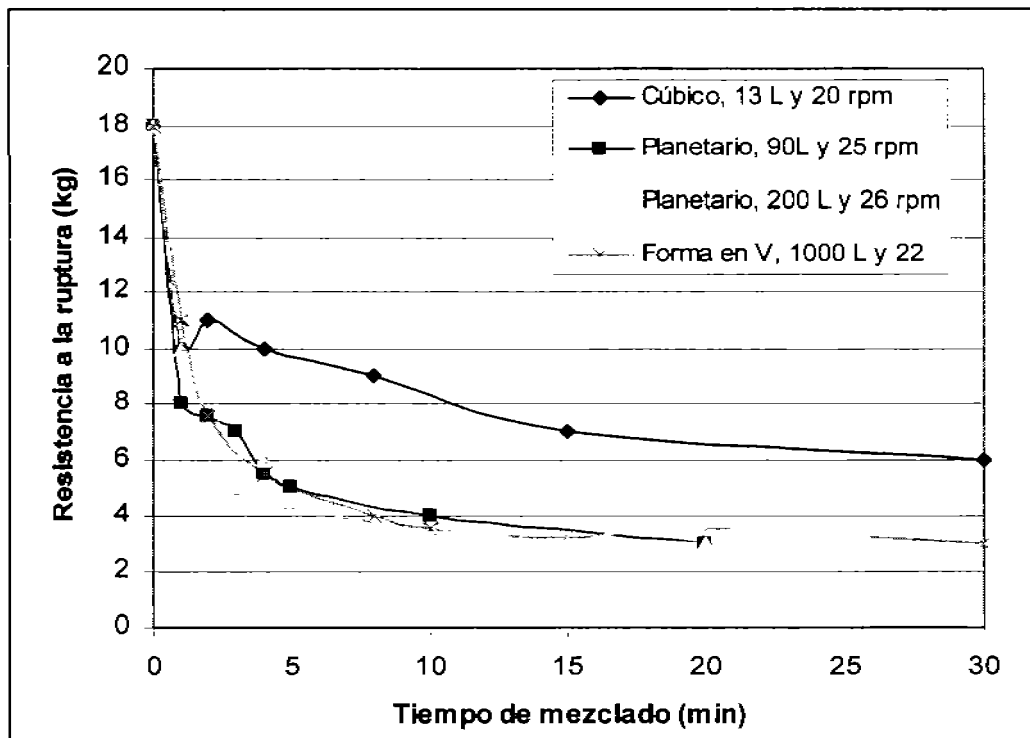
Se puede concluir que la susceptibilidad del material a los lubricantes como el estearato de magnesio es una función compleja de un número de factores que incluyen el área superficial, textura de la superficie, propiedades de flujo y mezclado y del comportamiento de consolidación.

#### 4.6.5 Efecto de las condiciones de proceso en la formación de la película. <sup>11, 13, 40, 48, 77, 88</sup>

La extensión de la formación de la película y de aquí el efecto negativo de los lubricantes en la resistencia a la ruptura de las tabletas, dependen fuertemente del tiempo (ver gráfica 3) y el tipo de mezclado. Zubair et. al. concluyeron que no sólo el tiempo de mezclado sino el tipo, el tamaño, la capacidad y la velocidad de mezclador juegan un papel importante.

Se espera que la formación de la película de estearato de magnesio mientras los ingredientes de la tableta son mezclados con lubricante, dependerá del tipo de mezclador usado y la velocidad de rotación. Esto significa que las propiedades de las tabletas dependerán del tipo, tamaño, carga y velocidad de rotación del mezclador. Johansson estudió el efecto del mezclado con estearato de magnesio sobre la resistencia a la ruptura de las tabletas, en tres diferentes mezcladores (mezcladores doble cono con capacidad de 5, 25 y 80 kg). El efecto negativo de lubricante aumentó con el tamaño del lote, este efecto fue atribuido a las grandes fuerzas de corte y la mayor masa promovió la deaglomeración de las partículas de lubricante y la formación de la película.

Se pueden comparar diferentes mezcladores con diferentes escalas de producción con velocidad de operación entre 20 y 26 rpm. En la gráfica 3 se observa como este tipo de estudios pueden ser usados como modelos de predicción del efecto de la adición de lubricante sobre la resistencia a la ruptura de las tabletas, en estudios de preformulación y para futuros estudios de escalamiento.



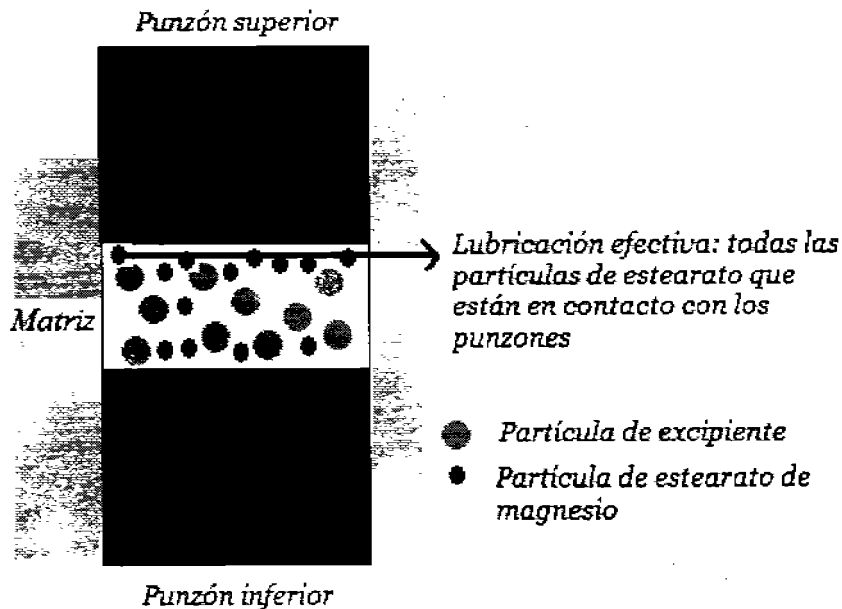
**Gráfica 3:** Efecto del tiempo de mezclado del lubricante sobre la resistencia a la ruptura de las tabletas.

#### 4.6.6 Efecto de la formación de la película de lubricante en las propiedades de lubricación.

##### 4.6.6.1 Lubricación efectiva. <sup>19, 83, 84</sup>

Lubricantes efectivos como el estearato de magnesio y estearil fumarato sódico son ejemplos de lubricantes que forman una capa de lubricante que está en contacto con el excipiente (superficie de la tableta) y la matriz y punzones.

Los mejores lubricantes son aquellos que poseen baja fuerza de corte, pero con fuertes tendencias de cohesión en ángulos en dirección adecuada con el plano de corte. Una lubricación efectiva puede ser proporcionada solo si el lubricante puede entrar en contacto con la superficie de la pared de la matriz para formar una capa de adhesión lateral fuerte.



**Figura 15:** Esquema de la lubricación efectiva.

Hay algunos lubricantes efectivos sólidos como las sales metálicas del ácido estéarico (por ejemplo: estearato de magnesio) que forman una película de varias capas en la pared de la matriz y la superficie del punzón, en el cual la tableta se desliza durante la eyección.

La cadena carbonada hidrofóbica está dirigida al exterior de la superficie de la matriz. Los lubricantes de tabletas actúan como materiales que reducen la fricción en la pared de la matriz formando una película que interacciona con los polvos a comprimir y los punzones y matriz, además esta actúa como capa deslizante de protección y/o como un antiadherente para prevenir la adhesión, evitando el pegado, por lo que no hay unión del material de la tableta en las superficies del equipo. Sin embargo, los lubricantes pueden actuar como deslizantes que promueven el flujo del granulado dentro de la tolva y la cavidad de la matriz.

Generalmente, pequeñas cantidades de lubricante son necesarias para reducir las fuerzas de fricción de una manera efectiva. El estearato de magnesio reduce la fuerza de eyección.

#### **4.6.7 Efecto de un tercer componente en la formación de la película de lubricante.**

43, 44, 45, 48, 49, 68, 75,76, 82

La formación de la película de lubricante durante el mezclado puede ser influenciada por un tercer componente. Mezclando simultáneamente partículas de excipiente con estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200), puede suprimir de manera significativa el efecto del lubricante en las propiedades de unión. Un efecto grande fue obtenido cuando partículas acarreadoras fueron mezcladas con dióxido de silicio coloidal antes de adicionar el estearato de magnesio. La adición de dióxido de silicio coloidal después de un mezclado previo de excipientes y estearato de magnesio, puede restaurar las propiedades de unión; cuando la proporción entre la sílice coloidal y el estearato de magnesio es 4 a 1.

Incluso concentraciones bajas comúnmente usadas de dióxido de silicio coloidal (0.2%), pueden suprimir el efecto perjudicial del estearato de magnesio a concentraciones iguales a 0.5% en aglutinantes para tabletas a un cierto grado, cuando las partículas del excipiente fueron primero mezcladas con el deslizante y después con el lubricante en un periodo corto.

La interacción entre el estearato de magnesio y el dióxido de silicio coloidal ha sido elucidada por la medición del ángulo de contacto, EDAX (electron microprobe analysis) y por pruebas de disolución. Si el dióxido de silicio coloidal es mezclado junto con el lubricante, el recubrimiento de la superficie con el lubricante es reducido. El efecto de premezclado de las partículas acarreadoras con concentraciones bajas de dióxido de silicio coloidal ha sido explicado por una inhibición competitiva de capas moleculares del estearato de magnesio al sitio de adhesión, los cuales son ocupados por partículas de dióxido de silicio coloidal.

La interacción entre el estearato de magnesio y el deslizante (dióxido de silicio coloidal) no sólo afecta las propiedades de enlace del excipiente, afecta también, el tiempo de desintegración, la velocidad de disolución y las propiedades de lubricación. Cuando la concentración de sílice coloidal es igual o incluso superior a la de estearato de magnesio, el deslizante tendrá un efecto significativo en las propiedades de lubricación.

#### 4.6.8 Limitando la sensibilidad al lubricante.<sup>21, 22, 30, 31, 39, 40, 40, 41, 42, 43, 46, 48, 54, 75, 76, 82</sup>

Hay diferentes formas para limitar el efecto perjudicial del estearato de magnesio en las propiedades de las tabletas, sin afectar las propiedades de lubricación en alto grado.

- Indudablemente, el mejor método es la omisión del lubricante en la formulación de las tabletas y aplicar métodos alternativos, que involucren modificaciones en las tableteadoras. Algunas de estas técnicas son la adición de una cantidad exacta de lubricante directamente en las superficies del punzón y la matriz inmediatamente después la eyección de la tableta. Pero la mayoría de estos métodos tienen la desventaja de ser costosos.
- Las concentraciones del lubricante no deben ser superiores a las estrictamente necesarias.
- La elección de los lubricantes alternativos.
- Ajustes de fuerzas de compresión.
- Otra posibilidad es hacer cambios al proceso de mezclado. Los fármacos y excipientes deberán ser mezclados, primero sin lubricante; después con el lubricante, pero por un periodo corto de tiempo. Ha sido demostrado que un periodo corto de tiempo, resulta en una distribución pobre del estearato de magnesio, por lo que baja la eficiencia del lubricante.
- La sensibilidad al lubricante puede ser disminuida por medio de una selección apropiada de excipientes. El efecto del estearato de magnesio depende de la naturaleza del excipiente usado. La mayor reducción de la resistencia a la ruptura puede esperarse para tabletas que contienen almidón o productos de celulosa, un menor efecto puede conseguirse con tabletas elaboradas con materiales frágiles, como fosfato dibásico de calcio o  $\beta$ -lactosa anhidra.

- Otra posibilidad para limitar el efecto perjudicial del estearato de magnesio en las propiedades de enlace es premezclar con dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200). El deslizante Aerosil puede evitar la formación de la película del estearato de magnesio cuando los ingredientes de la tableta son mezclados, primero con Aerosil y después con estearato de magnesio.

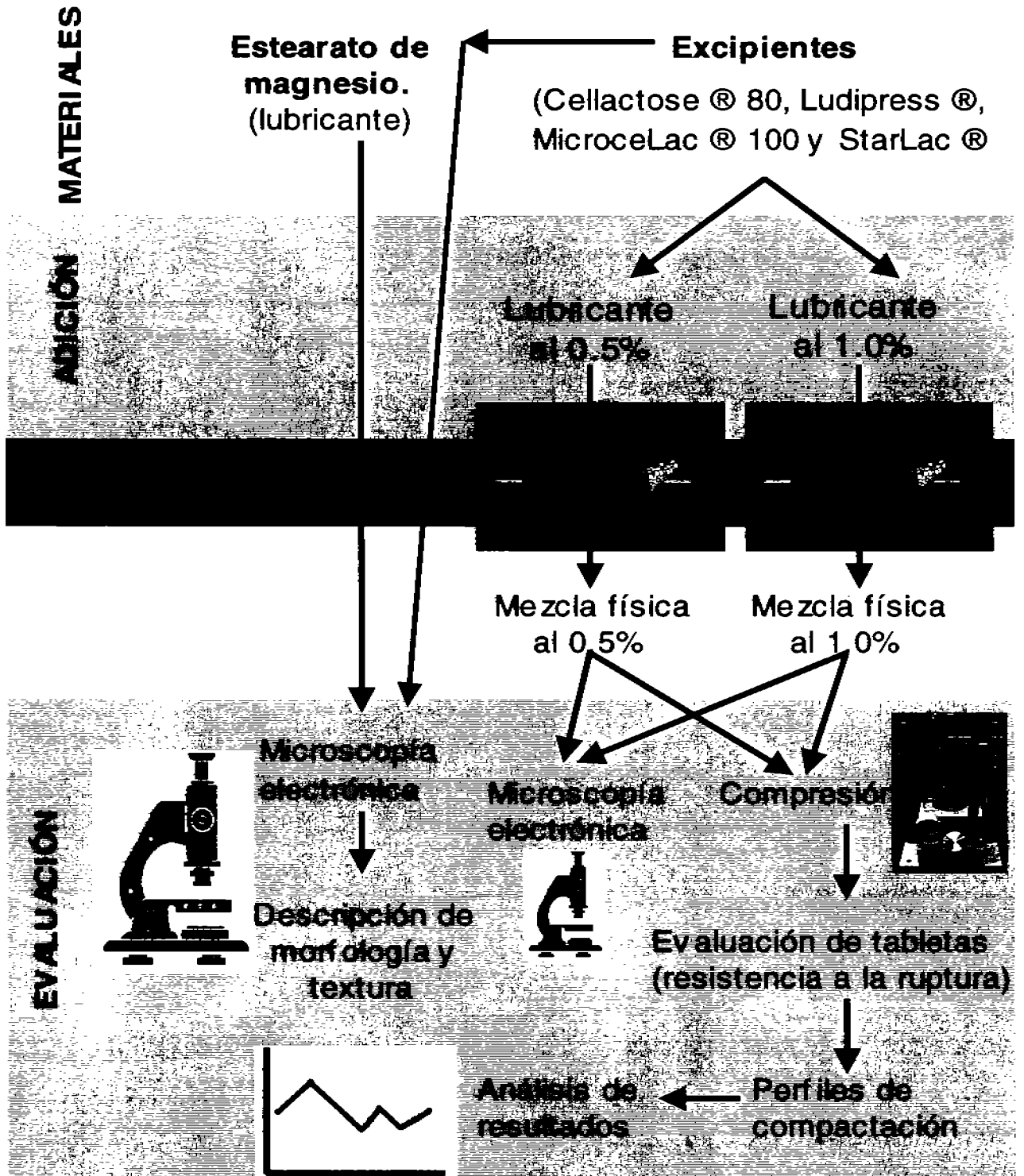
# **CAPÍTULO V**

## **DESARROLLO EXPERIMENTAL**



5.1 Metodología.

5.1.1 Diagrama general de trabajo:



## **5.2 Materiales.**

### **5.2.1 Cellactose® 80.**

Meggle AG, Wasserburg, Alemania.

Lote: L0329.

### **5.2.2 MicroceLac®100.**

Meggle AG, Wasserburg, Alemania.

Lote: L0308.

### **5.2.3 Ludipress®.**

BASF Aktiengesellschaft.

Provedor: Nutrer, S.A. de C.V.

Lote: 98605197VO.

### **5.2.4 StarLac®.**

Meggle AG, Wasserburg, Alemania.

Lote: 0411 A9165.

### **5.2.5 Estearato de magnesio.**

E. Merck AC. DARMSTADT.

Lote: V13596.

No. análisis 190697.

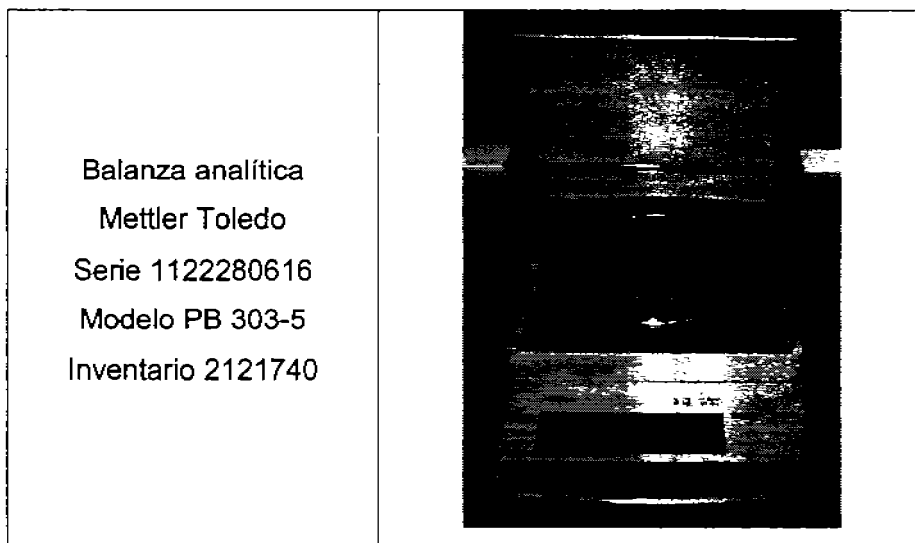
### **5.2.6 Talco USP.**

Clave 405.

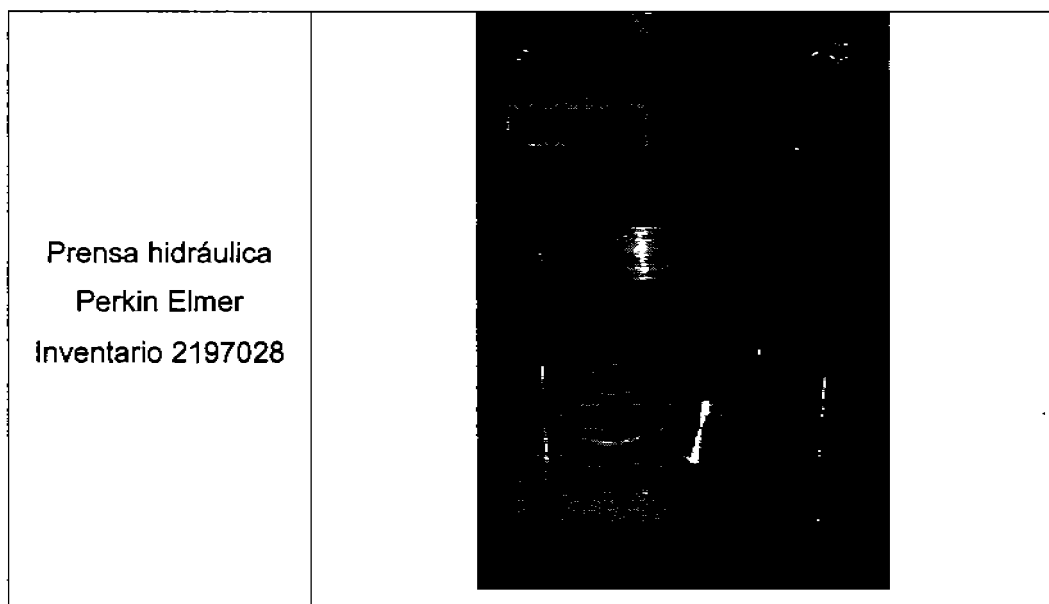
No. análisis 250294.

### 5.3 Equipos.

#### 5.3.1 Balanza analítica.



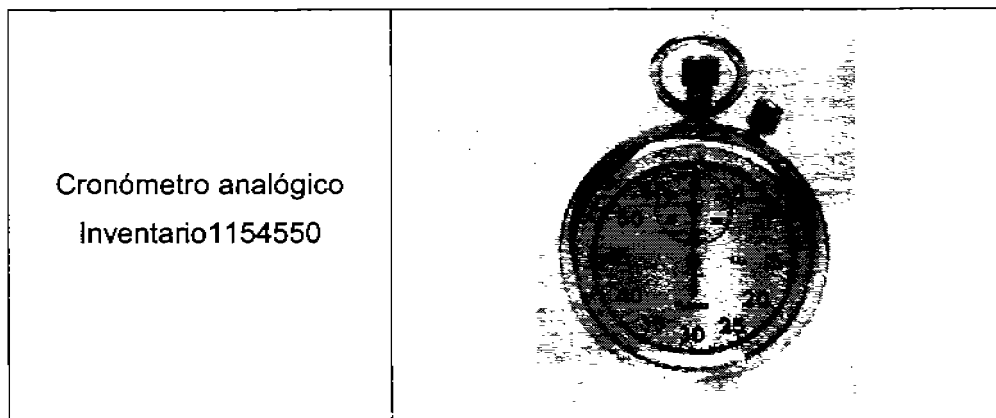
#### 5.3.2 Prensa hidráulica.



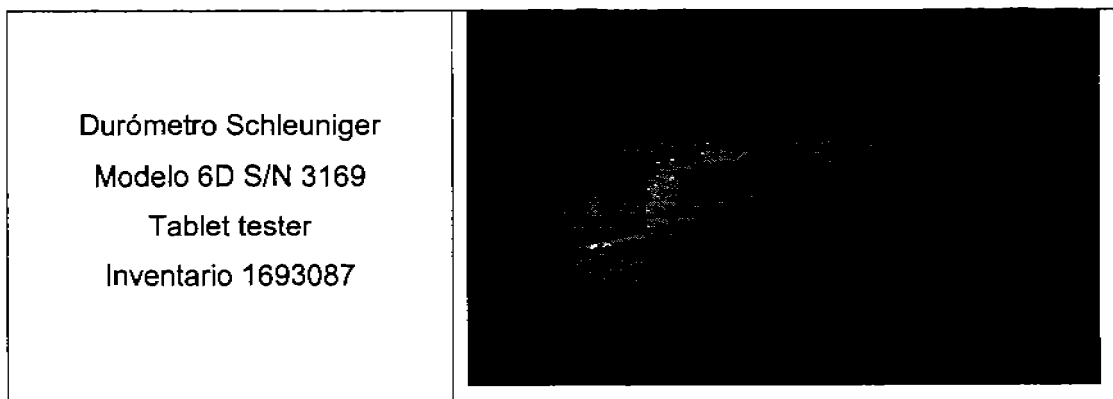
5.3.3 Vernier.



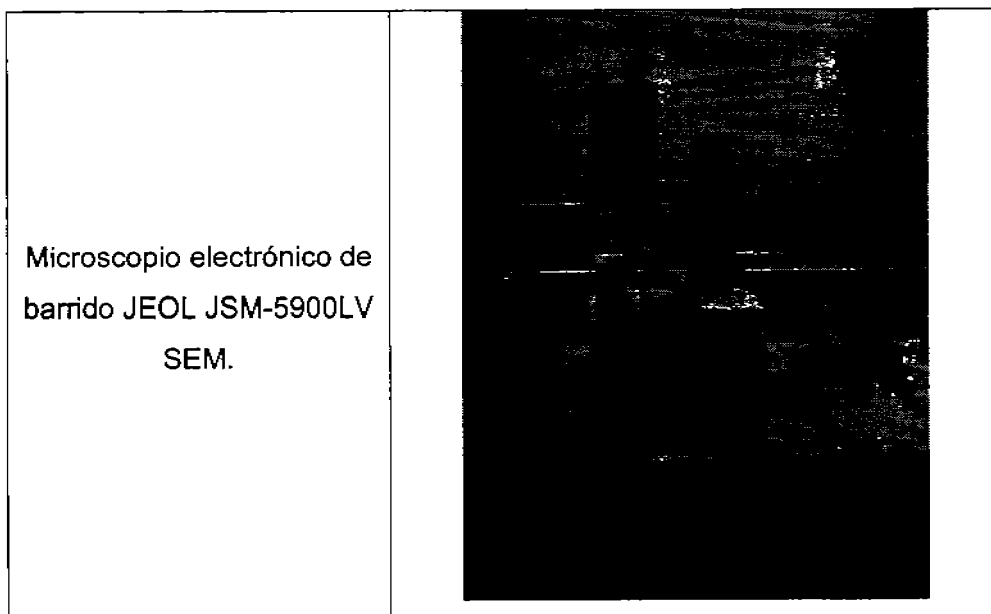
5.3.4 Cronómetro.



