



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN**

**Elaboración y Caracterización de un Co-
procesado de Nanopartículas Lipídicas Sólidas
(NLS) de Compritol® 888 y Talco**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN FARMACIA

P R E S E N T A:

NAVARRO GARCÍA MARÍA FERNANDA

ASESOR:

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2018



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTÁZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Elaboración y Caracterización de un Co-procesado de Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS) de Compitrol® 888 y Talco.

Que presenta la pasante: María Fernanda Navarro García
Con número de cuenta: 308574784 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Farmacia.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 26 de Abril de 2018.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez	
VOCAL	Dr. David Quintanar Guerrero	
SECRETARIO	Dra. Eva María Molina Trinidad	
1er. SUPLENTE	M.C. Gabriela Rodríguez Patiño	
2do. SUPLENTE	L.F. Miguel Ángel Trejo Rodríguez	Trejo Rodríguez Miguel A.

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por apoyarme y procurarme en cada minuto desde el inicio de mi vida. Gracias por su apoyo incondicional en el momento que decidí estudiar esta hermosa carrera y por alentarme a que día a día siga superándome. Gracias por entender los desvelos, mal genio y estrés (igual tu Pam jaja) que en su momento viví por amor al arte durante esos años en la universidad. Si bien la vida está llena de altas y bajas, éxitos y fracasos, soy afortunada por tenerlos a mi lado pues me han enseñado a levantarme y hacerme más fuerte cada día. Los amo con toda mi existencia.

Hace más de 10 años jamás hubiera imaginado que seríamos tan unidas y bueno, henos aquí. Para mí, aparte de ser mi sis, eres una fuente de inspiración gigantesca, una persona increíblemente fuerte, valiente e inteligente. Gracias por apoyarme en todo momento y por ser mi compañera de viaje en esta vida. Gracias por ser el factor risa de mi vida. Te amo, flaca!!

A mis belos, Trini y Güicho, 2 seres maravillosos, pilares principales de mi vida, que me cuidaron, amaron y apoyaron desde bebé. Gracias por compartirme todas sus experiencias, consejos y conocimiento. Gracias por esos innumerables momentos divertidos que hemos pasado. Gracias por preocuparse y procurarme hasta el día de hoy y demostrarme su amor incondicional siempre. Sepan también que los amo de la misma manera. A mis tíos, Nancy, Humberto y Luis Manuel por apoyarme siempre que lo necesité desde pequeña.

A Vic, mi compañero de vida, por enseñarme a ser yo misma a toda costa y con eso ser feliz. Gracias por alentarme a mejorar y superarme en todos los aspectos de mi vida y por mostrarme que lo único que genera satisfacción personal al final del día es ser siempre la mejor versión de uno mismo; admiro como lo llevas a cabo, amor. Gracias por tu inmensa comprensión, paciencia y amor incondicional. Te amo, Tepo!

A Marietta, porque a pesar de la distancia, siempre estás ahí para hacerme sentir mejor, alentarme a seguir, aconsejarme y reír, reír mucho. Gracias porque de ti he aprendido lo que significa fortaleza, tomar riesgos y hacer sacrificios para seguir el camino que uno quiere. Gracias por ser una fuente de inspiración directa para mí. Si el parentesco es sanguíneo, la familia no lo es, te amo 2da hermana.

A Pau, Milly y Güichi porque después de más 12 años juntas, seguimos apoyándonos y siendo tan incondicionales como antes. Gracias por todas las risas, consejos y apoyo que he tenido de ustedes y por ser un estímulo para ser cada día mejor. Las amo amis.

A G11: Hari, Javivi, Josh, Artur, Moki, Bby, Andy, Churpi, Moni y Tan por su apoyo, risas, desvelos, fiestas; por soportar mi dislexia temporal debido al estrés jajaja y que todo en su conjunto hizo la carrera de lo más increíble. Todo eso nos convirtió en los "chipocles" que somos y seguiremos siendo. ¡Los amo amigos!