5.3.5 Durómetro.



### 5.3.6 Microscopio electrónico de barrido.



### 5.4 Microscopía electrónica de barrido (morfología y textura) para Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ® con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%.

#### 5.4.1 Procedimiento.

La elaboración de las mezclas físicas de los excipientes (Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ®) con estearato de magnesio a diferentes concentraciones se describe a continuación:

- Se pesó la cantidad de 99.5 g del excipiente de interés (Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ®) y 0.5 g de estearato de magnesio en una balanza analítica.
- Se mezcló de manera manual el excipiente y el estearato de magnesio, durante diez minutos y de esta manera fueron obtenidas las mezclas físicas de Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ® con estearato de magnesio al 0.5%.

- c. Por otra parte, se pesó la cantidad de 99.0 g del excipiente de interés (Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ®) y 1.0 g de estearato de magnesio en una balanza analítica.
- d. Se mezcló manualmente el excipiente y el estearato de magnesio, durante diez minutos, de tal forma se obtuvieron las mezclas físicas de Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ® con estearato de magnesio al 1.0%.

Las muestras que se enviaron a microscopía electrónica de barrido fueron las siguientes:

- Estearato de magnesio.
- Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ®.
- Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ® con estearato de magnesio al 0.5%.
- Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ® con estearato de magnesio al 1.0%.

El procedimiento al que fueron sometidas las muestras anteriores se describe a continuación:

- a. A una cinta de carbón con propiedades adhesivas por ambos lados, se le retiró las protecciones y se pegó sobre un portamuestra de aluminio, sobre la cara superior se depositó la muestra y se retiró el exceso.
- b. Se colocaron los portamuestras en una cámara de alto vacío Denton Vacuum DESKII y se procedió a ionizar la cámara, con el objetivo de recubrir las muestras con oro puro y para brindarles propiedades conductivas.
- c. Posteriormente se colocaron dentro del microscopio electrónico de barrido para obtener micrografías, por medio de electrones retrodispersados; en las cuales se pudo observar la forma y la textura de las partículas de cada una de las muestras en estudio. Se tomaron series de fotografías con diferentes aumentos, los cuales fueron de 90x, 200x, 500x, 800x, 900x y 1000x ; de todas las micrografías obtenidas sólo se seleccionaron algunas de ellas para su estudio, las cuales fueron reportadas en el capítulo VI (Análisis y discusión de resultados).
- d. Para la textura y la forma se realizó una descripción física de cada uno de los diluentes aglutinantes.

## **5.5 Establecimiento de las condiciones adecuadas de trabajo.**

### **5.5.1 Procedimiento.**

- a. Se fabricaron tabletas por compresión directa de diferente masa y empleando diferentes fuerzas de compresión a fin de evaluar, si las tabletas resultantes tenían una resistencia a la ruptura que pudiera ser registrada por el durómetro; así como un espesor adecuado.

## **5.6 Fabricación de lotes de tabletas de Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ® con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%.**

### **5.6.1 Procedimiento.**

Para todos los excipientes (Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ®) se fabricaron lotes de 15 tabletas para cada presión evaluada. Todas las tabletas se fabricaron manualmente una por una.

- a. Se elaboró una mezcla de lubricante de estearato de magnesio y talco en una proporción 1:1, para lubricar las piezas metálicas (matriz y punzones), además de evitar el pegado y facilitar la eyección de las tabletas. Sólo cuando se elaboraron tabletas con excipientes libres de lubricante.
- b. Se pesó en una balanza analítica la cantidad individual de 600 mg, de cada excipiente a ser compactado, para asegurar que todas las tabletas elaboradas tuvieran la misma masa.
- c. Tanto la matriz como los punzones fueron lubricados con la mezcla de estearato-talco con ayuda de un algodón, para evitar que los excipientes quedaran pegados en los accesorios.
- d. Se ensambló la matriz y el punzón inferior (un disco metálico) introduciéndolo por la parte superior.
- e. Se introdujo la cantidad del excipiente pesado en la cavidad del cilindro dentro de la matriz y se introdujo el punzón superior.
- f. Se colocó la matriz en la prensa entre el pistón y el tornillo superior.
- g. Se bombeó la prensa hasta que la presión alcanzó el valor especificado, observando en el manómetro la presión (20, 30,40, 50, 60 y 80 Kg/cm<sup>2</sup>).

- h. Se midieron tres segundos con ayuda de un cronómetro y se abrió la llave de purga liberando la presión; con la finalidad de estandarizar el tiempo de compresión.
- i. Se sacó la matriz de la prensa, desatomillando previamente.
- j. Se expulsó la tableta.
- k. Se hizo una corrección de la presión considerando el área del punzón, es decir; se tiene un área que corresponde al de la cara de los punzones, es decir a la cara de los comprimidos de  $1.32 \text{ cm}^2$  y un área de  $59.45 \text{ cm}^2$  que corresponde al diámetro del pistón. El cociente de dichas áreas da como resultado un factor adimensional por el cual se multiplica cada valor de presión, de esta forma se obtiene el valor corregido de la presión aplicada al momento de fabricar cada tableta. El factor adimensional es de 45.04.

### 5.7 Análisis de resultados

- a. Descripción física de la textura y morfología de las muestras a partir de las micrografías obtenidas.
- b. Elaboración y comparación de los perfiles de compactación para Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ®.
- c. Elaboración y comparación de los perfiles de compactación para Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ® con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%.
- d. Determinación y comparación de índices de sensibilidad al lubricante para Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ®.

### 5.8 Análisis estadístico

- a. Los datos experimentales obtenidos para la elaboración de los perfiles de compactación de los excipientes individuales (Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ®) fueron analizados estadísticamente; por medio del programa Statgraphics ® Plus versión 5 se obtuvieron las regresiones lineales y los coeficientes de correlación lineal, además de los cinco modelos alternativos (incluyendo el modelo lineal) con mejor ajuste y sus respectivos coeficientes de correlación.
- b. Se hizo la comparación de las regresiones lineales de los perfiles de compactación de Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ® sin la adición de estearato de magnesio, dicha comparación fue hecha por medio de un análisis de varianza para las regresiones lineales que se realizó con ayuda del Statgraphics ® Plus versión 5.



# **CAPÍTULO VI**

## **DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS**

## **6.0 Discusión y análisis de resultados.**

En este capítulo, el lector encontrará los resultados obtenidos, además de un análisis de resultados, en otras palabras; una breve explicación, con la finalidad de hacer más comprensible lo encontrado en este trabajo. También este capítulo, está dividido en tres secciones, en una de ellas se mostrarán las micrografías obtenidas, en otra los perfiles de compactación y finalmente la sensibilidad al lubricante. Además se recomienda revisar el anexo 9.4 durante el estudio de este capítulo, pues resume los parámetros evaluados de los excipientes en estudio.

Existen diversos tipos de métodos experimentales, en uno de ellos se pueden hacer mediciones directas y en otros estudios mediciones indirectas, en los estudios del primer tipo se ve o se mide la propiedad deseada de manera directa y en los estudios del segundo tipo, se miden propiedades indirectas que posteriormente se relacionarán con la propiedad deseada.

La microscopía electrónica es un método directo, el cual permite observar de manera directa la formación de la película de estearato de magnesio sobre la superficie particular de los excipientes a través de la obtención de fotografías o micrografías en diferentes aumentos; mientras que la medición de la resistencia a la ruptura, es un estudio indirecto, pues por medio de esta propiedad de las tabletas, podemos saber a través de la comparación de los perfiles de compactación (material sin lubricar y material lubricado a diferentes concentraciones) y mediante el cálculo del índice de sensibilidad al lubricante, si hubo la formación de la película de estearato de magnesio sobre la superficie de las partículas.

### **6.1 Microscopía electrónica de barrido.**

#### **6.1.1 Morfología y textura de las partículas de estearato de magnesio mediante microscopía electrónica de barrido.**

En la figura 16 es posible apreciar partículas de estearato de magnesio, las cuales son partículas con clara morfología, se observan platos y láminas, las cuales forman agregados y a diferencia de las partículas de los excipientes estudiados en este trabajo no se observan platos u hojas (ver micrografías 18, 22, 26 y 30).

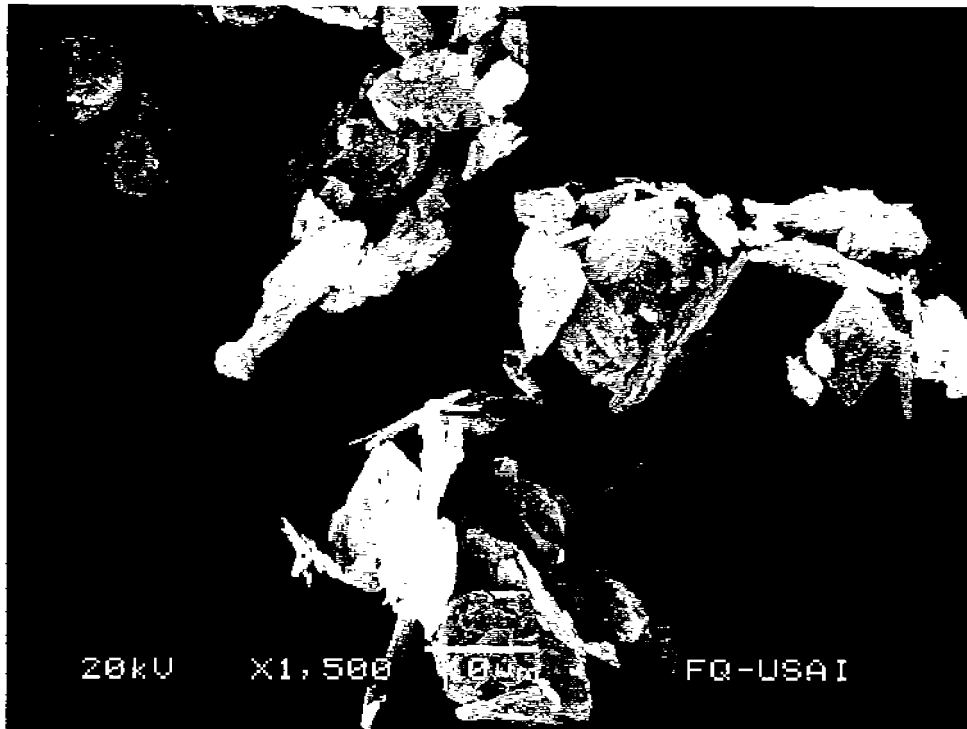
En la micrografía (figura 16) es posible apreciar aglomerados de cristales de estearato de magnesio (▼) y cristales libres (▼). El tamaño de partícula del estearato de magnesio es mucho más pequeño que las partículas de los excipientes coprocesados en estudio, como se verán en las micrografías a lo largo del capítulo.

En la figura 17 es posible apreciar con mayor claridad la textura de las partículas de estearato de magnesio, porque la micrografía fue tomada con un mayor aumento; en esta son fácilmente identificables las placas o láminas (▼) que conforman a las partículas de estearato de magnesio.

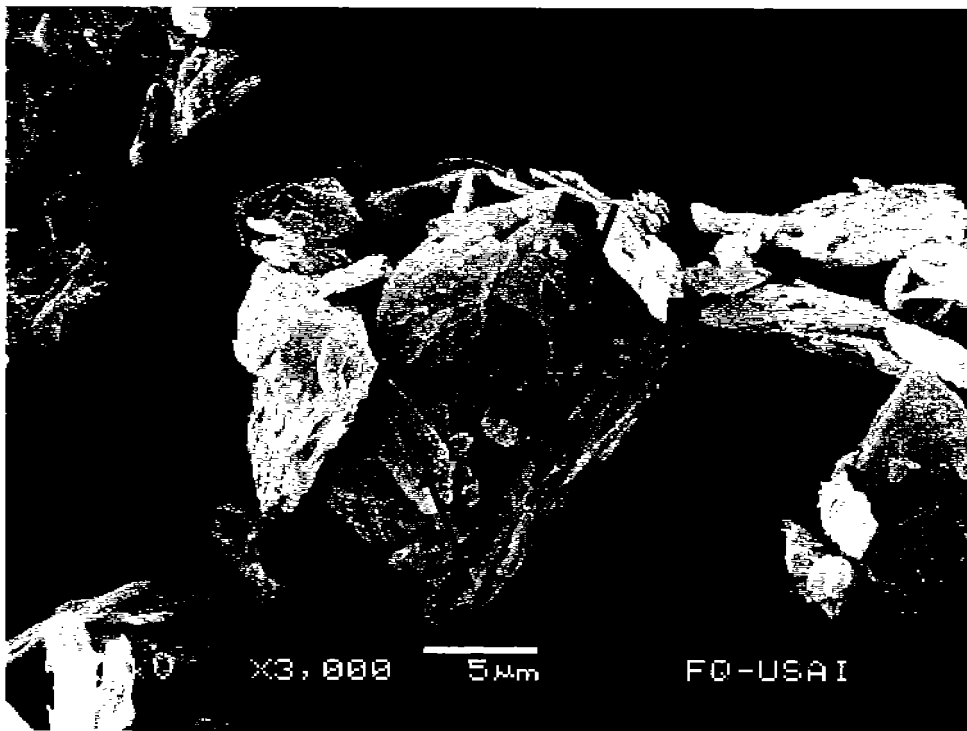
Al realizar algunas mediciones a groso modo, se encontró que las láminas que forman los agregados de estearato de magnesio tienen dimensiones aproximadas de 8.3 micrómetros de largo por 5 micrómetros de ancho.

Es bien sabido, que durante el proceso de mezclado las partículas de estearato de magnesio sufren un proceso de delaminación o deaglomeración, es decir, durante el mezclado las partículas de estearato de magnesio se van descomponiendo en láminas de las cuales están conformadas, dichas láminas o placas se depositarán en la superficie y cavidades de las partículas acarreadoras donde serán adsorbidas, para formar la película de lubricante. O en una explicación más simple, haciendo uso de una comparación; el estearato de magnesio es como un mazo de cartas, que durante el proceso de mezclado va arrojando cartas como resultado de la fricción interparticular.

La morfología típica del estearato de magnesio son las placas o láminas que conforman las partículas, a lo largo de este capítulo, en las micrografías obtenidas de las mezclas físicas de los excipientes con estearato de magnesio a diferentes concentraciones, se verán en la superficie de las partículas de los excipientes estudiados.



**Figura 16:** Micrografía electrónica de estearato de magnesio ampliada 1500 veces de su tamaño real. La longitud de la barra que se localiza en la parte inferior corresponde a 10  $\mu\text{m}$ .



**Figura 17:** Micrografía electrónica de estearato de magnesio ampliada 3000 veces de su tamaño real. La longitud de la barra que se localiza en la parte inferior corresponde a 5  $\mu\text{m}$ .

### 6.1.2 Morfología y textura de las partículas de Cellactose ® 80 con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0% mediante microscopía electrónica de barrido.

La figura 18 muestra una micrografía, en la cual se observan los conglomerados de Cellactose ® 80. Este excipiente coprocesado es un compuesto secado por aspersion consistente de un 75 % de  $\alpha$ -lactosa monohidratada y un 25 % de celulosa en polvo; por tal razón, se procedió a identificarlos. Fue posible identificar las fibras de celulosa (↓) libres y sobre la superficie de partículas esféricas a base de  $\alpha$ -lactosa monohidratada (↓).

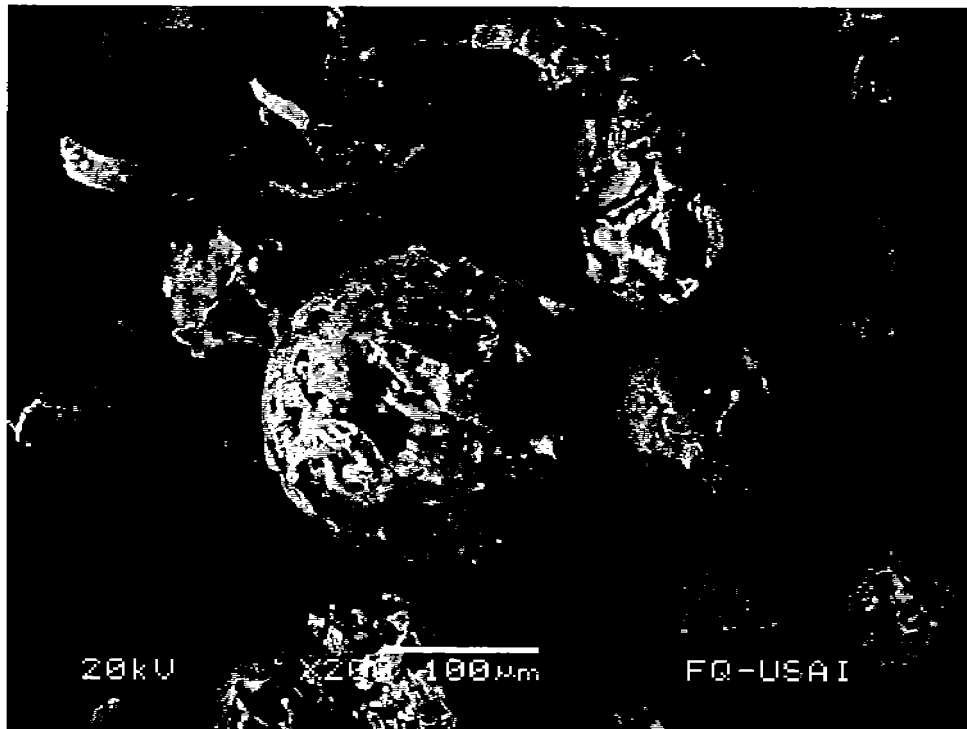
Las partículas muestran tendencia a la esfericidad y en general se pudo observar partículas con un hemisferio más fundido y el otro más poroso, este último forma sobre la superficie un sistema de macroporos (↓); esto es debido al tipo de secado al que fue sometida la partícula, en dicho proceso existe una porción de la partícula, la cual entra más rápido en contacto con el aire caliente, entonces se funde, las moléculas de agua alojadas en el material tienden a salir por el lado opuesto, creando un sistema de macroporos.

También fue posible identificar unas esferas muy pequeñas (·) en la figura 19, las cuales corresponden a gotas secundarias de solución; las cuales fueron formadas durante el secado de la solución, en especial, son resultado del de secado por aspersion.

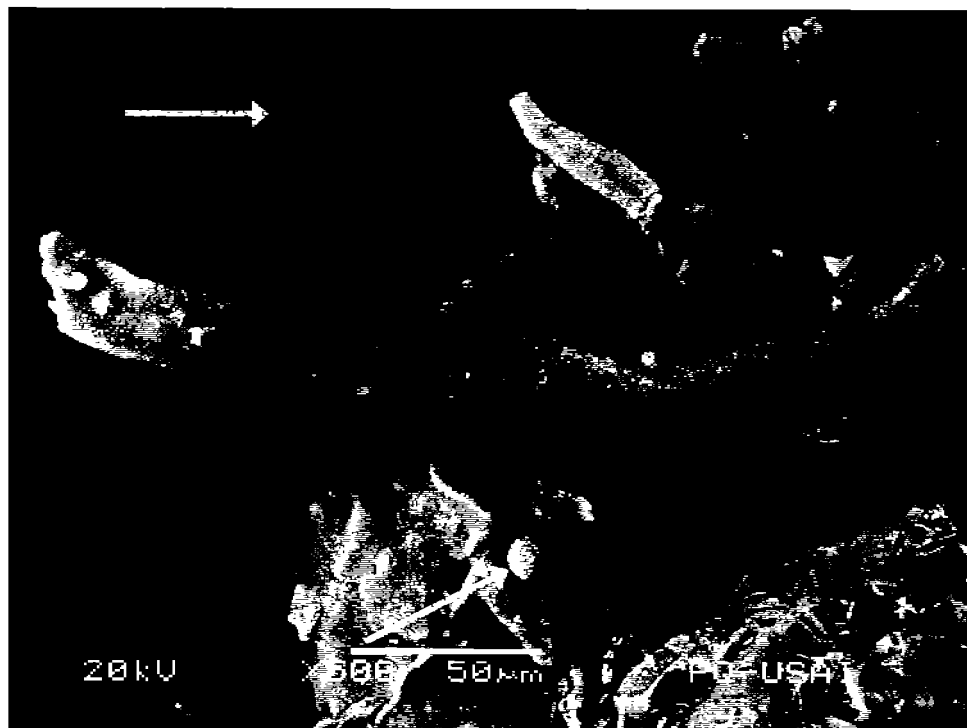
En las micrografías mostradas en las figuras 20 y 21, que corresponden a las mezclas físicas lubricadas al 0.5 y 1.0% respectivamente, tienen un aumento de 1500x y es posible observar muy de cerca la superficie particular, también es muy notorio el cambio de la textura en las superficie de las partículas de Cellactose ® 80, si se compara la textura superficial de las partículas libres de lubricante y la de aquellas mezcladas con estearato de magnesio.

Para este material en estudio es muy fácil la identificación de diferentes zonas de deposición de estearato de magnesio (O) y las zonas libres de lubricante (O).

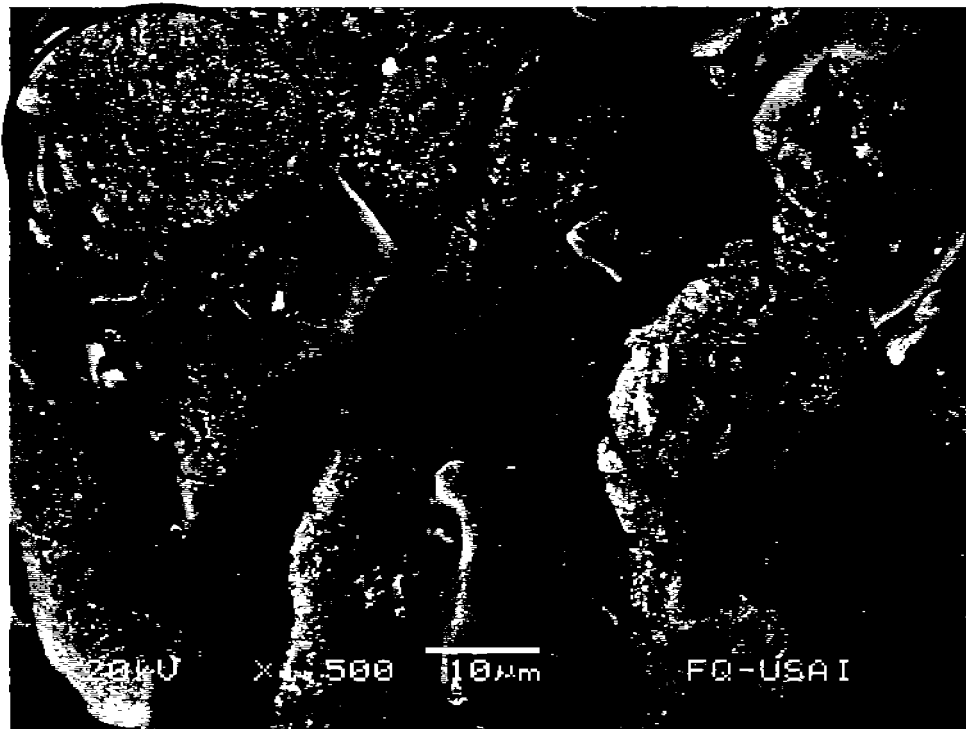
En la figura 21 se puede apreciar mayor cantidad de placas de estearato de magnesio que fueron adsorbidas en la superficie de Cellactose ® 80, también parece que las placas se fueron depositando una sobre otra y hasta en algunas zonas aparece una película de lubricante de manera continua, en contraste con la figura 20, en donde la mezcla fue lubricada con menor concentración de estearato de magnesio (al 0.5%).



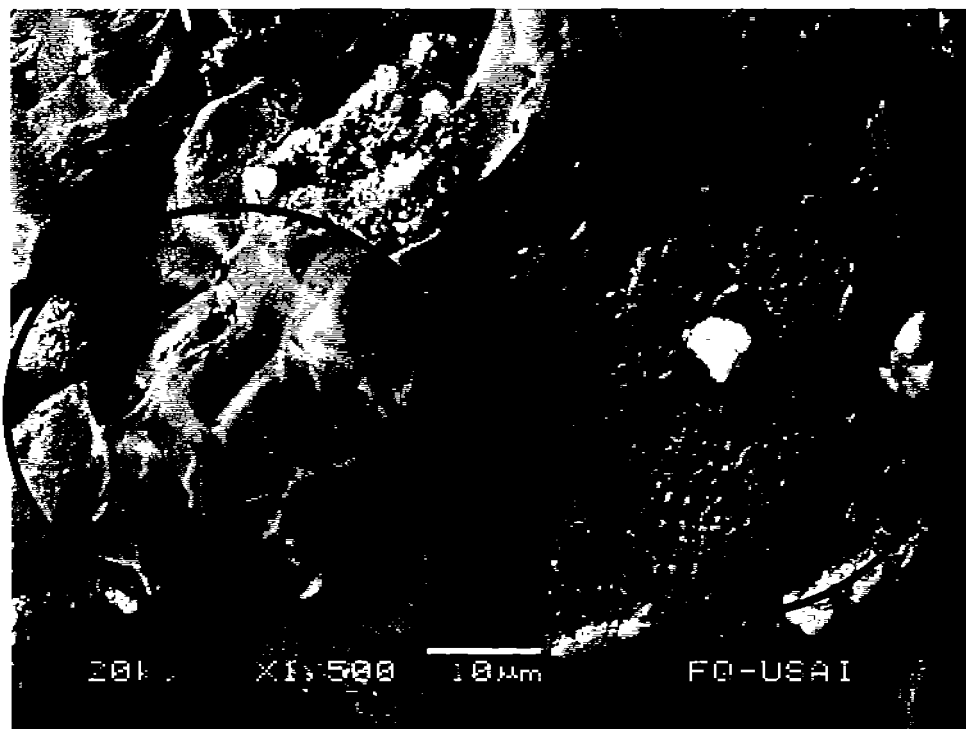
**Figura 18:** Micrografía electrónica de Cellactose @ 80 ampliada 200 veces de su tamaño real. La longitud de la barra que se localiza en la parte inferior corresponde a 100  $\mu\text{m}$ .



**Figura 19:** Micrografía electrónica de Cellactose @ 80 ampliada 500 veces de su tamaño real. La longitud de la barra que se localiza en la parte inferior corresponde a 50  $\mu\text{m}$ .



**Figura 20:** Micrografía electrónica de la mezcla física de Cellactose® 80 y estearato de magnesio al 0.5%, está ampliada 1500 veces de su tamaño real. La longitud de la barra que se localiza en la parte inferior corresponde a 10  $\mu\text{m}$ .



**Figura 21:** Micrografía electrónica de la mezcla física de Cellactose® 80 y estearato de magnesio al 1.0 %, está ampliada 1500 veces de su tamaño real. La longitud de la barra que se localiza en la parte inferior corresponde a 10  $\mu\text{m}$ .

### 6.1.3 Morfología y textura de las partículas de Ludipress® con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0% mediante microscopía electrónica de barrido.

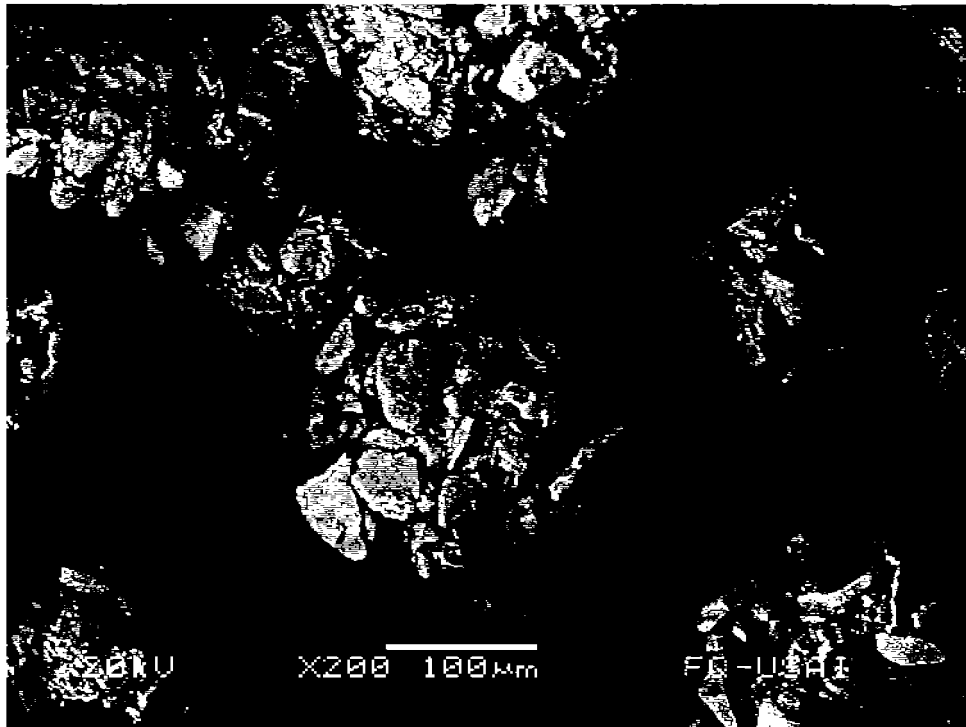
La figura 22 muestra conglomerados de Ludipress®, este excipiente coprocesado, está compuesto por lactosa monohidratada en un 93.0%, Kollidon® 30 en un 3.5% y Kollidon CL en un 3.5%

En la figura 23 es posible apreciar las partículas de Ludipress®, las cuales son de forma esférica, hechas a base de un gran número de grandes cristales de superficie lisa de lactosa. En las partículas fue posible observar los cristales de  $\alpha$ -lactosa sobre la superficie (↓) y otros que se encontraron de manera libre (↓), fue posible también posible identificar lactosa amorfa (↓). Los cristales de la lactosa tienen forma de un triángulo isósceles (morfología típica) y son bastante grandes en comparación con los de estearato de magnesio, por tal razón se calcularon sus dimensiones, encontrando que los cristales de lactosa son de 37.5 micrómetros de base por 62.5 micrómetros de altura.

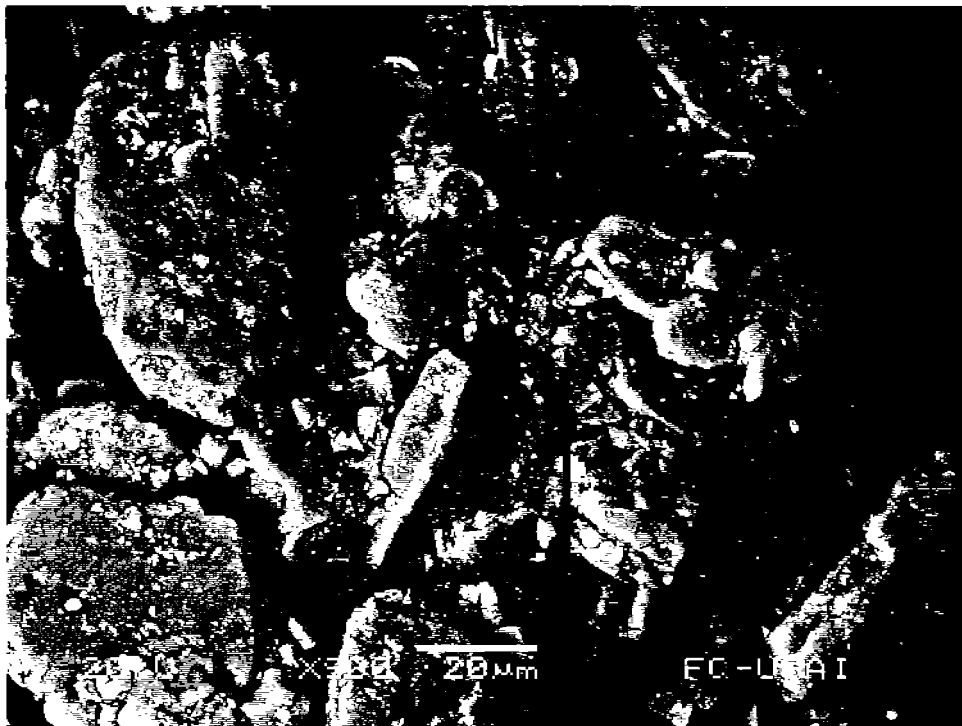
Las figuras 24 y 25 corresponden a las micrografías obtenidas de las mezclas físicas de Ludipress® y estearato de magnesio al 0.5 y 1.0% respectivamente. En estas imágenes, no es tan fácil la identificación de la morfología típica de las partículas de estearato de magnesio, sin embargo; en la figura 24 existen zonas en donde es posible apreciar placas individuales ( ) depositadas en la superficie de Ludipress® y una zona en especial que parece ser un depósito de estearato de magnesio (↓), como si este estuviera relleno de una cavidad de la partícula de Ludipress®.

Analizando la micrografía mostrada en la figura 24, es difícil asegurar la presencia de las partículas de estearato de magnesio a pesar que en esta mezcla el estearato de magnesio fue adicionado en una concentración mayor. En este caso no es tan fácil distinguir entre las partículas de estearato y las que constituyen a Ludipress®. Para diferenciar a ambas partículas sería necesario realizar una microscopía electrónica de barrido, sin usar el acostumbrado recubrimiento con oro al que son sometidas las muestras, además del uso de vacío para observar las muestras y diferenciarlos por peso molecular; puesto que el magnesio que conforma al lubricante es más pesado que los carbonos que componen a la lactosa del excipiente. Sin embargo, sí existe una zona evidente, en donde el estearato de magnesio se depositó (O) sobre la superficie particular de Ludipress®.

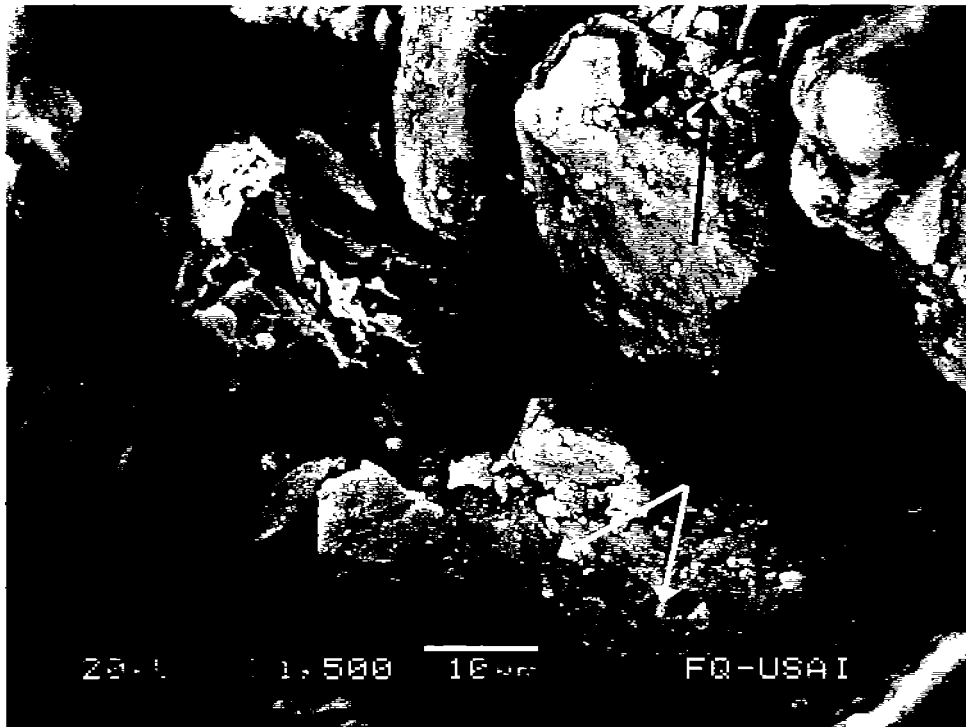




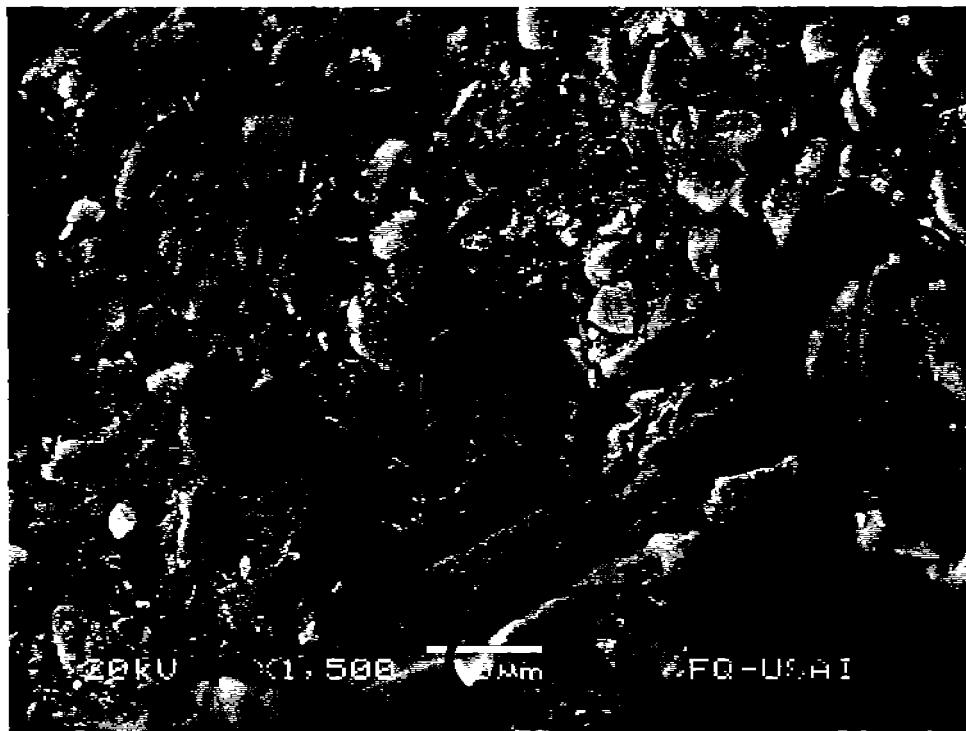
**Figura 22:** Micrografía electrónica de Ludipress ® ampliada 200 veces de su tamaño real. La longitud de la barra que se localiza en la parte inferior corresponde a 100  $\mu\text{m}$ .



**Figura 23:** Micrografía electrónica de Ludipress ® ampliada 800 veces de su tamaño real. La longitud de la barra que se localiza en la parte inferior corresponde a 20  $\mu\text{m}$ .



**Figura 24:** Micrografía electrónica de la mezcla física de Ludipress® y estearato de magnesio al 0.5%, está ampliada 1500 veces de su tamaño real. La longitud de la barra que se localiza en la parte inferior corresponde a 10 µm.



**Figura 25:** Micrografía electrónica de la mezcla física de Ludipress® y estearato de magnesio al 1.0 %, está ampliada 1500 veces de su tamaño real. La longitud de la barra que se localiza en la parte inferior corresponde a 10 µm.

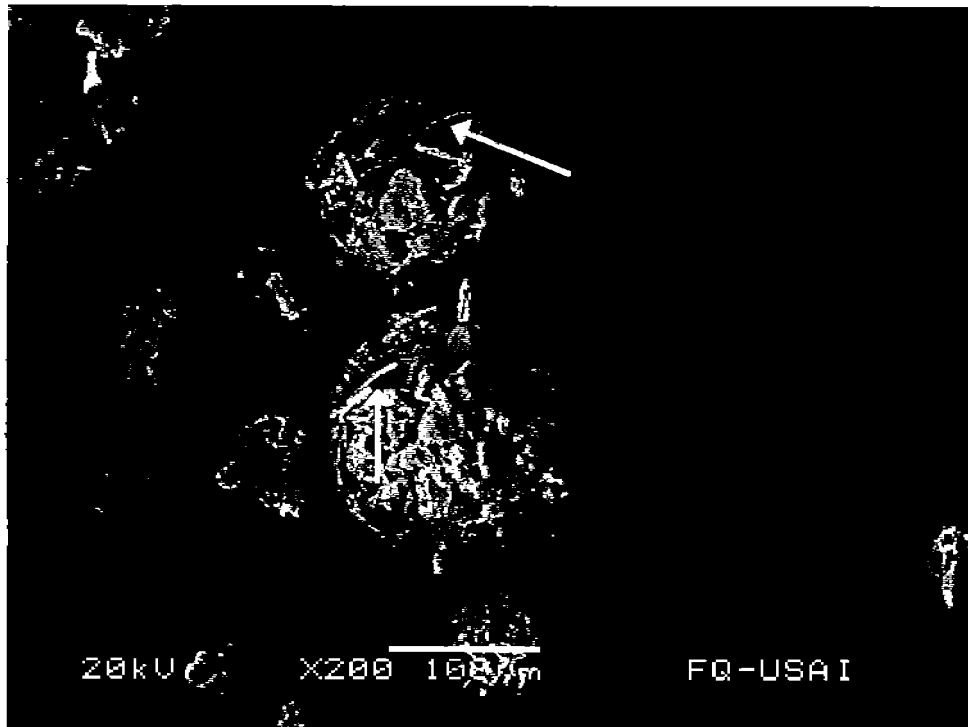
#### **6.1.4 Morfología y textura de las partículas de MicroceLac® 100 con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0% mediante microscopía electrónica de barrido.**

En la figura 26 se observan conglomerados de MicroceLac® 100. Este excipiente fue elaborado por un proceso de secado por aspersión y está compuesto por un 75% de  $\alpha$ -lactosa monohidratada y un 25% de celulosa microcristalina. Las partículas de MicroceLac® 100 tienen una forma esférica, la tendencia a la esfericidad es el resultado de un secado por aspersión; como ya se había mencionado anteriormente. Las partículas de este excipiente coprocesado muestran zonas donde la lactosa fue fundida por la temperatura de secado y esto ocasionó porciones de lactosa amorfa (↓) y es fácilmente visible en la figura 27.

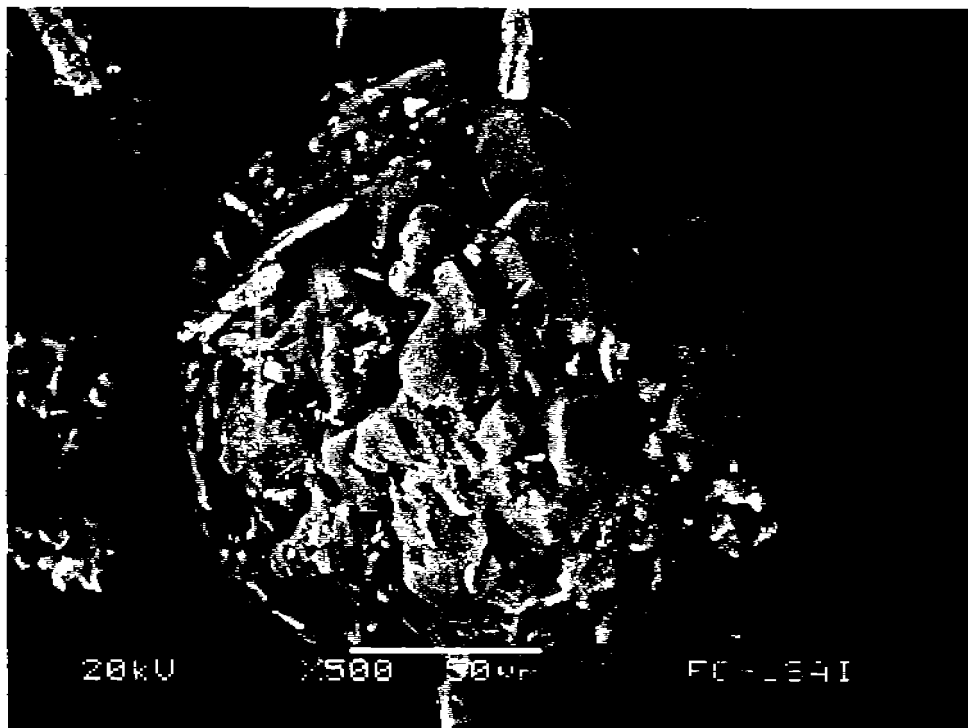
En la figura 26 es posible apreciar fibras de celulosa sobre la superficie de la partícula ( ), además de algunos cristales libres de lactosa (↓). También fue posible identificar lactosa amorfa en algunas porciones de las partículas de MicroceLac® 100.

Las figuras 28 y 29 corresponden a las micrografías de las mezclas físicas de MicroceLac® 100 con estearato de magnesio al 0.5 y 1.0% respectivamente. Comparando las micrografías que corresponden a las figuras 28 y 29, se podrá observar claramente el efecto de la concentración, la adición de estearato de magnesio a MicroceLac® 100 ocasionó la deposición de partículas de lubricante en la superficie de este excipiente, lo cual se confirma con el cambio de textura de la superficie particular del excipiente en estudio para ambas concentraciones de lubricante; sin embargo; en la figura 29 se observa mayor cantidad de estearato de magnesio depositada en la superficie de las partículas de MicroceLac® 100.

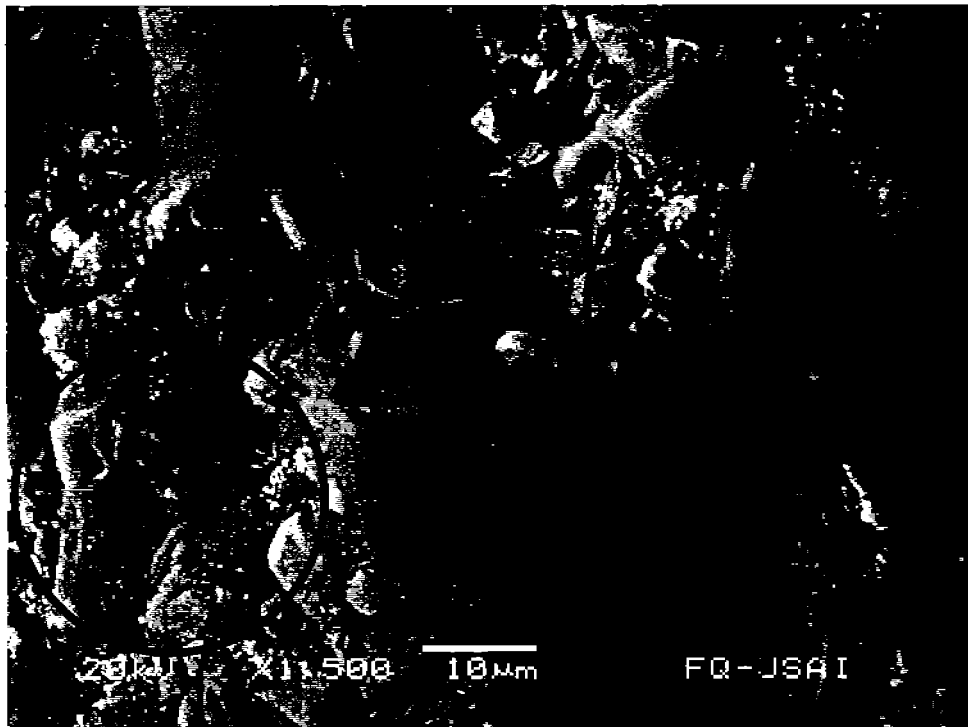
Por ejemplo, en la figura 29 se localizan dos zonas (O), las cuales resultan muy interesantes, porque en esas mismas zonas se pueden ver la diferencia entre una porción donde se formó la película de lubricante y otra fracción libre de lubricante. En esta misma imagen, también existe otra zona con alto interés (O), debido a que es fácilmente visible la formación de la película de lubricante de manera continua; la cual pudo ser formada debido a la concentración de lubricante o bien que las partículas de estearato de magnesio hayan fundido durante el proceso de mezclado, por las fuerzas de corte y la fricción interparticular. Finalmente, se marcaron zonas de deposición de estearato de magnesio (O) en las figuras 28, con la finalidad de que sea posible identificarlas de una manera rápida y menos complicada.