A todas las personas que durante la carrera me hicieron enamorarme más de las ciencias químicas por su enorme pasión, dedicación y conocimiento que proveen al alumnado. Por mencionar a algunos: mi asesor, el Doc. David Quintanar, un gran profesor y amigo el Doc. Fernando Ortega, la profesora Brígida del Carmen Camacho, la profesora Guadalupe Rebollar, D.E.S. Rodolfo Cruz, la Dra. Elizabeth Piñón, la profesora María Esther Revuelta, el profesor Juan José Mendoza y el Dr. Salvador Fonseca.

Y por último, a mi noble casa de estudios la cual me dio tanto por tan poco. Espero regresarle algún día mucho más de lo que me ofreció durante mi estancia en la carrera.

Por mi raza hablará el espíritu

DEDICATORIAS

A mis extraordinarios padres y hermana Edna, Alfredo y Pam

Mis maravillosos abuelos Trini, Güicho y Lichita

Y mi incomparable amor, Vic

A ustedes que fueron la base y apoyo para cerrar este ciclo

ÍNDICE GENERAL

Índice de Tablas.....	iv
Índice de Figuras,	vi
Lista de abreviaturas y símbolos	viii
I. RESUMEN	1
II. MARCO TEÓRICO	2
2.1. <i>Excipientes Lipídicos</i>	2
2.2. <i>Co-Procesados</i>	4
2.3. <i>Métodos de elaboración de Co-procesados</i>	8
2.3.1 <i>Secado por aspersión</i>	9
2.3.2. <i>Evaporación de Solvente</i>	10
2.3.3. <i>Cristalización</i>	11
2.3.4. <i>Extrusión por fusión</i>	12
2.3.5. <i>Granulación</i>	14
2.4. <i>Nanopartículas Lipídicas Sólidas</i>	15
2.5. <i>Ventajas y Desventajas de las Nanopartículas Lipídicas Sólidas</i>	17
2.6. <i>Composición de las Nanopartículas Lipídicas Sólidas</i>	19
2.7. <i>Métodos de preparación de nanopartículas lipídicas sólidas</i>	19
2.7.1. <i>Homogeneización de alta presión</i>	19
2.7.2 <i>Ultrasonificación /Homogeneización de Alto Corte</i>	23
2.7.3. <i>Método de emulsificación por difusión de solvente</i>	24
2.7.4. <i>Técnica de Inyección o Desplazamiento de Solvente</i>	25
2.7.5. <i>Técnica de Coacervación</i>	26
2.7.6. <i>Inversión de Fases por Temperatura</i>	27
2.7.7. <i>Extracción de Emulsiones con Fluidos Supercríticos</i>	28
2.7.8. <i>Técnica de Microemulsión</i>	30
2.7.9. <i>Método de Secado por Aspersión</i>	31
2.7.10. <i>Método de doble emulsión</i>	32
2.7.11. <i>Evaporación de Solvente</i>	32
2.7.12. <i>Método de contactor de membrana</i>	33

2.8. Nanopartículas Lipídicas Sólidas en Cosméticos	34
2.9. Piel	38
2.9.1 Generalidades de la piel relevantes en el ámbito de las nanopartículas.	39
2.10. Propiedades fisicoquímicas del Compritol® 888.....	40
2.11. Propiedades fisicoquímicas de los poloxámeros	42
2.12. Propiedades Fisicoquímicas del Talco	44
2.12.1 Método de Manufactura	45
III. HIPÓTESIS.....	4746
IV. OBJETIVOS	47
4.1. General.....	47
4.2 Particulares	47
V. METODOLOGÍA	48
5.1. Elaboración de Nanopartículas Lipídicas Sólidas de Compritol® 888.....	48
5.2. Preparación del co-procesado a base de talco micronizado y NLS Compritol® 888.	49
5.3. Caracterización Reológica de los lotes de co-procesado y talco.....	51
5.3.1. Ángulo de Reposo	52
5.3.2. Densidad aparente y consolidada (Índice de Carr).....	53
5.3.3. Densidad y porosidad.....	56
5.3.4. Velocidad de flujo dinámica.....	58
5.3.5. Propiedades Compresivas	59
5.3.6. Tamaño de partícula	60
VI. MATERIALES	63
VII. EQUIPOS.....	63
VIII. MATERIAS PRIMAS	64
IX. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	65
9.1. Diseño de Co-procesado mediante NLS de Compritol.	65
9. 2. Caracterización de Co-procesado.....	66