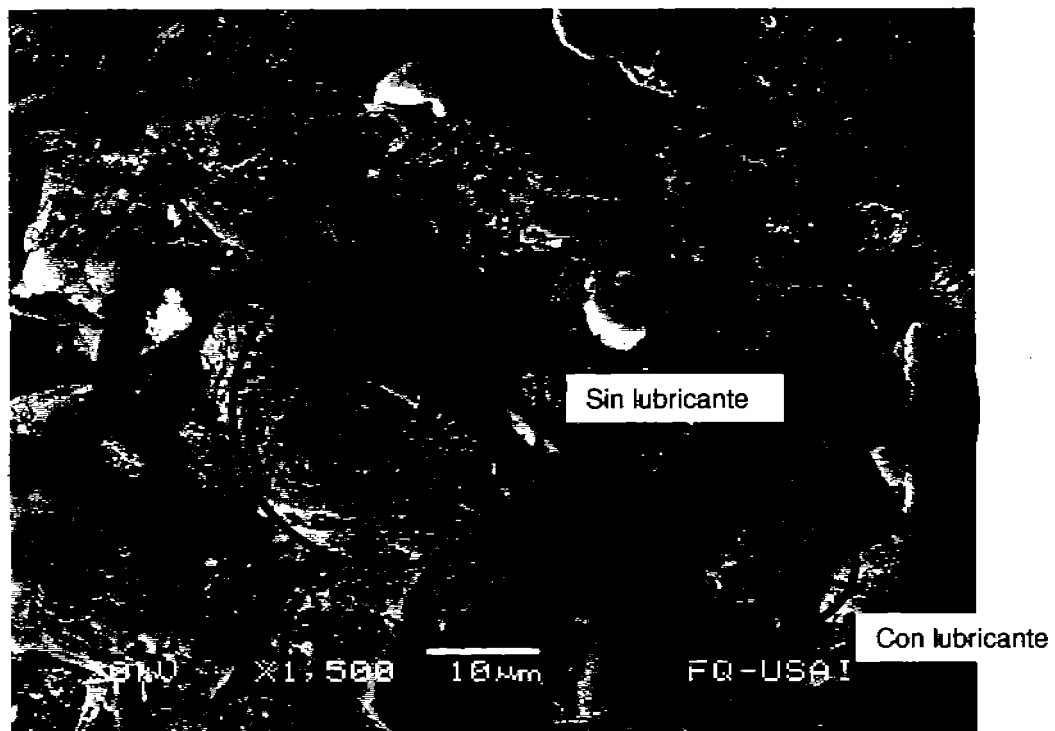
**Figura 26:** Micrografía electrónica de MicroceLac @ 100 ampliada 200 veces de su tamaño real. La longitud de la barra que se localiza en la parte inferior corresponde a 100  $\mu\text{m}$ .



**Figura 27:** Micrografía electrónica de MicroceLac @ 100 ampliada 500 veces de su tamaño real. La longitud de la barra que se localiza en la parte inferior corresponde a 50  $\mu\text{m}$ .



**Figura 28:** Micrografía electrónica de la mezcla física de MicroceLac® 100 y estearato de magnesio al 0.5%, está ampliada 1500 veces de su tamaño real. La longitud de la barra que se localiza en la parte inferior corresponde a 10  $\mu\text{m}$ .



**Figura 29:** Micrografía electrónica de la mezcla física de MicroceLac® 100 y estearato de magnesio al 1.0%, está ampliada 500 veces de su tamaño real. La longitud de la barra que se localiza en la parte inferior corresponde a 50  $\mu\text{m}$ .

### 6.1.5 Morfología y textura de las partículas de StarLac® con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0% mediante microscopía electrónica de barrido.

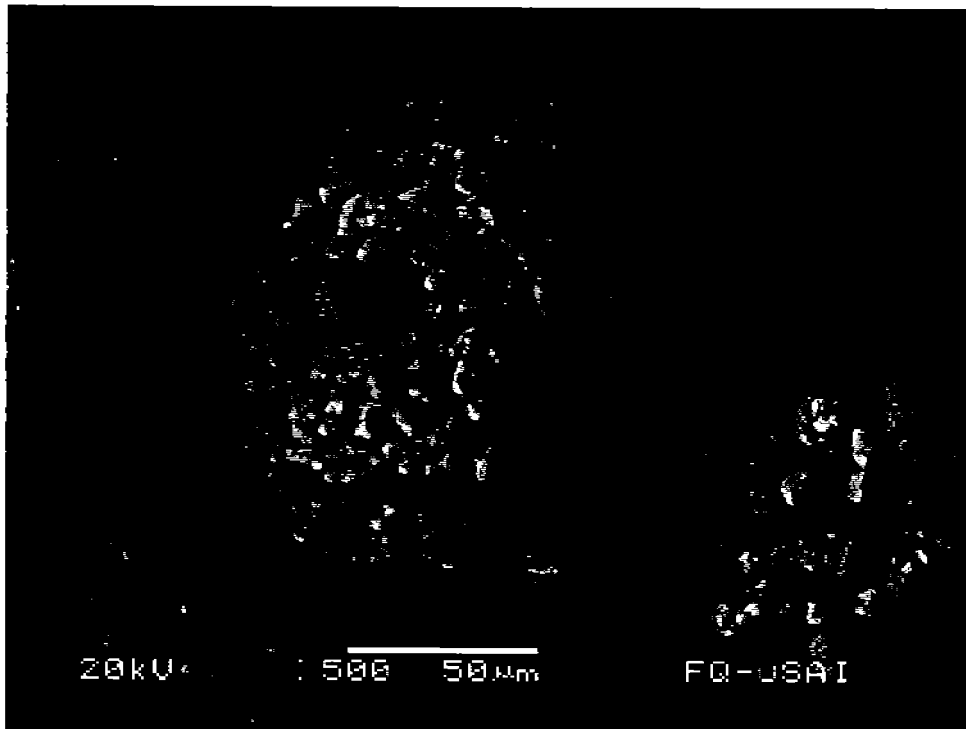
StarLac® es otro compuesto coprocesado secado por aspersion, consistente por un 85% de  $\alpha$ -lactosa y un 15% de almidón de maíz, en la figura 30 muestra partículas esféricas correspondientes al StarLac®. Se pudieron observar los cubos característicos del almidón (↓) y lactosa fundida (no se observan los cristales monocíclicos típicos de la  $\alpha$ -lactosa, al menos no en su forma clásica).

En la figura 31 se observa a más detalle la superficie de StarLac®, la superficie tiene una textura muy irregular. Se identificaron los cubos característicos del almidón sobre la superficie particular, también fue posible observar lactosa cristalina embebida (↓) en la partícula, además de la identificación de poros (↓) y grietas ( ) en la superficie de la partícula.

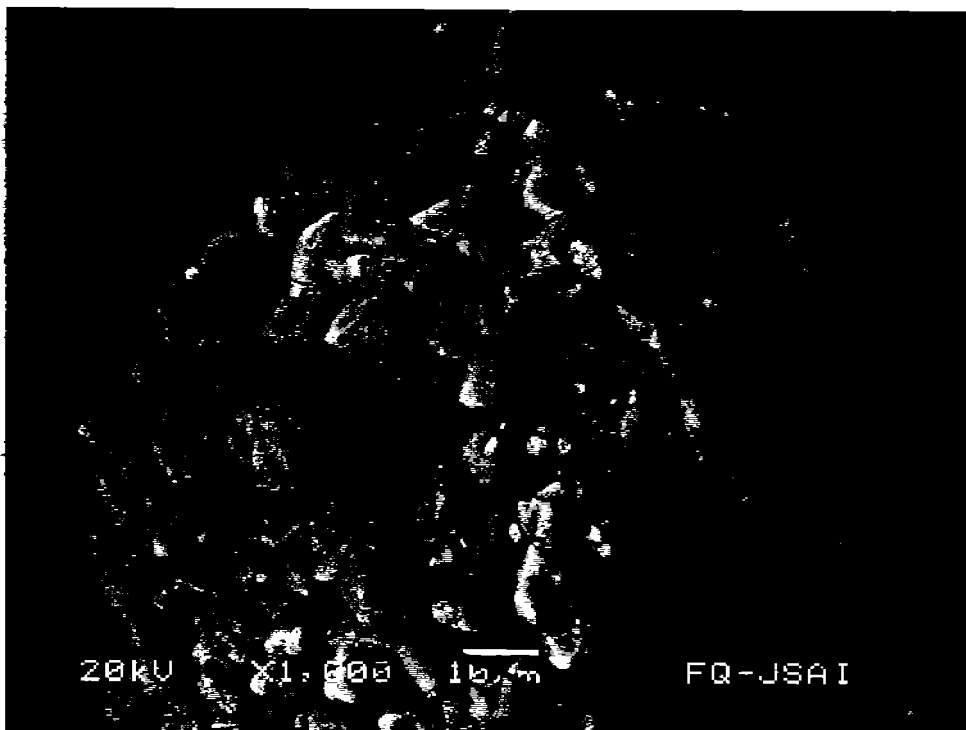
Las micrografías de las mezclas físicas de StarLac® con estearato de magnesio son un caso especialmente interesante. En las figuras 32 y 33 no es tan claro evidenciar la formación de la película de estearato de magnesio, sin embargo; se tiene la hipótesis que los cristales de estearato de magnesio fundieron durante el proceso de mezclado y formaron una película continua sobre la superficie de las partículas de StarLac®, de tal forma que no es posible identificar zonas de deposición o placas típicas de estearato de magnesio sobre la superficie como fueron descritas en los casos anteriores (ver figuras 20, 21, 24, 25, 28 y 29). Lo que sí es un hecho, es el cambio de textura en las partículas de StarLac® por la adición de estearato de magnesio, se puede observar la disminución de la porosidad de las partículas del excipiente, esto puede ser resultado de la deposición de partículas de estearato de magnesio en las cavidades de las partículas de StarLac®. Otro punto importante, es que en las micrografías de las mezclas físicas de StarLac® con estearato de magnesio, ya no es posible la identificación de los cubos característicos del almidón, en otras palabras, parece que la superficie de las partículas hubieran sido alisadas.

Comparando las figuras 31, 32 y 33 es notable la reducción de la irregularidad de la superficie de las partículas de StarLac®, parece que el aumento de la concentración de estearato de magnesio ocasiona la formación de una película de lubricante con mayor grosor y crea una superficie más lisa.

Otra hipótesis, es que no se hubiera formado la película de lubricante adsorbida en la superficie de las partículas de StarLac®, pero esta hipótesis es fácilmente refutable; puesto que de no haberse formado la película de lubricante, no hubiera habido diferencia significativa entre los perfiles de compactación de StarLac® lubricado a 0, 0.5 y 1.0%, sin embargo; en los resultados obtenidos en este mismo capítulo, en la sección de Perfiles de compactación (ver numeral 6.2) muestran que sí existe una diferencia significativa. Por otra parte, fue el excipiente más sensible al lubricante de todos los materiales evaluados, como posteriormente se tratará en la sección de Sensibilidad al lubricante (ver numeral 6.3).

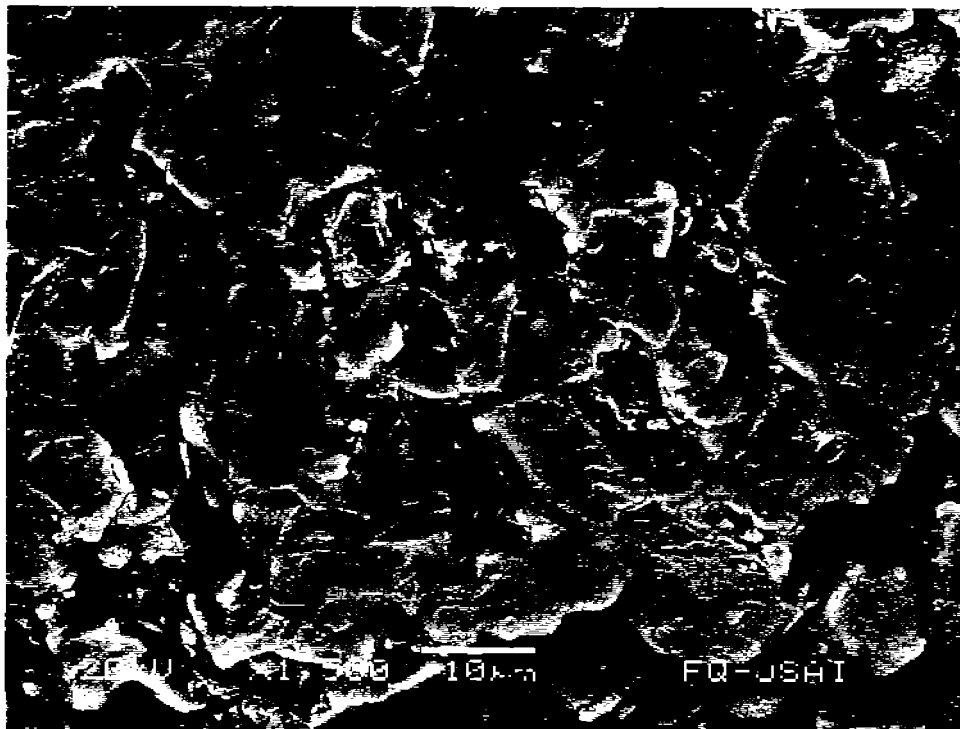


**Figura 30:** Micrografía electrónica de StarLac ® ampliada 500 veces de su tamaño real. La longitud de la barra que se localiza en la parte inferior corresponde a 50  $\mu\text{m}$ .

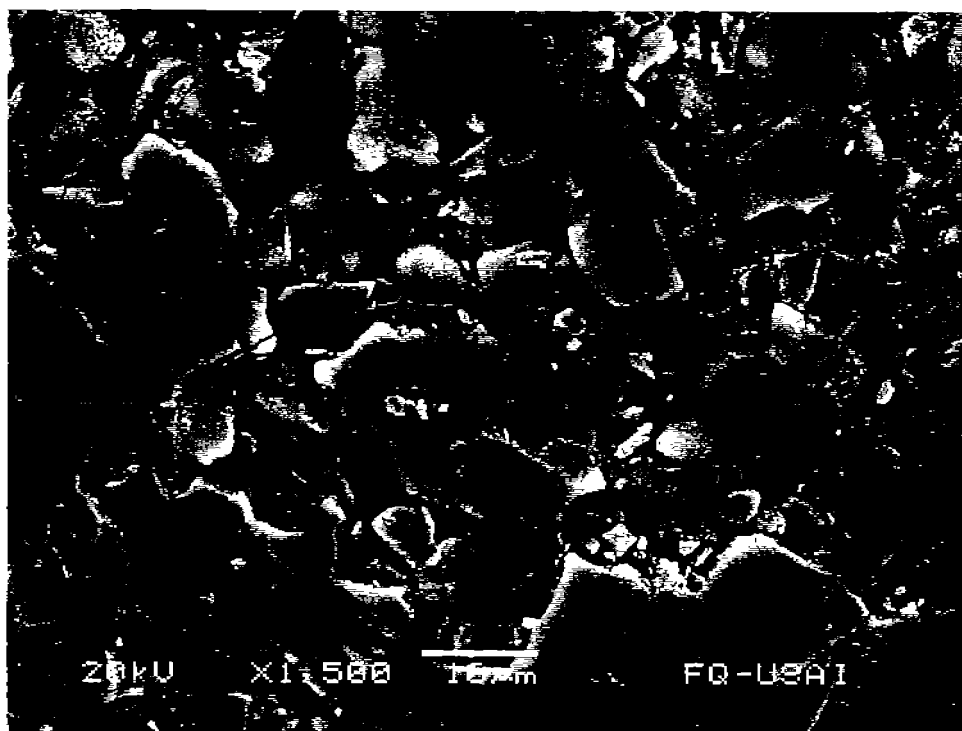


**Figura 31:** Micrografía electrónica de StarLac ® ampliada 1000 veces de su tamaño real. La longitud de la barra que se localiza en la parte inferior corresponde a 10  $\mu\text{m}$ .





**Figura 32:** Micrografía electrónica de la mezcla física de StarLac® y estearato de magnesio al 0.5%, está ampliada 1500 veces de su tamaño real. La longitud de la barra que se localiza en la parte inferior corresponde a 10 µm.



**Figura 33:** Micrografía electrónica de la mezcla física de StarLac® y estearato de magnesio al 1.0%, está ampliada 500 veces de su tamaño real. La longitud de la barra que se localiza en la parte inferior corresponde a 50 µm.

## 6.2 Perfiles de compactación

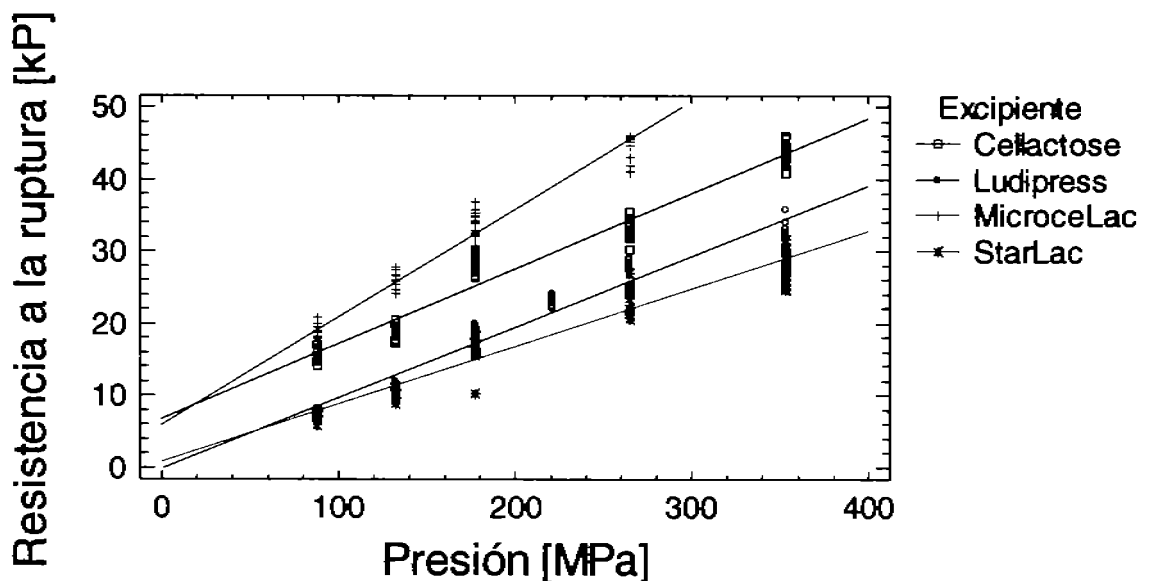
### 6.2.1 Perfiles de compactación de Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ®.

Para poder comparar los excipientes en estudio se realizó el gráfico de resistencia a la ruptura en función de la presión de compactación y se evaluaron diferentes modelos, para conocer su ajuste a los datos experimentales.

Se decidió trabajar con los modelos lineales, por presentar un alto coeficiente de correlación lineal, además de ser el modelo más sencillo. Adicionalmente, en este trabajo se presentan las ecuaciones y los coeficientes de correlación para los cinco modelos alternativos con mejor ajuste a los datos (ver anexo 9.1).

**Tabla 17:** Las ecuaciones y los coeficientes de correlación lineal para los excipientes evaluados (Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ®).

Excipiente	Modelo lineal	Coefficiente de correlación
Cellactose ® 80	$CS \text{ (kP)} = 6,77873 + 0,104357 * \text{Presión (MPa)}$	0,97803
Ludipress ®	$CS \text{ (kP)} = -0,13883 + 0,098064 * \text{Presión (MPa)}$	0,971388
MicroceLac ® 100	$CS \text{ (kP)} = 5,88447 + 0,149614 * \text{Presión (MPa)}$	0,982708
StarLac ®	$CS \text{ (kP)} = 0,927286 + 0,0797537 * \text{Presión (MPa)}$	0,96334



**Gráfica 4:** Perfiles de compactación de Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ®100 y StarLac ®, con ajuste a un modelo lineal.

Con base en los modelos lineales, se obtuvieron las pendientes de cada uno de los excipientes, las cuales resultaron de: 0.1044, 0.0981, 0.1496 y 0.0798 kP/MPa para Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ® respectivamente. Las pendientes indican la compactabilidad de cada material, es decir, la razón de cambio en la resistencia a la ruptura de las tabletas debida al cambio en la fuerza de compresión. Por los valores obtenidos de las pendientes, el material más compactable es MicroceLac ® 100; seguido de materiales medianamente compactables como Cellactose ® 80 y Ludipress ®, finalmente el excipiente menos compactable fue StarLac ®.

Con el valor de las pendientes se obtuvo el orden de compactabilidad de los excipientes:

MicroceLac ® 100 > Cellactose ® 80 > Ludipress ® > StarLac ®.

En la gráfica 4 se puede observar que para todos los materiales, conforme se aumentó la presión de compresión, se obtuvieron tabletas con mayor resistencia a la ruptura. Es bien conocido que el aumento en la presión de compresión ocasiona un reacomodo interparticular, desplazamiento del aire contenido en la mezcla y la deformación de las partículas (plástica o por fragmentación); por tal razón la distancia entre las partículas es menor y aumenta la probabilidad de interacciones partícula-partícula, creando enlaces (puentes de hidrógeno). Sin embargo, también se sabe que se llegará a una presión determinada en la cual, no habrá cambio en la resistencia a la ruptura de las tabletas; es decir, a partir de esa presión por más que se aumente la presión de compresión ya no habrá cambios en la resistencia a la ruptura de las tabletas y esta presión determinada dependerá del material en estudio; esto es debido a que se llegará a un límite de deformación, las partículas habrán llegado a su máxima elongación (en el caso de partículas que deforman plásticamente) o a su mayor área superficial (deformación por fragmentación), de tal forma que no será posible seguir comprimiendo la mezcla. Esto se puede observar claramente en los modelos alternativos en Cellactose ® 80 (modelos multiplicativo y raíz cuadrada X), en Ludipress ® (modelo de la raíz cuadrada de X), en MicroceLac ® 100 (modelos de la raíz cuadrada de X y logaritmo de X) y en StarLac ® (modelo multiplicativo) se sugiere ver anexo 9.1.

También es posible observar en la gráfica 4 que a presiones inferiores a 100 MPa los valores de la resistencia a la ruptura no parecen ser tan diferentes, en cambio a presiones entre 300 y 400 MPa la diferencias se vuelven más evidentes con el aumento en la presión.

Por otra parte las ordenadas al origen significarían la resistencia a la ruptura de las tabletas sin que se aplicara alguna fuerza de compresión (0 MPa), hablando de un caso hipotético; es decir, la resistencia a la ruptura de las tabletas *per se*. La ordenada al origen nos da una idea de la facilidad que tienen los materiales para formar tabletas.

Las ordenadas al origen resultaron de: 6.779, -0.139, 5.885, 0.927 kP para Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ® respectivamente, esto significa que si se pudieran elaborar tabletas de estos materiales sin aplicar presión de compresión, las tabletas con mayor resistencia a la ruptura serían las de Cellactose ® 80, de tal forma que se podrían ordenar las tabletas elaboradas con los diferentes excipientes en estudio de acuerdo a su resistencia a la ruptura *per se* de la siguiente manera:

Cellactose ® 80 > MicroceLac ® 100 > StarLac ® > Ludipress ®.

Finalmente, hizo una comparación de las regresiones lineales de los datos experimentales de Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ® y se determinó que tanto las ordenadas al origen como las pendientes son estadísticamente diferentes, por lo que se pudo concluir que los perfiles de compactación de los excipientes en estudio resultaron diferentes (ver anexo 9.2).

Todos los excipientes en estudio están compuestos en su mayor porcentaje por lactosa, parece ser que la adición de celulosa microcristalina mejora la compactabilidad (MicroceLac ® 100 y Cellactose ® 80) en relación con la adición de almidón de maíz (StarLac ®).

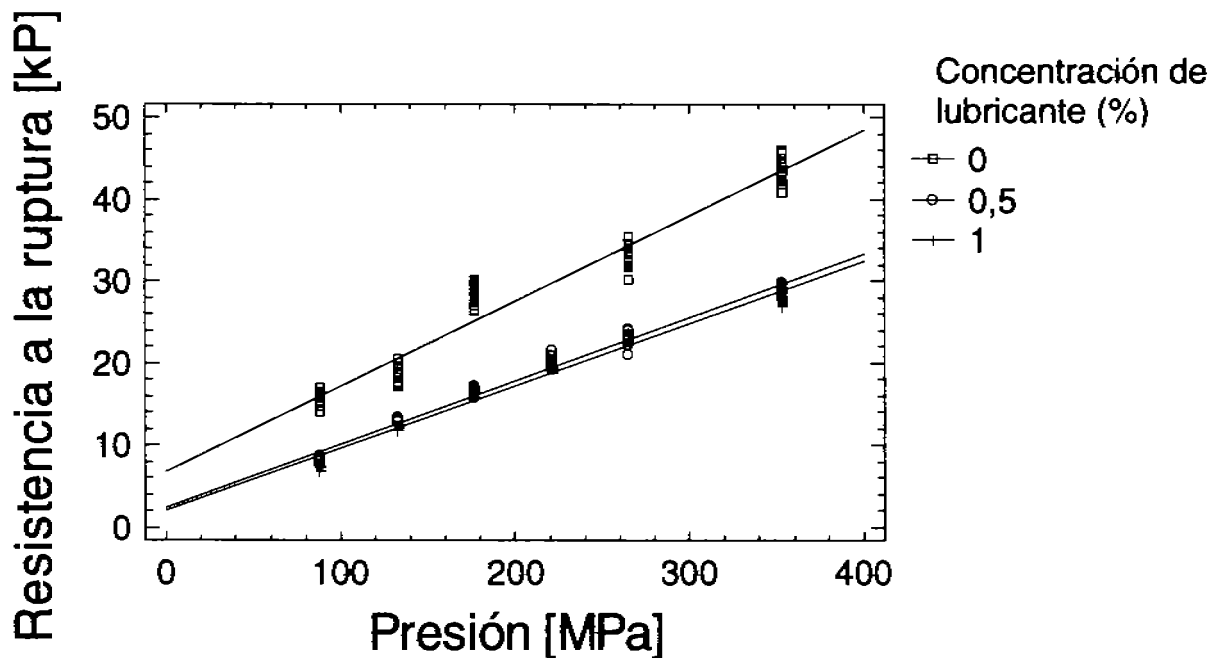
### **6.2.2 Perfiles de compactación de Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ® con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0 %.**

Con los valores experimentales obtenidos de la resistencia a la ruptura de tabletas elaboradas con el excipiente en estudio (Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ®) y estearato de magnesio en concentraciones de 0, 0.5 y 1.0%, se graficó la resistencia a la ruptura en función de la presión de compresión para cada material. Se generaron las ecuaciones y los coeficientes de correlación correspondientes para cada material a todas las concentraciones de lubricante trabajadas. Todas las ecuaciones fueron obtenidas a partir de modelos lineales, por ser los más sencillos de manejar y por tener coeficientes de correlación altos.

A continuación se muestran los resultados que se obtuvieron para Cellactose ® 80, Ludipress ® y MicroceLac ® 100:

**Tabla 18:** Las ecuaciones y los coeficientes de los perfiles de compactación ajustados a un modelo lineal de Cellactose ® 80 con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%.

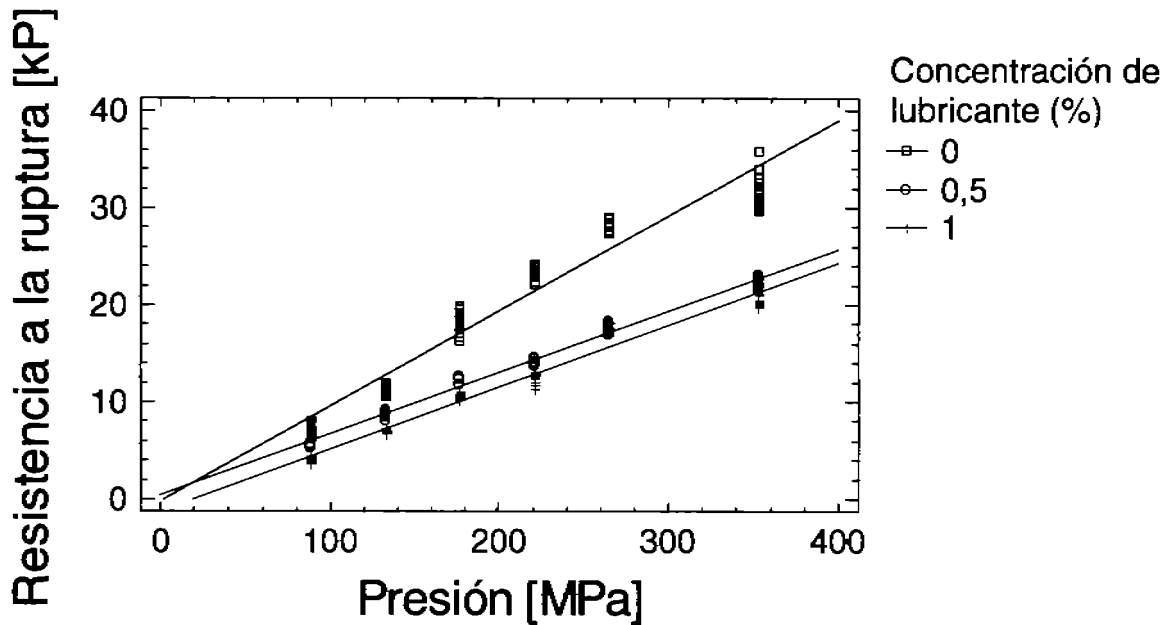
Concentración de lubricante (%)	Ecuación	Coefficiente de correlación
0	$CS (kP) = 6,77873 + 0,104357 * Presión (MPa)$	0,97803
0.5	$CS (kP) = 2,37278 + 0,0773958 * Presión (MPa)$	0,993555
1.0	$CS (kP) = 1,99522 + 0,0762551 * Presión (MPa)$	0,988649



**Gráfica 5:** Los perfiles de compactación de Cellactose ® 80 con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%.

**Tabla 19:** Las ecuaciones y los coeficientes de los perfiles de compactación ajustados a un modelo lineal de Ludipress ® con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%.

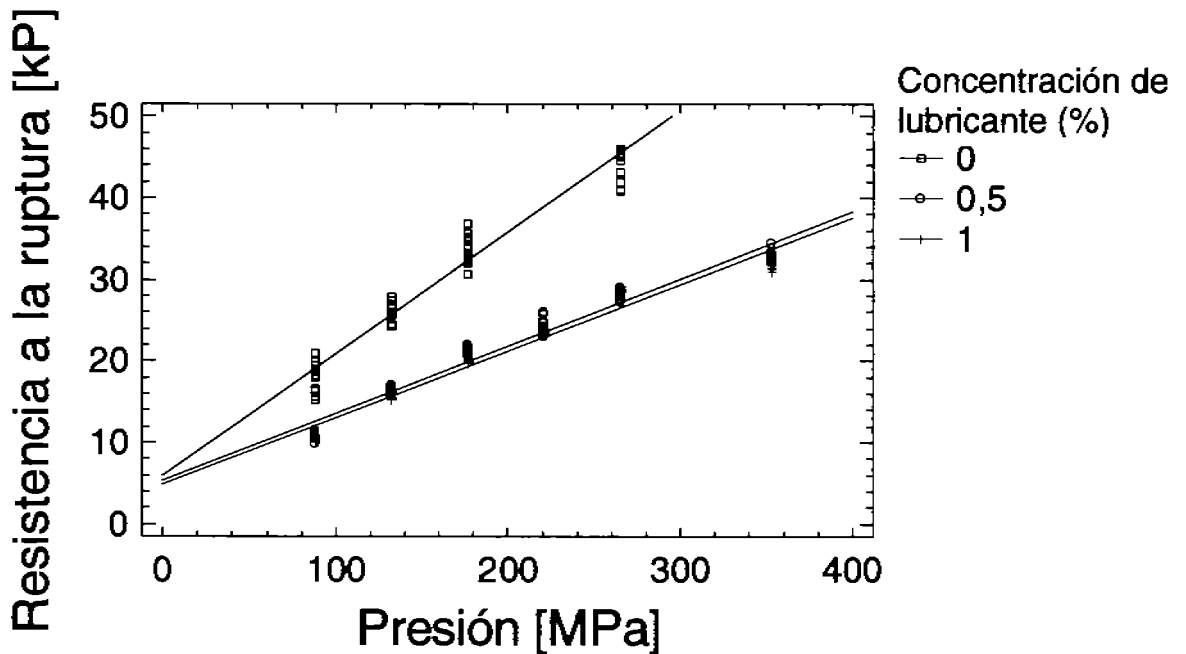
Concentración de lubricante (%)	Ecuación	Coefficiente de correlación
0	$CS (kP) = -0,13883 + 0,098064 * Presión (MPa)$	0,971388
0.5	$CS (kP) = -1,23912 + 0,0638741 * Presión (MPa)$	0,983259
1.0	$CS (kP) = 0,401876 + 0,0634123 * Presión (MPa)$	0,993642



**Gráfica 6:** Los perfiles de compactación de Ludipress ® con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%.

**Tabla 20:** Las ecuaciones y los coeficientes de los perfiles de compactación ajustados a un modelo lineal de MicroceLac ® 100 con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%.

Concentración de lubricante (%)	Ecuación	Coefficiente de correlación
0	$CS (kP) = 5,88447 + 0,149614 * Presión (MPa)$	0,982708
0.5	$CS (kP) = 5,34672 + 0,0825748 * Presión (MPa)$	0,981369
1.0	$CS (kP) = 4,89524 + 0,0815912 * Presión (MPa)$	0,978149



**Gráfica 7:** Los perfiles de compactación de MicroceLac® 100 con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%.

Para hacer el análisis entre los excipientes, fue necesario conocer las pendientes de los perfiles de compactación de todos los materiales estudiados a todas las concentraciones de lubricantes trabajadas, por tal motivo se hizo un resumen de dichas pendientes, el cual se muestra en la tabla 21.

**Tabla 21:** Las pendientes de las ecuaciones ( $y = mx + b$ ; donde  $y$  es la resistencia a la ruptura de las tabletas,  $m$  es la pendiente,  $x$  es la presión de compresión y  $b$  es la ordenada al origen) para cada material con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%.

Excipiente	Concentración de lubricante (%)	Pendiente (kP/MPa)
Cellactose® 80	0	0.1044
	0.5	0.0774
	1.0	0.0763
Ludipress®	0	0.0981
	0.5	0.0638
	1.0	0.0634
MicroceLac® 100	0	0.1496
	0.5	0.0826
	1.0	0.0816

Comparando las gráficas de Cellactose ® 80, Ludipress ® y MicroceLac ® 100, se puede decir, que estos tres materiales presentaron un comportamiento similar. En las gráficas 5, 6 y 7 se puede observar la disminución evidente de las pendientes de los perfiles de compactación, al comparar los perfiles de compactación cuando el material se encontraba sin lubricación y lubricado al 0.5%. Por otra parte, la disminución de la compactabilidad (pendiente) entre el material lubricado a diferentes concentraciones, fue mucho menor.

En la gráfica 5 que corresponde a Cellactose ® 80, se puede observar la disminución de las pendientes de los perfiles de compactación a medida que la concentración de lubricante aumenta. La compactabilidad cambió de 0.1044 a 0.0774 kP/MPa con la adición de 0.5% de lubricante, es decir, la disminución fue de un 25.8%, y esta diferencia fue estadísticamente significativa (ver anexo 9.3). Por otra parte, comparando la disminución de la compactabilidad (pendientes) entre este excipiente lubricado a la concentración de 0.5 y 1.0%, dicha diferencia es menor a la primera comparación; las pendientes resultaron de 0.0774 y 0.0763 kP/MPa para el material lubricado al 0.5 y 1.0% respectivamente, la diferencia en porcentaje fue 1.4. Pese a que la diferencia fue pequeña, ésta no dejó de ser estadísticamente significativa (ver anexo 9.3).

Analizando con más detalle a Ludipress ®, se puede notar el mismo comportamiento. La disminución de la compactabilidad de este diluyente-aglutinante fue de 0.0981 a 0.0634 kP/MPa para el material libre de lubricante y en una concentración del 0.5% respectivamente, lo cual quiere decir que la diferencia fue de 35.4 expresado en por ciento. Las pendientes en los perfiles de compactación para Ludipress ® con estearato de magnesio al 0.5 y 1.0%, variaron de 0.0634 a 0.0638 kP/MPa; la diferencia fue de 0.6%. Para todos los casos de Ludipress ®, las diferencias entre los perfiles de compactación son estadísticamente significativas (ver anexo 9.3).

Para MicroceLac ® 100 la disminución de la compactabilidad del material con lubricante al 0 y 0.5%, fue de 0.1496 y 0.0826 kP/MPa respectivamente; dicha diferencia es equivalente a 44.8% y es estadísticamente significativa (ver anexo 9.3). Sin embargo, si se compara la diferencia entre las pendientes de los perfiles de compactación de este excipiente lubricado al 0.5 y 1.0%, esta fue de 0.0826 a 0.0816 kP/MPa o 1.2 en por ciento, pese a ser una diferencia pequeña, esta no dejó de ser significativa (ver anexo 9.3).

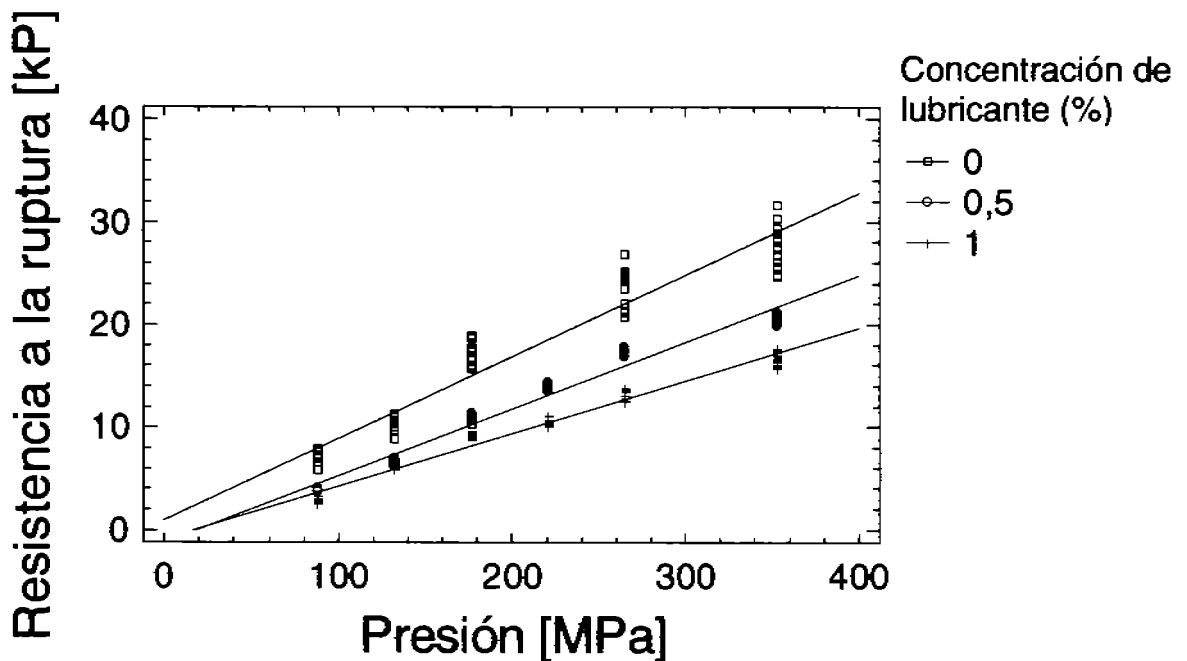


El diluyente-aglutinante que mostró mayor disminución en la compactabilidad, tomando como referencia el perfil de compactación del material por sí mismo y lubricado al 0.5% fue MicroceLac® 100, seguido de Ludipress® y finalmente Cellactose® 80. Para todos los casos la disminución de la compactabilidad de los materiales lubricados al 0.5 y 1.0%, es muy pequeña, pues no supera el 1.5% de diferencia; aunque cabe mencionar que dicha diferencia es significativa, es decir, son diferentes.

Los resultados para StarLac®, el último excipiente en estudio se muestran a continuación:

**Tabla 22:** Ecuaciones de los modelos lineales y sus coeficientes de correlación respectivos a diferentes concentraciones de estearato de magnesio para el excipiente StarLac®.

Concentración de lubricante (%)	Ecuación	Coefficiente de correlación
0	$CS \text{ (kP)} = 0,927286 + 0,0797537 \cdot \text{Presión (MPa)}$	0,96334
0.5	$CS \text{ (kP)} = -1,19817 + 0,0649985 \cdot \text{Presión (MPa)}$	0,984174
1.0	$CS \text{ (kP)} = -0,816339 + 0,0511253 \cdot \text{Presión (MPa)}$	0,987236



**Gráfica 8:** Los perfiles de compactación de StarLac® con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%.

En el caso de StarLac ® al comparar la disminución de la compactabilidad, estas variaron de 0.0780 a 0.0650 kP/MPa del material sin lubricar y con estearato al 0.5% respectivamente; esta diferencia en por ciento fue de 16.7%. Al comparar el descenso de las pendientes del difuyente-aglutinante lubricado de 0.5 y 1.0%, la variación resultó de 0.0650 a 0.0511 kP/MPa respectivamente o bien de 21.4%. Para ambas comparaciones las diferencias son estadísticamente significativas (ver anexo 9.3). A diferencia de Cellactose ® 80, Ludipress ® y MicroceLac ® 100, StarLac ®, presenta un descenso mayor (21.4%) en las pendientes del material lubricado al 0.5 y 1.0%, debido a que esta no excede del 1.5% para los otros materiales antes mencionados. Estas diferencias en la disminución de la compactabilidad son resultado de la naturaleza de los excipientes.

Al haber comparado la disminución de las pendientes de las ecuaciones, tomando como referencia el material sin lubricar y con estearato de magnesio al 0.5%, se pudo establecer cual fue el material con mayor descenso en la compactabilidad, ocasionado por la adición de un lubricante y se determinó también el orden de manera decreciente:

MicroceLac ® 100 > Ludipress ® > Cellactose ® 80 > StarLac ®

En todos los casos el lubricante forma una película que cubre las partículas de los excipientes como se pudo evidenciar anteriormente en las micrografías obtenidas (ver sección 6.1); lo cual ocasiona que partículas de estearato de magnesio se interpongan entre las partículas de excipiente, creando enlaces que resultan de las interacciones de lubricante-excipiente; los cuales son más débiles que los enlaces excipiente-excipiente. De tal forma las tabletas elaboradas con los excipientes coprocesados usados, pierden resistencia a la ruptura por la adición de un lubricante (estearato de magnesio en este caso).

Comparando la disminución en por ciento de las pendientes de los perfiles de compactación del material sin lubricante y el material con estearato de magnesio al 0.5%, además de la disminución de la compactabilidad del material lubricado al 0.5 y 1.0% con estearato de magnesio, se pudo observar en general, que el efecto inicial era notorio y con mayor por ciento en la disminución de las pendientes; el segundo efecto fue menos marcado y con menor por ciento en la disminución de las pendientes de los perfiles de compactación, excepto para el excipiente StarLac ® (cuya diferencia fue mayor comparada con los otros materiales).

También se observó un fenómeno interesante, aún con pequeñas concentraciones de lubricante, hay una disminución de las pendientes de los perfiles de compactación.

Para todos los materiales en estudio, se observó que la presión tiene un efecto que contrarresta al de la lubricación; es decir, la adición de lubricante ocasiona la disminución de la resistencia a la ruptura de tabletas, mientras que la presión ocasiona un incremento de esta propiedad. La presión de compresión es una variable importante, porque se puede hacer uso de ella, para reducir el efecto negativo que tiene el lubricante (estearato de magnesio) sobre la resistencia a la ruptura de las tabletas; si se aumenta la presión de compresión en la elaboración de tabletas, se obtendrán tabletas con mayor resistencia a la ruptura, aún cuando esté presente en la mezcla física el estearato de magnesio.

### 6.3 Sensibilidad al lubricante.

Primero es necesario entender el significado de sensibilidad al lubricante, la cual se refiere a una medida cuantitativa en la disminución de la resistencia a la ruptura por la adición de un lubricante en una determinada concentración. Para comprender cómo disminuye la resistencia a la ruptura de las tabletas y también para facilitar el análisis de los excipientes en estudio, se hicieron dos tipos de gráficas; la primera en la que se graficó el índice de sensibilidad al lubricante en por ciento en función de la fuerza de compresión (MPa) y la segunda en la cual se graficó el índice de sensibilidad al lubricante en por ciento en función de la concentración de lubricante en por ciento. Este procedimiento se realizó para todos los excipientes coprocesados en evaluación: Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ®.

#### 6.3.1 Cellactose ® 80.

**Tabla 23:** Los valores experimentales obtenidos del índice de sensibilidad al lubricante y los promedios de la resistencia a la ruptura de tabletas elaboradas con Cellactose ® 80 lubricadas al 0, 0.5 y 1.0% .

Presión (Mpa)	CS promedio (lub 0%)	CS promedio (lub 0.5%)	CS promedio (lub 1.0%)	% ISL <sub>0,5</sub>	% ISL <sub>1,0</sub>
88,28	15,75	8,18	7,15	12,22	13,99
132,41	18,85	13,1	12,09	7,63	8,27
176,55	28,45	16,4	16,91	6,10	5,91
264,83	32,99	23,19	23,13	4,31	4,32
353,1	43,79	29,03	27,54	3,44	3,63

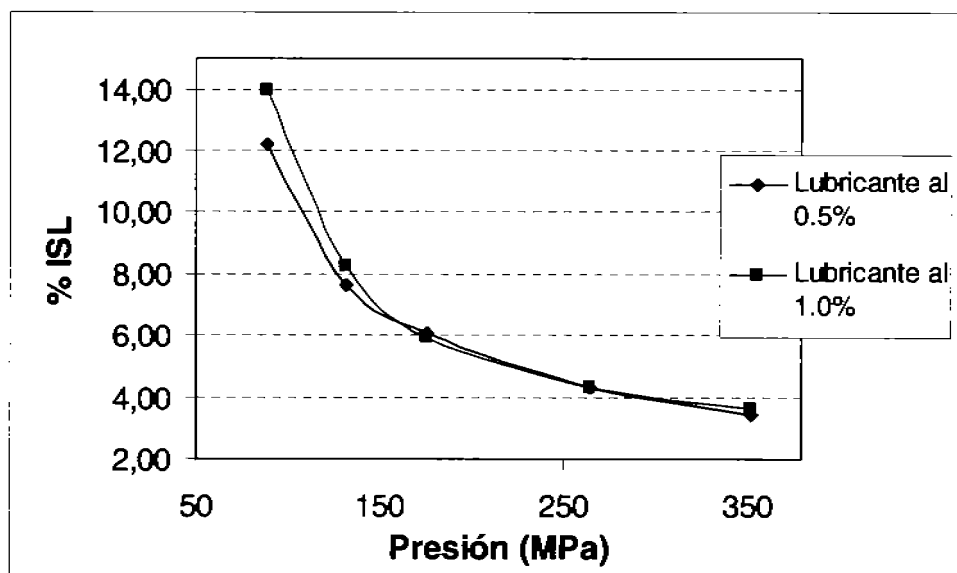
Donde CS promedio (lub 0%): es el promedio de la resistencia a la ruptura en kP del excipiente sin lubricación.

CS promedio (lub 0.5%): es promedio de la resistencia a la ruptura en kP del excipiente lubricado al 0.5% con estearato de magnesio.

CS promedio (lub 1.0%): es promedio de la resistencia a la ruptura en kP del excipiente lubricado al 1.0% con estearato de magnesio.

% ISL<sub>0,5</sub>: es el índice de sensibilidad al lubricante en por ciento, cuando la resistencia a la ruptura fue de tabletas lubricadas al 0.5%.

% ISL<sub>1,0</sub>: es el índice de sensibilidad al lubricante en por ciento, cuando la resistencia a la ruptura fue de tabletas lubricadas al 1.0%.



**Gráfica 9:** El índice de sensibilidad al lubricante en función de la fuerza de compresión para concentraciones de lubricante de 0.5 y 1.0% para el excipiente Cellactose® 80.

En la gráfica 9 se puede observar un descenso en el índice de sensibilidad al lubricante a medida que se incrementa la fuerza de compresión. El objetivo de este tipo de gráfica es conocer el efecto de la presión sobre el índice de sensibilidad al lubricante, en la gráfica es posible apreciar una diferencia de índices de sensibilidad al lubricante a una concentración de 0.5 y 1.0% hasta la presión de 176.6 MPa, a presiones mayores no hay diferencia entre las curvas para Cellactose® 80.

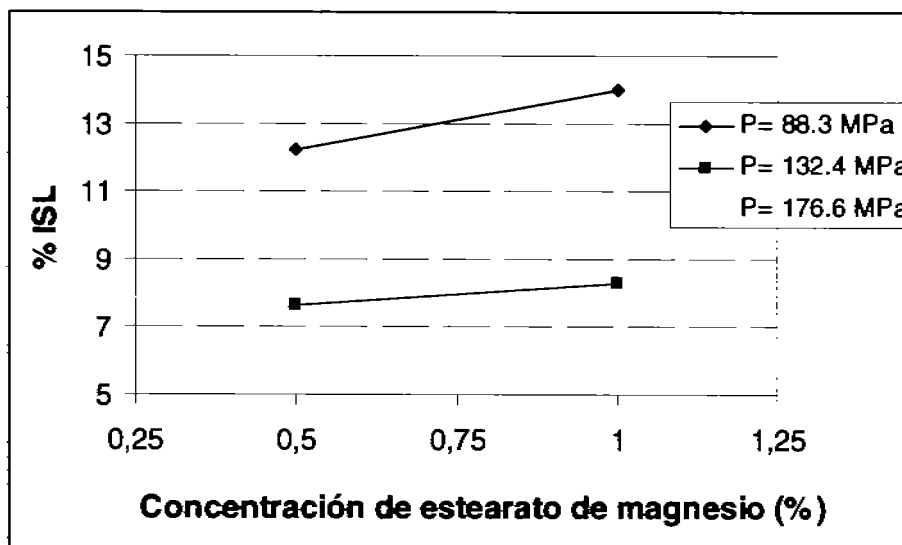
El descenso del índice de sensibilidad al lubricante por el incremento de la presión puede ser explicado como un fenómeno físico que ocurre en un nivel particular, si se adiciona lubricante (estearato de magnesio) a un excipiente para formar una mezcla física, entonces el lubricante formará una película adsorbida alrededor de los excipientes; un incremento en la presión de compresión ocasiona que las partículas deformen plásticamente o por fragmentación, para ambos casos la película se vuelve discontinua o bien la película de lubricante sufre interrupciones que ocasionarán porciones libres de lubricante en las partículas, dichas áreas serán capaces de formar enlaces del tipo excipiente-excipiente, los cuales son interacciones más fuertes que las del tipo excipiente- lubricante.

Cabe mencionar, se llegará a punto en el que por más aumento en la presión de compresión, no será posible disminuir más el índice de sensibilidad al lubricante, este punto podría llamarse como índice de sensibilidad al lubricante límite, esto es porque se habrá llegado al límite físico de la deformación de las partículas.

Es importante señalar que no se llegará a un índice de sensibilidad al lubricante igual a cero, es decir, para que esto sucediera la resistencia a la ruptura de tabletas elaboradas con el excipiente solo deben ser iguales a la de tabletas elaboradas con mezcla de excipiente y lubricante, esto no puede ser, porque físicamente no es lo mismo tener a excipientes solos a mezclas físicas.

**Tabla 24:** Los valores obtenidos del índice de la sensibilidad al lubricante en por ciento (% ISL) a diferentes presiones de compactación: 88.3, 132.4 y 176.6 MPa.

Concentración lubricante (%)	% ISL		
	88.3 MPa	132.4 MPa	176.6 MPa
0,5	12,22	7,63	6,1
1	13,99	8,27	5,91



**Gráfica 10:** El índice de sensibilidad al lubricante en por ciento en función de la concentración del lubricante en por ciento, para diferentes presiones de compresión: 88.3, 132.4 y 176.6 MPa del excipiente Cellactose @ 80.

En este tipo de gráfica es posible analizar el efecto del cambio de la concentración de estearato de magnesio, es decir, ayuda a saber si el aumento en la concentración de lubricante ocasiona un incremento en el índice de sensibilidad al lubricante.

En la gráfica 10 se observa que para Cellactose @ 80 un cambio en la concentración de estearato de magnesio, provoca un mayor efecto sobre el índice de sensibilidad al lubricante, sin embargo; el efecto del cambio de la concentración de lubricante se ve disminuido al incrementar la presión, a tal grado que parece que el efecto se vuelve nulo para la presión de 176.6 MPa.

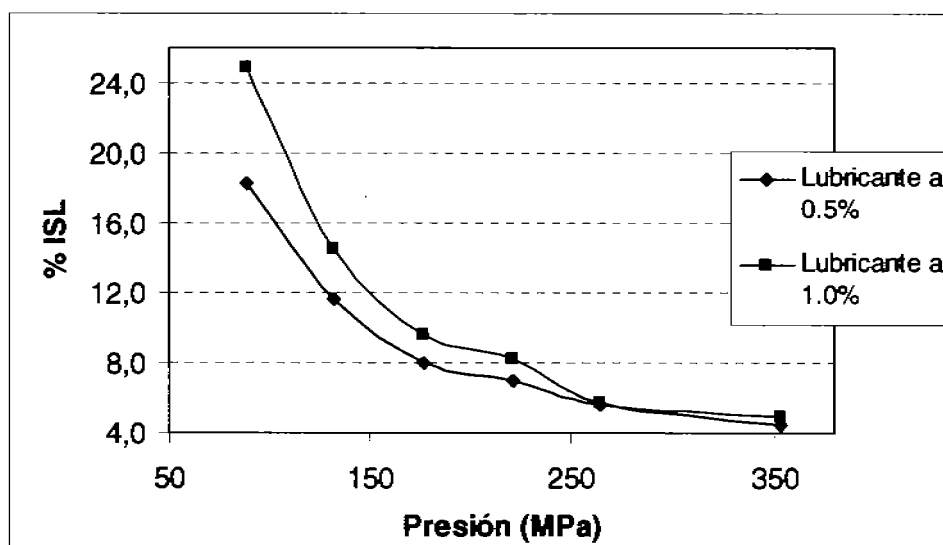
Un cambio en la presión de 88.3 a 132.4 MPa ocasionó un descenso grande en el índice de sensibilidad al lubricante, pero un cambio en la presión de 132.4 a 176.6 provocó un descenso modesto del índice de sensibilidad.

El mayor índice de sensibilidad al lubricante alcanzado por Cellactose ® 80 fue de 14.0 % a la mayor concentración de estearato (1%) y la menor presión (88.3 MPa) evaluadas.

### 6.3.2 Ludipress ®.

**Tabla 25:** Los valores experimentales obtenidos del índice de sensibilidad al lubricante y los promedios de la resistencia a la ruptura de tabletas elaboradas con Ludipress ® y lubricadas al 0, 0.5 y 1.0%.

Presión (Mpa)	CS promedio (lub 0%)	CS promedio (lub 0.5%)	CS promedio (lub 1.0%)	% ISL <sub>0.5</sub>	% ISL <sub>1.0</sub>
88,28	7,19	5,47	4,02	18,28	24,88
132,41	11,34	8,63	6,91	11,59	14,47
176,55	18,37	12,47	10,44	8,02	9,58
220,69	23,4	14,25	12,24	7,02	8,17
264,83	28,01	17,79	17,54	5,62	5,70
353,1	31,79	22,21	20,29	4,50	4,93

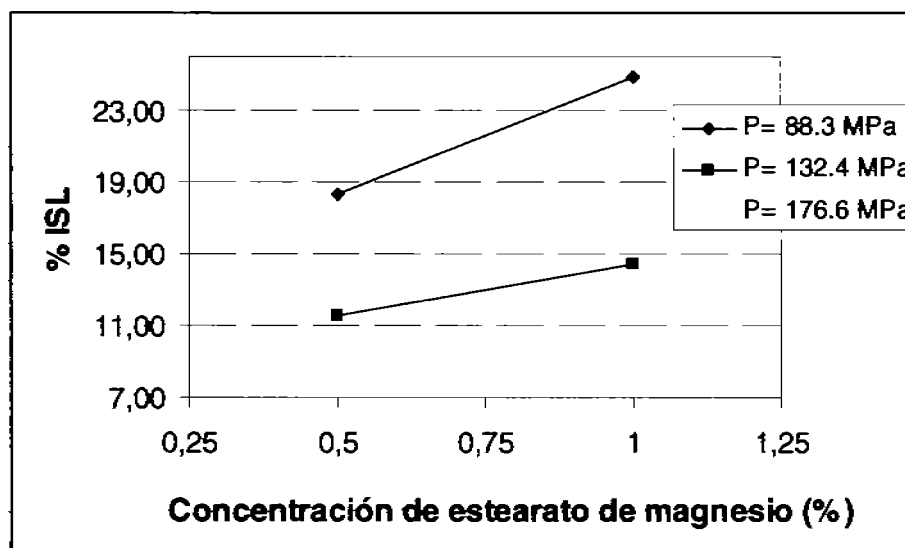


**Gráfica 11:** El índice de sensibilidad al lubricante en función de la fuerza de compresión para concentraciones de lubricante de 0.5 y 1.0% para el excipiente Ludipress ®.

A diferencia de Cellactose ® 80 que perdió sensibilidad al lubricante a la presión de 176.6, Ludipress ® mostró pérdida de sensibilidad al lubricante hasta presiones de 264.8 MPa, presión en la que ya no hay diferencias entre 0.5 y 1.0% de estearato de magnesio. Su mayor índice de sensibilidad al lubricante fue de 24.9% a la mayor concentración de lubricante (1%) y la menor presión (88.3 MPa) evaluadas. Ludipress ® comparado con Cellactose ® 80, alcanzó valores superiores de índices de sensibilidad al lubricante, lo cual significa que las tabletas elaboradas con Ludipress ® se ven más afectadas en sus propiedades (resistencia a la ruptura) que las tabletas elaboradas con Cellactose ® 80.

**Tabla 26:** Los valores obtenidos del índice de la sensibilidad al lubricante en por ciento (% ISL) a diferentes presiones de compactación: 88.3, 132.4 y 176.6 MPa.

Concentración lubricante (%)	% ISL		
	88.3 MPa	132.4 MPa	176.6 MPa
0,5	18,28	11,59	8,02
1	24,88	14,47	9,58



**Gráfica 12:** El índice de sensibilidad al lubricante en por ciento en función de la concentración del lubricante en por ciento, para diferentes presiones de compresión: 88.3, 132.4 y 176.6 MPa del excipiente Ludipress ®.

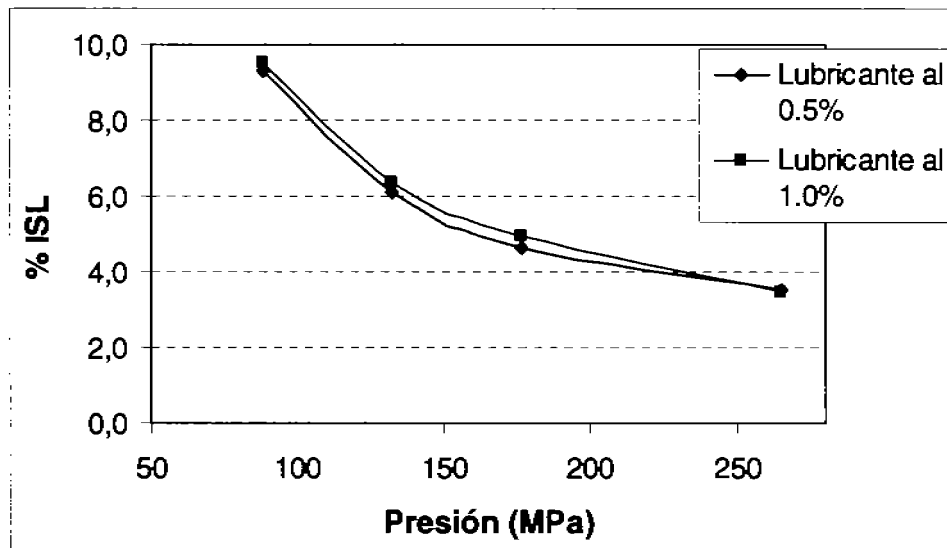
Ludipress ® es un excipiente que se ve afectado por el cambio de concentración al lubricante y es más sensible que Cellactose ® 80. Nuevamente se observa el efecto de la presión sobre el índice de sensibilidad al lubricante, a mayores presiones se pierde sensibilidad al lubricante y al cambio en la concentración de lubricante.



6.3.3 MicroceLac ® 100.

**Tabla 27:** Los valores experimentales obtenidos del índice de sensibilidad al lubricante y los promedios de la resistencia a la ruptura de tabletas elaboradas con MicroceLac ® 100 y lubricadas al 0, 0.5 y 1.0%.

Presión (Mpa)	CS promedio (lub 0%)	CS promedio (lub 0.5%)	CS promedio (lub 1.0%)	% ISL <sub>0,5</sub>	% ISL <sub>1,0</sub>
88,28	18,05	10,76	10,49	9,29	9,53
132,41	26,06	16,45	15,74	6,08	6,35
176,55	33,91	21,54	20,3	4,64	4,93
264,83	44,62	28,33	28,69	3,53	3,49

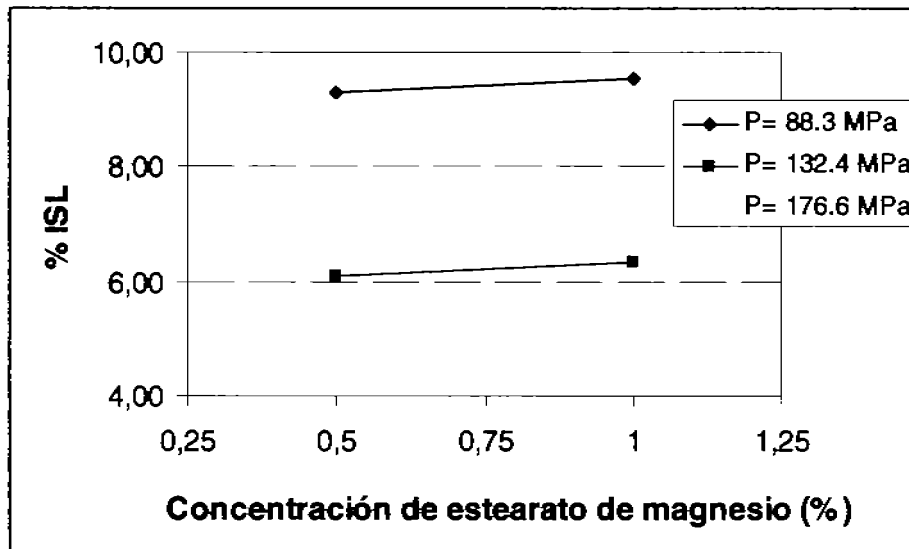


**Gráfica 13:** El índice de sensibilidad al lubricante en función de la fuerza de compresión para concentraciones de lubricante de 0.5 y 1.0% para el excipiente MicroceLac ® 100.

Para el caso de MicroceLac ® 100 la disminución del índice de sensibilidad al lubricante por efecto del cambio de presión, no fue tan marcado como en los casos anteriores, de hecho; el intervalo es mucho menor (entre el 10 y 3 %) y casi no hay diferencia entre las curvas, por lo tanto MicroceLac ® 100 es menos sensible que Ludipress ® y Cellactose ® 80.

**Tabla 28:** Los valores obtenidos del índice de la sensibilidad al lubricante en por ciento (% ISL) a diferentes presiones de compactación: 88.3, 132.4 y 176.6 MPa.

Concentración lubricante (%)	% ISL		
	88.28 MPa	132.4 MPa	176.6 MPa
0,5	9,29	6,08	4,64
1	9,53	6,35	4,93



**Gráfica 14:** El índice de sensibilidad al lubricante en por ciento en función de la concentración del lubricante en por ciento, para diferentes presiones de compresión: 88.3, 132.4 y 176.6 MPa del excipiente MicroceLac® 100.

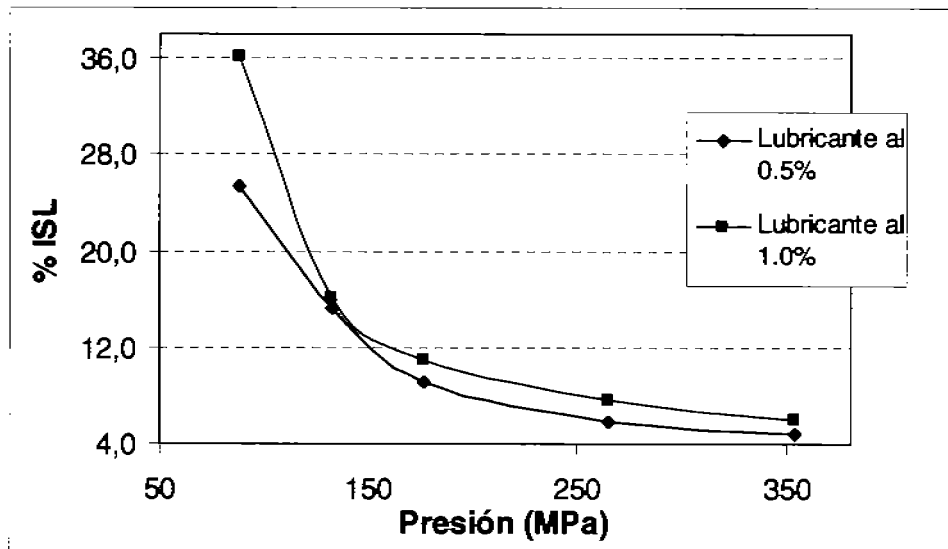
Como es posible apreciar en la gráfica 14, MicroceLac® 100 es poco sensible al cambio de concentración al lubricante, aunque el aumento de la presión ocasiona la disminución del índice de sensibilidad.

El mayor índice de sensibilidad al lubricante alcanzado por MicroceLac® 100 fue de 9.5% a la mayor concentración de estearato (1%) y la menor presión (88.3 MPa) evaluadas.

### 6.3.4 StarLac®.

**Tabla 29:** Los valores experimentales obtenidos del índice de sensibilidad al lubricante y los promedios de la resistencia a la ruptura de tabletas elaboradas con StarLac® lubricadas al 0, 0.5 y 1.0%.

Presión (Mpa)	CS promedio (lub 0%)	CS promedio (lub 0.5%)	CS promedio (lub 1.0%)	% ISL (lub 0.5%)	% ISL (lub 1.0%)
88,28	7,15	3,95	2,76	25,32	36,23
132,41	10,29	6,55	6,21	15,27	16,10
176,55	16,85	10,96	9,08	9,12	11,01
264,83	23,81	17,31	13,09	5,78	7,64
353,1	27,5	20,39	16,65	4,90	6,01



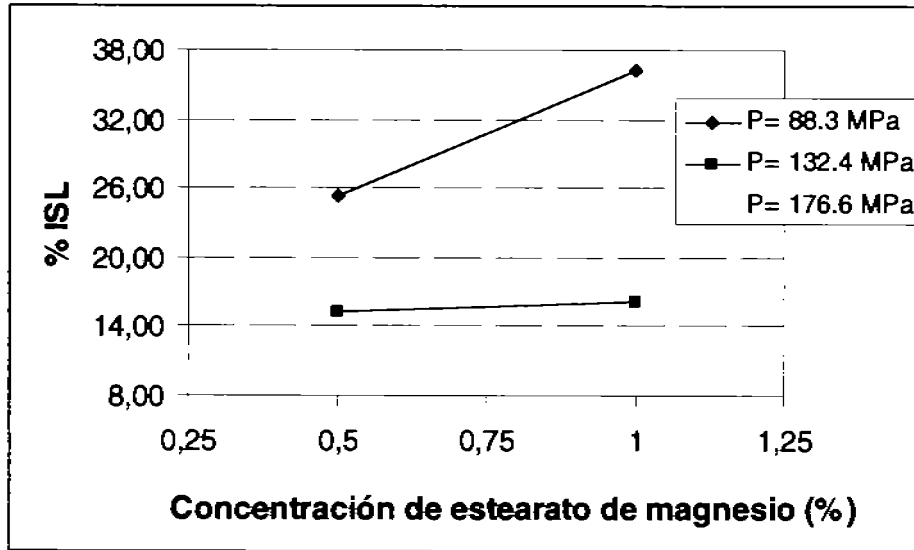
**Gráfica 15:** El índice de sensibilidad al lubricante en función de la fuerza de compresión para concentraciones de lubricante de 0.5 y 1.0%, para el excipiente StarLac®.

StarLac® es un excipiente muy sensible al lubricante, en la gráfica se puede apreciar que el efecto del cambio en la presión es muy marcado a diferencia de todos los excipientes ya estudiados.

El mayor índice de sensibilidad al lubricante alcanzado por StarLac® fue de 36.2% a la mayor concentración de estearato (1%) y la menor presión (88.3 MPa) evaluadas, de hecho; StarLac® fue el excipiente con el mayor índice de sensibilidad al lubricante alcanzado de todos los materiales evaluados.

**Tabla 30:** Los valores obtenidos del índice de la sensibilidad al lubricante en por ciento (% ISL) a diferentes presiones de compactación: 88.3, 132.4 y 176.6 MPa.

Concentración lubricante(%)	% ISL		
	88.28 MPa	132.4 MPa	176.6 MPa
0,5	25,32	15,27	9,12
1	36,23	16,10	11,01



**Gráfica 16:** El índice de sensibilidad al lubricante en por ciento en función de la concentración del lubricante en por ciento, para diferentes presiones de compresión: 88.3, 132.4 y 176.6 MPa del excipiente StarLac®.

La gráfica 16 muestra a StarLac® como un excipiente que es afectado por el cambio de concentración al lubricante y a diferencia de los otros excipientes estudiados, StarLac® fue el excipiente más sensible al cambio en la concentración al lubricante. StarLac® al igual que todos los excipientes estudiados sigue el mismo comportamiento, la sensibilidad a la concentración se pierde con el incremento de la presión de compresión. Y el efecto de la concentración se volvió casi nulo a partir de 132.4 MPa.

Todos los materiales en estudio, mostraron un efecto por el cambio de presión de compresión, como una disminución en el índice de sensibilidad al lubricante. Tomando en cuenta la disminución del índice de sensibilidad al lubricante entre las presiones de 88.3 y 132.4 MPa, cuando la concentración de lubricante fue al 1.0%, se obtuvieron diferencias en por ciento de 20.13, 10.41, 5.72, 3.18, para StarLac®, Ludipress®, Cellactose® 80 y MicroceLac® 100 respectivamente. Por lo que se puede concluir que existen materiales que resultan más beneficiados por el cambio en la presión de compresión, es decir, si baja el índice de sensibilidad al lubricante por un aumento en la fuerza de compresión, se mejora la calidad de la tableta al obtenerse mayor resistencia a la ruptura de las mismas. StarLac® es el material más beneficiado por el cambio en la presión de compresión, mientras que Ludipress® y Cellactose® 80 son medianamente y MicroceLac® 100 es el material en estudio menos beneficiado.

Para todos los excipientes coprocesados en estudio (Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ®) es posible generalizar que la adición de un lubricante ocasiona la disminución de la resistencia a la ruptura de tabletas elaboradas con dichos materiales.

Sin embargo, de estos materiales hay algunos que se ven afectados en mayor o en menor grado, la escala para establecer la magnitud del efecto es el índice de sensibilidad al lubricante, entonces aquellos materiales que obtuvieron los más altos valores de sensibilidad al lubricante son los que se ven más afectados por la adición de estearato de magnesio.

Tomando en cuenta los valores obtenidos de índice de sensibilidad al lubricante en por ciento, para la mayor concentración de lubricante (1%) y la menor presión (88.3 MPa) trabajadas, estos datos resultaron de 36.2, 24.9, 13.4 y 9.5 % para StarLac ®, Ludipress ® Cellactose ® 80 y MicroceLac ® 100 respectivamente. En base a lo anterior, podemos concluir StarLac ® es un material muy sensible al lubricante, Ludipress ® y Cellactose ® 80 son medianamente sensibles y MicroceLac ® 100 es poco sensible al lubricante.

En general, para todos los excipientes estudiados se pudo observar a medida que se aumentó la presión de compresión, se disminuyó el efecto provocado por el aumento en la concentración de lubricante al cambio de concentración de lubricante y ésta tiende a ser nula a presiones mayores. Para saber cual fue el material más afectado por el cambio de la concentración del lubricante, se hizo una diferencia entre los índices de sensibilidad al lubricante obtenidos para la presión de compresión más baja a la que se trabajó (88.3 MPa), las diferencias resultaron de 10.9, 6.6, 1.8 y 0.24 en por ciento para StarLac ®, Ludipress ®, Cellactose ® 80 y MicroceLac ® 100 respectivamente. Por las razones anteriores podemos concluir que el material más afectado por el cambio de la concentración de lubricante es StarLac ®, mientras que Ludipress ® y Cellactose ® 80 son materiales medianamente sensibles y MicroceLac ® 100 es poco sensible al cambio de concentración de lubricante.

Es posible generalizar para los todos los excipientes estudiados, un cambio en la presión de 88.3 a 132.4 MPa ocasionó un descenso grande en el índice de sensibilidad al lubricante, pero un cambio en la presión de 132.4 a 176.6 provocó un descenso modesto del índice de sensibilidad al lubricante.

En este estudio se observó que para todas las mezclas físicas de los excipientes coprocesados (Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ®) con estearato de magnesio en concentraciones de 0.5 y 1.0%, se llegará a un índice de sensibilidad al lubricante límite a una presión de compresión determinada, esto puede ser explicado como un fenómeno físico a nivel particular, en el que también las partículas han alcanzado el límite de deformación y es importante señalar que no se alcanzará valores iguales a cero para índices de sensibilidad al lubricante; porque físicamente no es lo mismo tener tabletas elaboradas con excipientes puros donde sólo existe la interacción de partículas de la misma especie a tabletas de mezclas físicas donde existe la interacción de partículas de diferente especie.

Es necesario recordar que en el proceso de compresión, inicialmente existe una deformación elástica, si hay un incremento en la presión de compresión se llega a sobrepasar ese límite elástico, produciéndose deformación plástica o elástica, el que predomine un tipo de deformación u otro depende del tipo del material. En la práctica hay casos en donde las partículas no sólo deforman de una manera plástica completa o por fragmentación completa, sino que se llevan ambos procesos (aunque un tipo de deformación se llevará de manera predominante).

La sensibilidad al lubricante depende de que tanto se fracture la partícula durante la compresión, de las características de consolidación y compactación de las partículas acarreadoras, del comportamiento de compresión y el mecanismo de unión del material o excipiente. Al adicionar un lubricante a un excipiente, las partículas de estearato de magnesio forman una película adsorbida en la superficie particular del excipiente (partícula acarreadora), lo cual ocasiona un impedimento para formar enlaces fuertes del tipo excipiente-excipiente, de manera que ocurren posibles interacciones más débiles del tipo excipiente-lubricante.

La composición de los excipientes coprocesados es un factor importante, pues de este dependerá su comportamiento o susceptibilidad al lubricante; los materiales que deforman plásticamente como la celulosa o almidón son mayormente sensibles al lubricante que materiales que deforman por fragmentación como la lactosa.

Todos los excipientes en estudio están compuestos en su mayor porcentaje por lactosa, parece ser que los materiales a los que se les adicionó celulosa en su formulación (MicroceLac ® 100 y Cellactose ® 80) fueron menos sensibles al lubricante en relación con la adición de almidón de maíz (StarLac ®).

Este tipo de estudio es importante, porque por medio de este tipo de trabajo es posible determinar en qué grado los materiales en estudio se ven afectados por la adición de un lubricante y en base a esto se puede concluir cual es el mejor material para una formulación, también es posible determinar cual de ellos presentó la mejor compactabilidad, con que material se obtienen las mejores tabletas.

En este estudio se evaluaron excipientes coprocesados (Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ®), de todos los materiales se concluye que el mejor material es MicroceLac ® 100 por ser el material con mayor facilidad de formar tabletas (es el material más compactable) y es el material que se ve menos afectado por la adición de un lubricante.

Se puede concluir que la presión es una variable muy importante, porque si se modifica esta variable podemos incrementar o disminuir el índice de sensibilidad al lubricante. Esto es muy importante, pues en una formulación farmacéutica es necesaria la adición de un lubricante para evitar la adhesión de material a los punzones y matriz, sin embargo; el lubricante ocasiona el descenso de la resistencia a la ruptura, la cual puede ser compensada con el aumento de presión.

Se puede concluir que la susceptibilidad del material a los lubricantes como el estearato de magnesio es una función compleja de un número de factores que incluyen el área superficial, textura de la superficie, propiedades de flujo y mezclado y del comportamiento de consolidación.

# **CAPÍTULO VII**

## **CONCLUSIONES**



---

## 7.1 CONCLUSIONES

### 7.0 Conclusiones

- Se evidenció la formación de la película de estearato de magnesio sobre la superficie particular de los excipientes estudiados al observar en las micrografías, zonas de deposición de estearato de magnesio y cambios de textura en las superficies.
- Las tabletas elaboradas con materiales coprocesados como Cellacotse ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ® responden al aumento en la fuerza de compresión, al tener un efecto de incremento en la resistencia a la ruptura de las mismas. Así mismo, existen excipientes muy compactables como MicroceLac ® 100, medianamente compactables como Cellactose ® 80 y Ludipress y poco compactables como StarLac ®.
- La adición de celulosa microcristalina en la formulación de excipientes coprocesados, mejora la compactabilidad como fue el caso de MicroceLac ® 100 y Cellactose ® 80; en relación con la adición de almidón en StarLac ®.
- La adición de estearato de magnesio a Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ® ocasiona una disminución en las pendientes (compactabilidad) de los perfiles de compactación.
- En general, la adición de pequeñas concentraciones de un lubricante como el estearato de magnesio, ocasiona un efecto inicial notorio con un mayor porcentaje en la disminución de la compactabilidad; pero incrementos adicionales en la concentración de lubricante tienen sólo un efecto marginal.
- Por los resultados obtenidos, se recomienda trabajar con pequeñas concentraciones de estearato de magnesio como 0.5% que concentraciones al 1.0%.
- Se calcularon los índices de sensibilidad al lubricante y en base en esto, se determinó que StarLac ® es un material muy sensible al lubricante, mientras que Ludipress ® y Cellactose ® 80 son medianamente sensibles y MicroceLac ® 100 es poco sensible al lubricante.
- El material que resultó con mayor disminución en por ciento del índice de sensibilidad al lubricante por el cambio en la presión de compresión fue StarLac ®, seguido de Ludipress ® y Cellactose ® 80 que resultaron medianamente beneficiados y MicroceLac ® 100 en menor grado.

- Con respecto a la disminución en por ciento del índice de sensibilidad al lubricante por el cambio de la concentración de lubricante, el material más afectado fue StarLac ®, mientras Ludipress ® y Cellactose ® 80 son materiales medianamente sensibles y MicroceLac ® 100 es poco sensible al cambio de concentración de lubricante.
- El aumento en la presión de compresión ocasiona una disminución en el efecto detrimental del lubricante. La presión es una variable importante que ayuda a disminuir el índice de sensibilidad al lubricante.
- El mejor material de los excipientes estudiados resultó ser MicroceLac ® 100 por ser el material más compactable y el menos sensible al lubricante.
- Se puede concluir que la susceptibilidad del material a los lubricantes como el estearato de magnesio es una función compleja de un número de factores que incluyen el área superficial, textura de la superficie, naturaleza, composición, propiedades de flujo y mezclado y del comportamiento de consolidación.
- Para estudios posteriores sería recomendable hacer el estudio del efecto del tiempo de mezclado del lubricante sobre la resistencia a la ruptura, tiempo de desintegración, disolución de las tabletas, además de realizar series de micrografías con el objeto de observar la paulatina formación de la película de estearato de magnesio.

# **CAPÍTULO VIII**

## **REFERENCIAS**

## 8.1 Páginas electrónicas

1-. BASF- información del producto Ludripress ®, disponible en:

[http://worldaccount.basf.com/wa/NAFTA~es\\_MX/Catalog/Pharma/info/BASF/extract/ludipress\\_ice](http://worldaccount.basf.com/wa/NAFTA~es_MX/Catalog/Pharma/info/BASF/extract/ludipress_ice)

Consultada el 19 de abril de 2007

2-. BASF- información del producto Ludripress ®, disponible en:

[http://worldaccount.elastogran.com/wa/NAFTA~es\\_MX/Catalog/Pharma/pi/BASF/products subgroup/excipients\\_az](http://worldaccount.elastogran.com/wa/NAFTA~es_MX/Catalog/Pharma/pi/BASF/products subgroup/excipients_az)

Consultada el 24 de abril de 2007

3-. Colorcon- Información sobre Strach 1500, disponible en:

[http://www.colorcon.com/pharma/excipients/starch/lit/ex\\_lit\\_func\\_appl.html](http://www.colorcon.com/pharma/excipients/starch/lit/ex_lit_func_appl.html)

Consultada el 07 de mayo de 2007

4-. FMC BioPolymer - Información sobre Avicel PH, disponible en:

<http://www.fmcbiopolymer.com/Pharmaceuticals/Products/AvicelPH/tabid/573/Default.aspx>

Consultada el 07 de mayo de 2007

5-. GEA Niro Pharma Systems- Información sobre tableteadotas, disponible en:

[http://www.niro-pharma-systems.com/ndk\\_website/npsportal/cmsdoc.nsf/WebDoc/ndkw73fafy](http://www.niro-pharma-systems.com/ndk_website/npsportal/cmsdoc.nsf/WebDoc/ndkw73fafy)

Consultada el 16 de agosto de 2007

6-. JRS Produkte emcompress - Información sobre Emcompress, disponible en:

<http://www.jrs.de/wDeutsch/produkte/emcompress.shtml>

Consultada el 07 de mayo de 2007

7-. Meggle Pharma - Excipients & Technology\_, información de StarLac ® y Cellacotose ® 80 y MicroceLac ® 100, disponible en :

<http://www.meggle-pharma.de/es/products>

Consultada el 19 de abril de 2007

## 8.2 Revistas

- 8-. Alpar O., Deer J.J., Hersey J. A and Shotton E., *J. Pharm. Pharmacol.* 21 (Suppl): 6S (1969).
- 9-. Baykara, T., Duman, G., Ozesener, K. S., Ordu, S., and Ozates, B., *Comparing the Compressibility of Ludipress with the other Direct Tableting Agents by Using Acetaminophen as an Active Ingredient*, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 17: 2359-2371, 1991.
- 10-. Bolhuis, G. K., and Chowhan, Z. T., *Materials for Direct Compression, Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Vol-7, Marcel Dekker, USA, 419-499, 1996
- 11-. Bolhuis G. K., De Jong S. W., Van Kamo H. V. and Dettmers H., *Pharm. Technol.*, 11 (3): 36 (1987).
- 12-. Bolhuis G. K. and Lerk C. F., *J. Pharm. Pharmacol.* 33: 790 (1981).
- 13-. Bolhuis G. K., Lerk, C. F., Zijlstra H.T. and DeBoer A. H. , *Pharm. Weekbl.* 110: 317 (1975).
- 14-. Bolhuis G. K., , Smallenbroek A. J. and Lerk C.F., *J. Pharm. Sci.*, 70: 1328 (1981).
- 15-. Bolhuis, G. K., Reichman G., Lerk C.f., Van Kamp H. V. and Zuurman K., *Drug Dev. Ind. Pharm.* 11: 1657 (1985).
- 16-. Bos C. E., Bolhuis G. K., Van Doorne H. and Lerk C.F., *Phar. Weekbl. Sci. Ed.* 9: 274 (1987)
- 17-. Bos C. E., Vromans H. and Lerk C. F., *Int. J. Pharm.* 67: 39 (1991).
- 18-. Bos C. E., Vromans H. and Lerk C. F., *Powder Technol.* 54: 39 (1988).
- 19-. Bowden F. P. and Tabor D. D., *Friction and Lubrication of solids*. Paperback edition. Clarendon Press, Oxford 1986.
- 20-. Colombo I. and Carli F., *Il Farmaco Ed. Pr.* 39: 329 (1984).
- 21-. Davies M. C., Brown A y Newron J. M., *J. Pharm. Pharmacol.* 39 (Suppl.): 122P (1987).

- 
- 22-. De Boer A. H. and Bolhuis G. K., *Powder Techn.*, 20: 394 (1978).
- 23-. Delattre L., Gillard J., Jaminet F. and Roland M., *J. Pharm. Delg.* 31: 496 (1976).
- 24-. Ertel, K.D., Carstensen, J.T., 1988. Chemical, physical and lubricant properties of magnesium stearate. *J. Pharm. Sci.* 77, 625–629.
- 25-. Flores L.E., Arellano R. L., and J.J.D. Esquivel, "Study of Load Capacity of Avicel PH-200 and Cellactose, Two Direct-Compression Excipients, Using Experimental Design," *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26 (4), 465–469 (2000).
- 26-. Frattini C. and Simioni L., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 10: 1117 (1984).
- 27-. Fukui, E., Miyamura, N., Kobayashi, M., Effect of magnesium stearate or calcium stearate as additives on dissolution profiles of diltiazem hydrochloride from press-coated tablets with hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in the outer shell. *Int. J. Pharm.* 216, 137–146 (2001).
- 28-. Garr, J. S., and Rubinstein, M. H., Compaction Properties of a Cellulose-Lactose Direct Compression Excipient, *Pharm. Tech. Int.*, 3: 24-27, 1991.
- 29-. Gohel, M.C.; Jogani, P.D. , A review of co-processed directly compressible excipients, *J. Pharm Pharmaceut Sci*, 8: 76-93, 2005
- 30-. Gruber P., Gläsel V.I., Klingelhöller, and Liske Th, *Pharm. Ind.* 50 839 (1988).
- 31-. Hersey J. A, *Aus. J. Pharm. Sci.* 1:76 (1972).
- 32-. Hölzer A.W., *Labo-Pharma Probl. Tech.* 32 (338): 28 (1984).
- 33-. Hölzer A.W. and Sjögren J., *Acta Pharm. Suec.*, 18: 139 (1981).
- 34-. Hussain M. S., York P. y Timmins P., *Int. J. Pharm.* 42: 89 (1988).

- 
- 35-. Hussain M. S., York P., Timmins P. and Humphrey, *Powder Technol.* 60:39 (1990).
- 36-. Iranloye T. A. and Parrott E.L., *J. Pharm. Fenn.*, 89: 215 (1980).
- 37-. Jarosz P.J and Parrott E. L., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 10: 259 (1984).
- 38-. Jarosz P.J and Sjörgren J., *Acta Pharm. Suec.* 18: 139 (1981).
- 39-. Johansson M. E., *Acta Pharm. Suec.* 22: 343 (1985).
- 40-. Johansson M. E., *Acta Pharm. Technol.*, 32: 39 (1986).
- 41-. Johansson M. E., *Int. J. Pharm.* 21: 307 (1984).
- 42-. Johansson M. E., *J. Pharm. Pharmacol.*, 37: 681 (1985).
- 43-. Johansson M. E. and Nicklasson., *Int. J. Pharm.* 42: 89 (1988).
- 44-. Lerk. P. C. y Sucker H., *Acta Pharm. Technol.* 34:131 (1986).
- 45-. Lerk. P. C. y Sucker H., *Acta Pharm. Technol.* 34:68 (1988).
- 46-. Lerk. C. F., Bolhuis G. K. and Broersma P., *Drug Dev. Ind. Pharm.* 6: 15 (1980).
- 47-. Lerk. C. F., Bolhuis G. K, Smullenbroek A. J. and Zuurman K., *Pharm. Acta Helv.* 57: 282 (1982).
- 48-. Lerk. C. F., Bolhuis G. K. and Smedema S. S., *Pharm Acta Helv.* 52: 33 (1977).
- 49-. Lerk. C. F. y Bolhuis G. K., *Pharm. Acta Helv.* 52 : 39 (1977).
- 50-. Levy G. and Gumtow R. H., *J. Pharm. Sci.* 66: 1377 (1977).
- 51-. Mackin, L., Sartnurak, S., Thomas, I., Moore, S., The impact of low levels of amorphous material (<5%) on the blending characteristics of a direct compression formulation. *Int. J. Pharm.* 23, 213–226 (2002).
-

- 
- 52-. Maarschalk K.V.D.V. and Bolhius G.K., "Improving Properties of Material for Direct Compaction," *Pharm. Technol.* 23 (5), 34–46 (1999).
- 53-. Miller T. A. and York P, *Int. J. Pharm.* 23: 55 (1985).
- 54-. Miller T. A. and York, *Int. J. Pharm.* 41: 1 (1988).
- 55-. Miller T. A. and York P, *Powder Technol.* 44: 219 (1985).
- 56-. Miller T. A., York P and Jones M. T., *J. Pharm. Pharmacol.*, 35: 42P (1983).
- 57-. Miller, T.A., York, P., *Pharmaceutical tablet lubrication.* *Int. J. Pharm.* 41, 1–19 (1988).
- 58-. Müller B. W., *Pharm. Ind.* 38: 394 (1987).
- 59-. Müller B. W., *Proc 1st Int. Conf. Pharm. Techn., Vol IV, Paris*, pp. 134-141 (1977).
- 60-. Müller B. W., Steffens K. J. and List P. H., *Pharm Ind.*, 44: 636 (1982).
- 61-. Murthy K. S. and Samyn J. C., *J. Pharm Sci.*, 66: 1215 (1977).
- 62-. Modliszewski J.J. and Ballard D.A., "Coprocesed Galctomannan–Glucomannan," US Patent No. 5,498,436 to FMC Corporation (Philadelphia, PA) 1996.
- 63-. Moodya, G., Rubinstein, M.H., FitzSimmons, R.A., 1984. Tablet lubricants. I. Theory and modes of action. *Int. J. Pharm.* 9, 75–184 (review article).
- 64-. Nachaegari, S; Bansal, A.; Coprocesed excipients for solid dosage forms, *Pharm Tech*, 52-63, 2004.
- 65-. Ozeki, Yuichi, et al., Comparison of the compression characteristics between new one-step dry-coated tablets (OSDRC) and dry-coated tablets (DC), *International journal of pharmaceutics*, Vol. 259 (2003). Pp. 69-77.
- 66-. Puntye-Hódi K., Tóth I. and Kata M., *Pharm. Acta Helv.* 56: 320 (1981).



- 67-. Plaizier-Vercammen, J. A., and Van Den Bossche, H., *Evaluation of the Tableting Properties of a New Excipient for Direct Compression*, *Drugs Made in Germany*, 36: 133-137, 1993.
- 68-. Ragnarsson G., Hölzer A. W. and Sjögren J., *Int. J. Pharm.*, 2: 145 (1979).
- 69-. Reimerdes, D., The Near Future of Tablet Excipients, *Manuf. Chem.*, 64:14-15, 1993
- 70-. Reimerdes, D. and K.P. Aufmuth, "Tableting with Coprocessed Lactose–Cellulose Excipient," *Manufacturing Chemist*, 63 (12), 23–24 (1992).
- 71-. Riepma K. A., Vromans H. and Zuurman K., *Int. J. Pharm.*, 97: 195 (1993).
- 72-. Roblot-Treupel L. y Puisieux F., *Int. J. Pharm* 31 : 131 (1986).
- 73-. Rowe R. C., *Int J. Pharm.*, 45: 259 (1988).
- 74-. Russell, R., Synthetic Excipients Challenge All-Natural Organics —Offer advantages/ Challenges to Developers and Formulators, *Pharm. Technol.*, 27: 38 – 50, 2004
- 75-. Schrank-Junghäni H., Bier H. P. and Sucker H., *Acta Pharm. Techn.*, 30: 224 (1984).
- 76-. Schrank-Junghäni H., Bier H. P. and Sucker H., *Pharm. Technol.*, 7 (9): 71 (1983).
- 77-. Shah A.C. and Mlodozieniec, *J. Pharm. Sci.* 66: 1377 (1977).
- 78-. Shangraw, R. F., Wallace, J. W., and Bowers, F. M., Morphology and Functionality in Tablet Excipients for Direct Compression, *Pharm. Technol.*, 11: 136-143, 1987.
- 79-. Sherwood B.E. and Becker J.W., "A New Class of High Functionality Excipients: Silicified Microcrystalline Cellulose", *Pharm. Technol.* 22 (10), 78–88 (1988).
- 80-. Shotton, E. and Lewis, C.J.; *J. Pharm. Pharmacol.* 16 (Suppl.): 111T (1964).

- 81-. Soininen A. and Kuusivuori P., *Acta Pharm. Fenn.* 89: 215 (1980).
- 82-. Staniforth J. N. and Ahmed H. A., *J. Pharm.* 38 (Suppl): 50P (1986).
- 83-. Strickland W. A., Higuchi T. and Busse L. W., *J. Am. Pharm. Ass, Sci ED.* 49: 35 (1960).
- 84-. Strickland W.A., Nelson E., Busse L. W. and Higuchi T., *J. Am. Pharm Assoc, Sci Ed.* 45: 51 (1956).
- 85-. Van der Watt J. G., *Int. J. Pharm.*, 36: 51 (1987).
- 86-. Vromans H., Bolhuis G. K., and Lerk C.F., *Powder Technol.*, 54: 39 (1988).
- 87-. Zubair S., Esezobo S. and Pilpel N., *J. Pharm. Pharmacol.* 40: 278 (1988).

### 8.3 Bibliografía.

- 88-. Aulton, Michael, *Farmacía: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*, 2ª Edición, Editorial Elsevier, España (2004). Pp. 245, 398, 400, 405, 406, 408, 410, 426-428.
- 89-. Alderborn, Göran, *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker, Inc, United States of America, 1996. Pp. 8, 9, 55-73.
- 90-. Alpízar Ramos Ma. del Socorro. *Manual de Prácticas de Laboratorio de Tecnología Farmacéutica II (1747)*. Facultad de Química, UNAM (2006); Págs 35-39.
- 91-. Aulton, Michael, *Farmacía: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*, 2ª Edición, Editorial Elsevier, España (2004). Pp. 245, 398, 400, 405, 406, 408, 410, 426-428.
- 92-. Bogda, M., *Tablet compression: Machine theory, design and process troubleshooting*, *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, Marcel Dekker, Inc., Second edition, Vol. 3, 2002, P.p. 2669-2672.
- 93-. Därr, Alfred, *Tecnología Farmacéutica*, Editorial Acribia, España (1981). Pp. 292-293, 295.

- 94-. Lachman,L; Lieberman, H. and Kanig. J, *The theory and practice of industrial pharmacy*, Third edition, Lea & Febiger, 1986, Philadelphia, P.p. 80-81, 328.
- 95-. Remington, Gennaro. *Farmacía, Tomo I*, 20ª Edición, Editorial Médica Panamericana, Argentina, (2003). Pp. 996-1004, 1009-1010, 1012-1013, 1025-1027.
- 96-. Rowe R., Sheskey P. and Owen S., *Handbook of Pharmaceutical excipients*, Fifth edition.
- 97-. Torres Xolalpa Norma, *Estudio sobre el mecanismo de compresión de excipientes celulósicos y de lactosa para compresión directa*, Tesis Licenciatura (Químico Farmacéutico Biólogo), Facultad de Química, UNAM, México (2006).
- 98-. Vila Jato, José Luis, *Tecnología Farmacéutica, Volumen II: Formas Farmacéuticas*, Editorial Síntesis, 1ª Reimpresión mayo 2001, P.p. 103-106, 131.-133.

# **CAPÍTULO IX**

## **ANEXOS**

## ANEXO 9.1

### Modelos alternativos para Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ®

A continuación se muestran los cinco modelos matemáticos con mejor ajuste de datos experimentales para los excipientes en estudio.

#### Cellactose ® 80

**Tabla 31:** Modelos alternativos Cellactose ® 80.

Modelo	Ecuación	Coefficiente de correlación
Lineal	$CS (kP) = 6,77873 + 0,104357 * \text{Presión (MPa)}$	0,97803
Raíz cuadrada	$CS (kP) = -13,0935 + 2,96444 * \sqrt{\text{Presión (MPa)}}$	0,977376
Multiplicativo	$CS (kP) = 0,545003 * \text{Presión (MPa)}^{0,744551}$	0,976721
Raíz cuadrada Y	$CS (kP) = (3,20291 + 0,00983649 * \text{Presión (MPa)})^2$	0,971793
Doble recíproca	$CS (kP) = 1 / (0,0106757 + 4,87402 / \text{Presión (MPa)})$	0,968678

**Tabla 32:** Modelos alternativos para Cellactose ® 80 con lubricante al 0.5%.

Modelo	Ecuación	Coefficiente de correlación
Raíz cuadrada X	$CS (kP) = -12,5041 + 2,19833 * \sqrt{\text{Presión (MPa)}}$	0,997129
Multiplicativo	$CS (kP) = 0,152553 * \text{Presión [MPa]}^{0,900492}$	0,994374
Doble recíproca	$CS (kP) = 1 / (0,00368219 + 10,2338 / \text{Presión (MPa)})$	0,9943
Lineal	$CS (kP) = 2,37278 + 0,0773958 * \text{Presión (MPa)}$	0,993555
Logaritmo de X	$CS (kP) = -58,9824 + 14,7772 * \ln(\text{Presión (MPa)})$	0,989499

**Tabla 33:** Modelos alternativos para Cellactose ® 80 con lubricante al 1.0%.

Modelo	Ecuación	Coefficiente de correlación
Curva S	$CS (kP) = \exp(3,72505 - 157,978 / \text{Presión (MPa)})$	0,996051
Logaritmo de X	$CS (kP) = -59,9566 + 14,8512 * \ln(\text{Presión (MPa)})$	0,996019
Raíz cuadrada X	$CS (kP) = -12,9606 + 2,18793 * \sqrt{\text{Presión (MPa)}}$	0,99591
Doble recíproca	$CS (kP) = 1 / (-0,00405088 + 12,2672 / \text{Presión (MPa)})$	0,988649
Lineal	$CS (kP) = 1,99522 + 0,0762551 * \text{Presión (MPa)}$	0,984502

**Ludipress ®****Tabla 34:** Modelos alternativos para Ludipress ®.

Modelo	Ecuación	Coefficiente de correlación
Curva S	$CS (kP) = \exp(3,96618 - 183,337/Presión (MPa))$	0,985587
Doble recíproca	$CS (kP) = 1/(-0,0141546 + 13,377/Presión (MPa))$	0,984909
Raíz cuadrada X	$CS (kP) = -19,358 + 2,81082*\sqrt{Presión (MPa)}$	0,984635
Multiplicativo	$CS (kP) = 0,0461997*Presión (MPa)^{1,13783}$	0,981651
Lineal	$CS (kP) = -0,13883 + 0,098064*Presión (MPa)$	0,971388

**Tabla 35:** Modelos alternativos para Ludipress ® con lubricante al 0.5%.

Modelo	Ecuación	Coefficiente de correlación
Raíz cuadrada X	$CS (kP) = -11,682 + 1,79439*\sqrt{Presión (MPa)}$	0,996002
Doble recíproca	$CS (kP) = 1/(-0,0057321 + 16,4058/Presión (MPa))$	0,994363
Multiplicativo	$CS (kP) = 0,0594129*Presión (MPa)^{1,01802}$	0,994318
Lineal	$CS (kP) = 0,401876 + 0,0634123*Presión (MPa)$	0,993642
Curva S	$CS (kP) = \exp(3,46401 - 161,653/Presión (MPa))$	0,987913

**Tabla 36:** Modelos alternativos para Ludipress ® con lubricante al 1.0%.

Modelo	Ecuación	Coefficiente de correlación
Doble recíproca	$CS (kP) = 1/(-0,0297438 + 23,9887/Presión (MPa))$	0,990266
Multiplicativo	$CS (kP) = 0,0195715*Presión (MPa)^{1,19988}$	0,989729
Raíz cuadrada X	$CS (kP) = -13,5595 + 1,81649*\sqrt{Presión (MPa)}$	0,986003
Curva S	$CS (kP) = \exp(3,48474 - 192,369/Presión (MPa))$	0,984858
Lineal	$CS (kP) = -1,23912 + 0,0638741*Presión (MPa)$	0,983259

**MicroceLac ® 100****Tabla 37:** Modelos alternativos para MicroceLac ® 100.

Modelo	Ecuación	Coefficiente de correlación
Raíz cuadrada X	$CS (kP) = -18,4061 + 3,89004*\sqrt{\text{Presión (MPa)}}$	0,987945
Logaritmo de X	$CS (kP) = -91,7994 + 24,3545*\ln(\text{Presión (MPa)})$	0,986063
Multiplicativo	$CS (kP) = 0,440425*\text{Presión (MPa)}^{0,832424}$	0,983768
Lineal	$CS (kP) = 5,88447 + 0,149614*\text{Presión (MPa)}$	0,982708
Curva S	$CS (kP) = \exp(4,21318 - 119,223/\text{Presión (MPa)})$	0,98157

**Tabla 38:** Modelos alternativos para MicroceLac ® 100 con lubricante al 0.5%.

Modelo	Ecuación	Coefficiente de correlación
Logaritmo de X	$CS (kP) = -61,5637 + 16,0443*\ln(\text{Presión (MPa)})$	0,995286
Raíz cuadrada X	$CS (kP) = -10,818 + 2,36642*\sqrt{\text{Presión (MPa)}}$	0,993939
Curva S	$CS (kP) = \exp(3,81759 - 130,021/\text{Presión (MPa)})$	0,99362
Doble recíproca	$CS (kP) = 1/(0,00728913 + 7,39111/\text{Presión (MPa)})$	0,992714
Lineal	$CS (kP) = 5,34672 + 0,0825748*\text{Presión (MPa)}$	0,981369

**Tabla 39:** Modelos alternativos para MicroceLac ® 100 con lubricante al 1.0%.

Modelo	Ecuación	Coefficiente de correlación
Doble recíproca	$CS (kP) = 1/(0,00740704 + 7,65147/\text{Presión (MPa)})$	0,99515
Logaritmo de X	$CS (kP) = -60,8757 + 15,7925*\ln(\text{Presión (MPa)})$	0,992976
Curva S	$CS (kP) = \exp(3,79274 - 130,918/\text{Presión (MPa)})$	0,991767
Raíz cuadrada X	$CS (kP) = -11,0156 + 2,33478*\sqrt{\text{Presión (MPa)}}$	0,991503
Lineal	$CS (kP) = 4,89524 + 0,0815912*\text{Presión (MPa)}$	0,978149

## StarLac ®

Tabla 40: Modelos alternativos para StarLac ®.

Modelo	Ecuación	Coefficiente de correlación
Doble recíproca	$CS (kP) = 1/(-0,00422092 + 12,7942/Presión (MPa))$	0,97558
Multiplicativo	$CS (kP) = 0,0759519 * Presión (MPa)^{1,0189}$	0,972884
Raíz cuadrada X	$CS (kP) = -14,592 + 2,28952 * \sqrt{Presión (MPa)}$	0,972883
Logaritmo de X	$CS (kP) = -63,8737 + 15,5842 * \ln(Presión (MPa))$	0,972072
Lineal	$CS (kP) = 0,927286 + 0,0797537 * Presión (MPa)$	0,96334

Tabla 41: Modelos alternativos para StarLac ® con lubricante al 0.5%.

Modelo	Ecuación	Coefficiente de correlación
Raíz cuadrada X	$CS (kP) = -13,8144 + 1,85503 * \sqrt{Presión (MPa)}$	0,992666
Doble recíproca	$CS (kP) = 1/(-0,0362746 + 25,0412/Presión (MPa))$	0,990217
Curva S	$CS (kP) = \exp(3,54547 - 199,62/Presión (MPa))$	0,98901
Logaritmo de X	$CS (kP) = -53,2339 + 12,5083 * \ln(Presión (MPa))$	0,988573
Lineal	$CS (kP) = -1,19817 + 0,0649985 * Presión (MPa)$	0,984174

Tabla 42: Modelos alternativos para StarLac ® con lubricante al 1.0%.

Modelo	Ecuación	Coefficiente de correlación
Curva S	$CS (kP) = \exp(3,35806 - 206,596/Presión (MPa))$	0,995011
Raíz cuadrada X	$CS (kP) = -10,7211 + 1,45778 * \sqrt{Presión (MPa)}$	0,994351
Logaritmo de X	$CS (kP) = -41,7387 + 9,8371 * \ln(Presión (MPa))$	0,99051
Lineal	$CS (kP) = -0,816339 + 0,0511253 * Presión (MPa)$	0,987236
Multiplicativo	$CS (kP) = 0,0114525 * Presión (MPa)^{1,26173}$	0,976382



## ANEXO 9.2

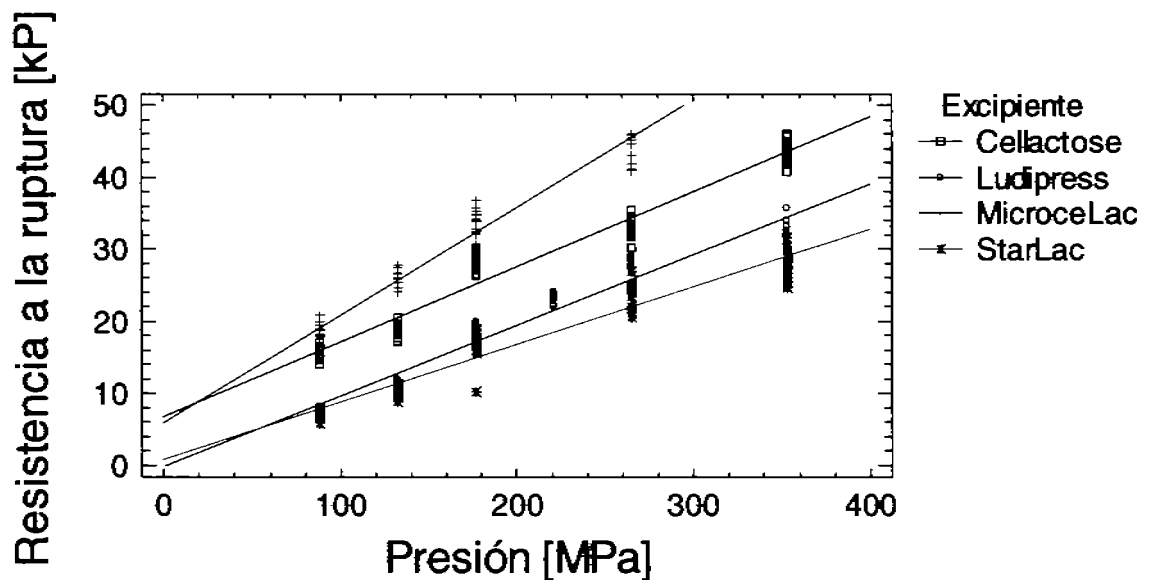
**ANOVA: Perfiles de compactación de Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ®.**

Con la finalidad de comparar los excipientes (Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ®), se elaboraron los perfiles de compactación para cada material y por medio de un análisis de varianza se compararon las regresiones lineales de los excipientes en estudio; para determinar si los perfiles eran estadísticamente significativos.

Variable dependiente: resistencia a la ruptura (kP).

Variable independiente: presión de compresión (MPa).

Niveles: tipo de excipiente.



**Gráfica 17:** Perfiles de compactación de los materiales coprocesados en estudio.

**Tabla 43:** ANOVA de los perfiles de compactación de Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ®.

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F calculada	Valor de P
Presión (MPa)	19637.5	1	19637.5	4531.4	0.0000
Interceptos	12601.0	3	4200.3	969.2	0.0000
Pendientes	917.3	3	305.8	70.6	0.0000
Modelo	33155.7	7			

La tabla 43 permite evaluar si hay significancia estadística, por lo cual se puede concluir que sí hay diferencia estadísticamente significativa entre las pendientes e interceptos (ordenadas al origen), porque el valor de P para las pendientes e interceptos es menor que 0.01; en un nivel de confianza de 99%.

Por lo que se puede concluir que los perfiles de los excipientes en estudios son diferentes.

## ANEXO 9.3

**ANOVA: perfiles de compactación de Cellactose® 80 con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%.**

Con el objetivo de saber si los perfiles de compactación de Cellactose® 80 lubricado al 0, 0.5 y 1.0%, mostraban alguna diferencia significativa, se procedió a hacer un análisis de varianza.

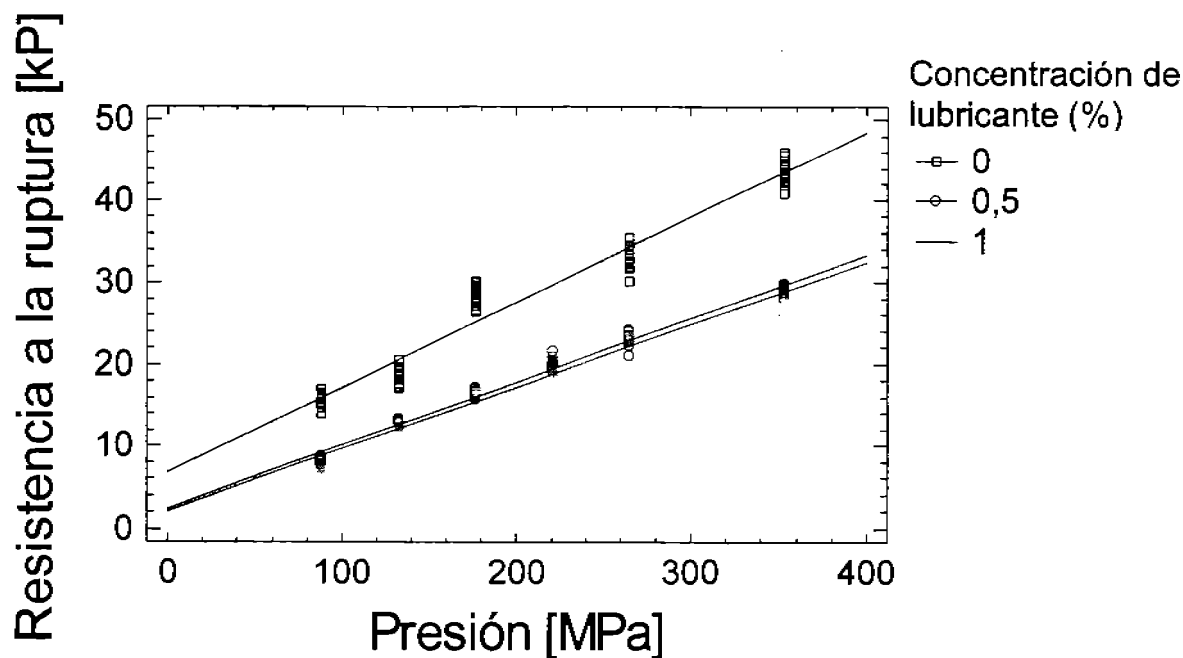
Variable dependiente: resistencia a la ruptura (kP).

Variable independiente: presión de compresión (MPa).

Niveles: concentración de estearato de magnesio (%).

Número de casos: 269

Número de regresiones lineales: 3



**Gráfica 18:** Los perfiles de compactación de Cellactose® 80 con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%.

**Tabla 44:** ANOVA de los perfiles de compactación de Cellactose ® 80 con lubricante al 0, 0.5 y 1.0%.

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F calculada	Valor de P
Presión (MPa)	15463.5	1	15463.5	7734.0	0.0000
Interceptos	5639.6	2	2819.8	1410.3	0.0000
Pendientes	352.3	2	176.1	88.1	0.0000
Modelo	21455.4	5			

La tabla 44 permite evaluar si hay significancia estadística. Como el valor de P es menor al 0.01 para las pendientes y las ordenadas al origen, existe diferencia estadísticamente significativa con un nivel de confianza de 99%.

Por lo que se puede concluir que los perfiles de compactación de Cellactose ® 80 lubricado al 0, 0.5 y 1.0% son diferentes.

#### **ANOVA: perfiles de compactación de Ludipress ® con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%.**

Con el objeto de comparar los perfiles de compactación de Ludipress ® lubricado al 0, 0.5 y 1.0%, para saber si existía diferencia alguna, se realizó una prueba estadística: análisis de varianza.

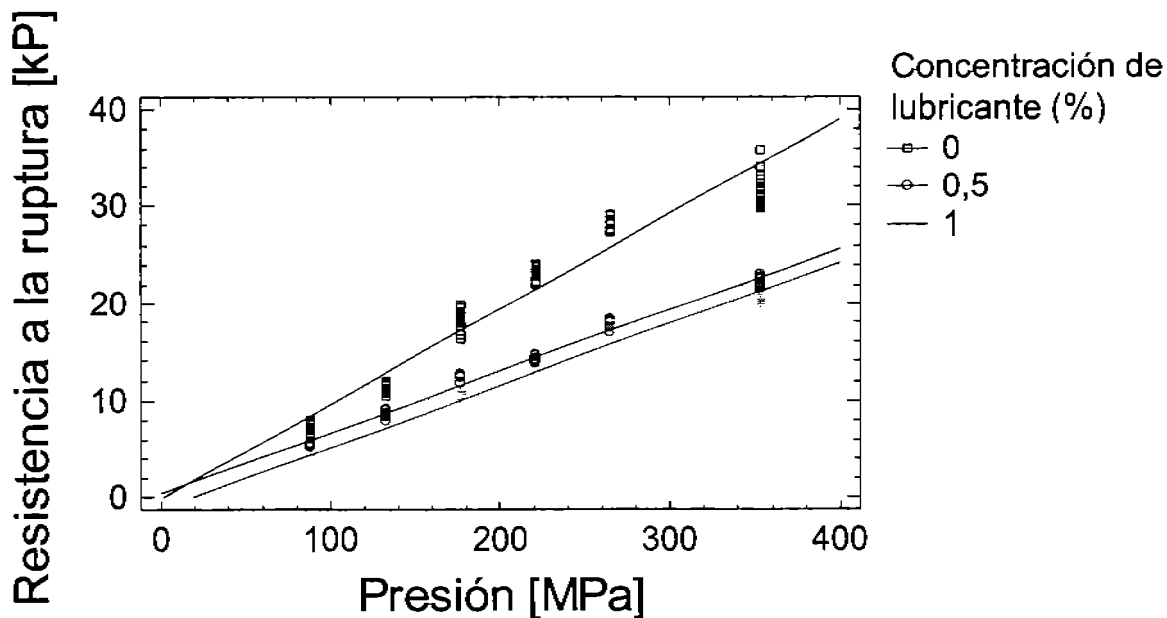
Variable dependiente: resistencia a la ruptura (kP).

Variable independiente: presión de compresión (MPa).

Niveles: concentración de estearato de magnesio (%).

Número de casos: 290

Número de regresiones lineales: 3



**Gráfica 19:** Los perfiles de compactación de Ludipress® con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%.

**Tabla 45:** ANOVA de los perfiles de compactación de Ludipress® con lubricante al 0, 0.5 y 1.0%.

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F calculada	Valor de P
Presión (MPa)	12334.1	1	12334.1	6235.8	0.0000
Interceptos	3700.7	2	1850.3	935.5	0.0000
Pendientes	575.5	2	287.7	145.5	0.0000
Modelo	16610.3	5			

La tabla anterior permite evaluar si hay significancia estadística. Como el valor de P es menor al 0.01 para las pendientes y las ordenadas al origen, existe diferencia estadísticamente significativa con un nivel de confianza de 99%, para los perfiles de compactación de Ludipress® con estearato de magnesio en una concentración de 0, 0.5 y 1.0%.

Por lo que se puede concluir que los perfiles de compactación del excipiente a diferentes concentraciones de lubricante son diferentes.

## ANOVA: perfiles de compactación de MicroceLac® 100 con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%.

Con el fin de comparar los perfiles de compactación de MicroceLac® 100 lubricado al 0, 0.5 y 1.0%, para saber si existía diferencia alguna, se realizó un análisis de varianza (prueba estadística).

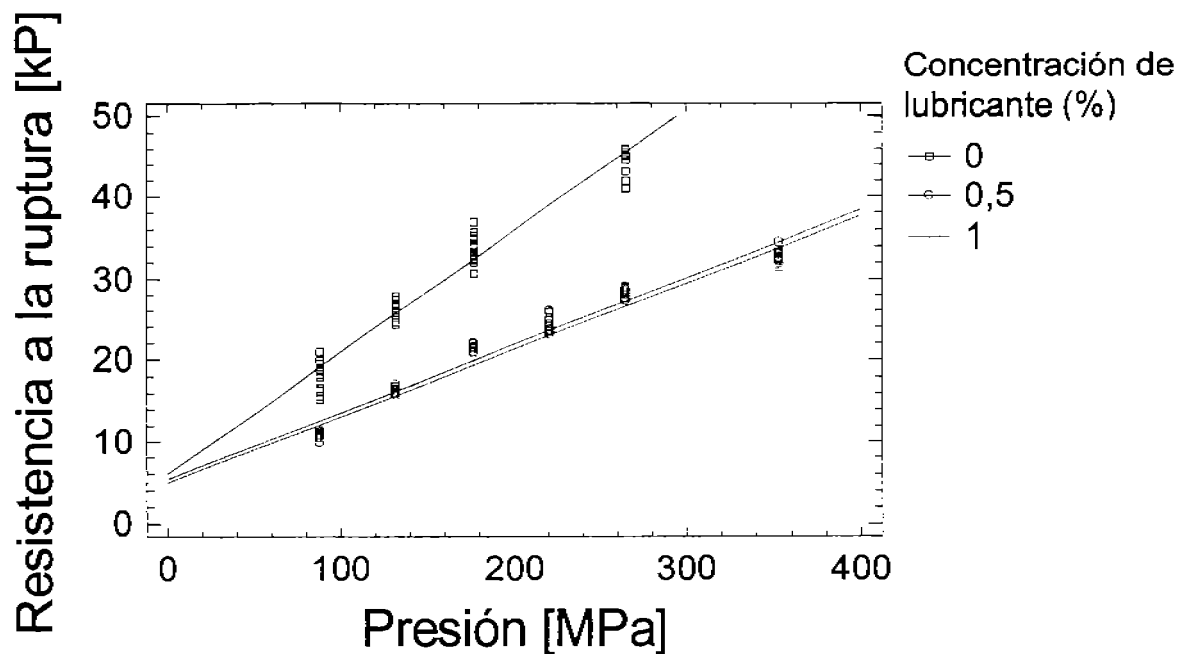
Variable dependiente: resistencia a la ruptura (kP).

Variable independiente: presión de compresión (MPa).

Niveles: concentración de estearato de magnesio (%).

Número de casos: 245

Número de regresiones lineales: 3



**Gráfica 20:** Los perfiles de compactación de MicroceLac® 100 con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%.

**Tabla 46:** ANOVA de los perfiles de compactación de MicroceLac ® 100 con lubricante al 0, 0.5 y 1.0%.

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F calculada	Valor de P
Presión (MPa)	11189.7	1	11189.7	4452.4	0.0000
Interceptos	6572.8	2	3286.4	3286.4	0.0000
Pendientes	981.0	2	490.5	490.5	0.0000
Modelo	18743.5	5			

La tabla 46 permite evaluar si hay significancia estadística, por lo cual se puede concluir que sí hay diferencia estadísticamente significativa entre las pendientes e interceptos (ordenadas al origen), porque el valor de P para las pendientes e interceptos es menor que 0.01; en un nivel de confianza de 99%.

Por lo que se puede concluir que los perfiles de compactación de MicroceLac ® con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0% son diferentes.

**ANOVA: perfiles de compactación de StarLac ® con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%.**

Con la finalidad de comparar los perfiles de compactación de MicroceLac ® 100 con lubricante al 0, 0.5 y 1.0%, se hizo un prueba estadística (análisis de varianza) para saber si existía una diferencia significativa entre ellos.

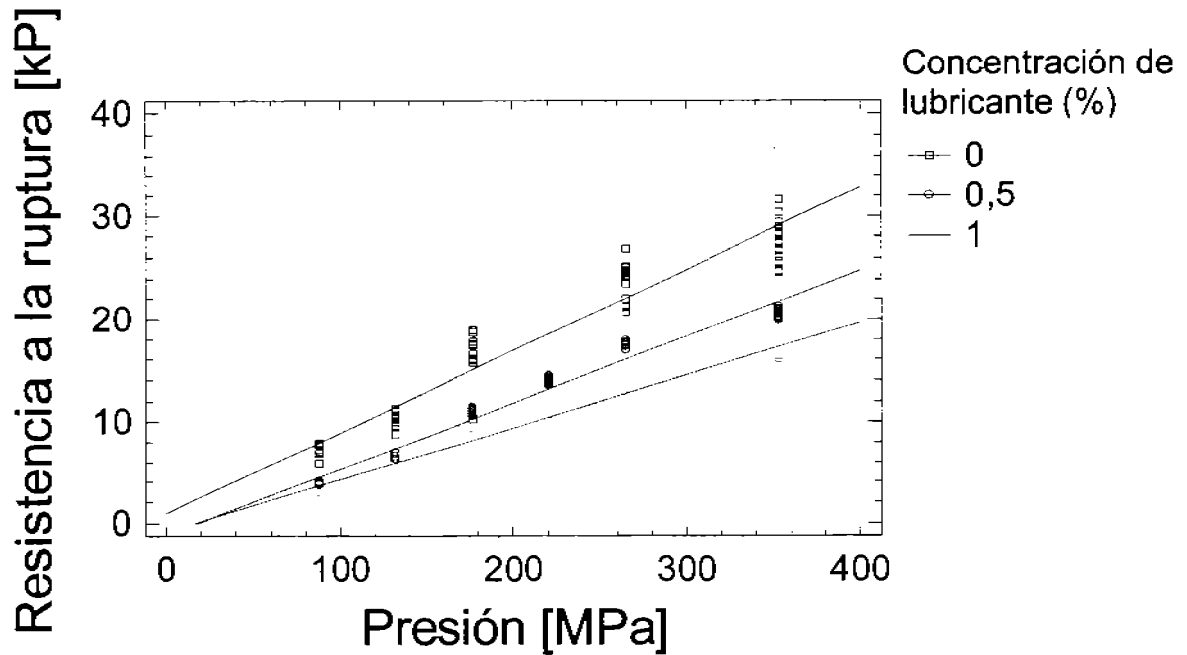
Variable dependiente: resistencia a la ruptura (kP).

Variable independiente: presión de compresión (MPa).

Niveles: concentración de estearato de magnesio (%).

Número de casos: 267

Número de regresiones lineales: 3



**Gráfica 21:** Los perfiles de compactación de StarLac® con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%.

**Tabla 47:** ANOVA de los perfiles de compactación de StarLac® con lubricante al 0, 0.5 y 1.0%.

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F calculada	Valor de P
Presión (MPa)	8805.0	1	8805.0	4783.4	0.0000
Interceptos	2552.8	2	1261.4	685.3	0.0000
Pendientes	296.2	2	148.1	80.5	0.0000
Modelo	11624.0	5			

La tabla 47 permite evaluar si hay significancia estadística, por lo cual se puede concluir que sí hay diferencia estadísticamente significativa entre las pendientes y las ordenadas al origen, porque el valor de P para las pendientes y ordenadas al origen son menor que 0.01; en un nivel de confianza de 99%.

Por lo que se puede concluir que los perfiles de compactación de StarLac® con lubricante al 0, 0.5 y 1.0% son diferentes.



## Anexo 9.4

## Tabla general de resultados.

**Tabla 48:** Resumen de los principales parámetros evaluados sobre Cellactose ® 80, Ludipress ®, MicroceLac ® 100 y StarLac ®.

Parámetro evaluado	Cellactose ® 80	Ludipress ®	MicroceLac ® 100	StarLac ®
Formación de la película	XXXX	XX	XXXX	XX
Compactabilidad (kP/MPa) (Lubricante al 0%)	0.1044	0.0981	0.1496	0.0798
Compactabilidad (kP/MPa) (Lubricante al 0,5%)	0.0774	0.0638	0.0826	0.0650
Compactabilidad (kP/MPa) (Lubricante al 1,0%)	0.0763	0.0634	0.0816	0.0511
ISL <sub>0.5</sub> *	12.22	18.28	9.29	25.32
ISL <sub>1.0</sub> *	13.99	24.88	9.53	36.23

\* A la presión de 88.3 MPa