9.2.1. Tamaño de partícula e Índice de Polidispersión	66
9.2.2. Ángulo de Reposo.....	69
9.2.3. Velocidad de Flujo Dinámico	71
9.2.4. Densidad aparente y consolidada (Índice de Carr)	73
9.2.5. Densidad (Picnómetro) y Porosidad.....	78
9.2.6. Propiedades Compresivas	81
9.3. Aplicaciones	85
X. CONCLUSIONES	86
XI. PERSPECTIVAS	87
XII. REFERENCIAS	88
XIII. ANEXO	95

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Lista de formas farmacéuticas de liberación sostenida seleccionadas disponibles comercialmente que contienen excipientes lipídicos (behenato de glicerilo y diestearato de glicerilo)	5
Tabla 2. Ejemplos de excipientes co-procesados comerciales en el mercado farmacéutico	7
Tabla 3. Lípidos y surfactantes comúnmente utilizados para fabricar nanopartículas lipídicas sólidas.....	19
Tabla 4. Métodos de fabricación de nanopartículas lipídicas sólidas	34
Tabla 5. Ingredientes principales utilizados en la preparación de nanopartículas lipídicas sólidas para aplicaciones tópicas	37
Tabla 6. Ejemplos de productos cosméticos elaborados en base a nanopartículas lipídicas comercialmente disponibles	38
Tabla 7. Composición de diferentes tipos de poloxámeros	43
Tabla 8. Propiedades generales del talco	45
Tabla 9. Componentes y propiedades del talco USP	46
Tabla 10. Formulación generalizada para llevar a cabo la elaboración de NLS a base de Compritol® 888.....	48
Tabla 11. Formulaciones de los lotes de co-procesado con NLS de Compritol® 888.	50
Tabla 12. Propiedades de Flujo correspondientes al ángulo de reposo	52
Tabla 13. Condiciones para evaluar las propiedades compresivas de los lotes de talco y co-procesado manufacturados.....	60
Tabla 14. Ángulo de Reposo por Método de Arco tangente	70
Tabla 15. Flujo a partir de prueba de flujo dinámico (embudo)	72

Tabla 16. Densidad Aparente y Consolidada de Polvos (talco y lotes de co-procesados)	73
Tabla 17. Diferencia entre densidad aparente y densidad consolidada de cada lote	76
Tabla 18. Propiedades compresivas de Polvos (Co-procesados y Talco) ..	81
Tabla 19. Propiedades Cuantitativas del análisis reológico de los lotes de co-procesado y Talco.....	95
Tabla 20. Propiedades Cualitativas del análisis reológico de los lotes de co-procesado y Talco.....	95
Tabla 21. Datos teóricos de adsorción de Compritol al talco de acuerdo a la cantidad de NLS en el medio.....	96
Tabla 22. Concentraciones utilizadas para la isoterma de adsorción de NLS de Compritol®.....	96

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Esquema general de las nanopartículas lipídicas sólidas.....	16
Figura 2. Representación esquemática de la estructura de monobehenato (A), dibehenato (B) y tribehenato (C) de glicerol.....	42
Figura 3. Esquema que representa la interacción de la estructura de los poloxámeros en las propiedades interfaciales y macroscópicas de los sistemas de nanopartículas.	44
Figura 4. Diagrama de flujo que muestra el proceso a seguir para fabricar NLS Compritol® 888.	49
Figura 5. Diagrama de flujo para fabricar co-procesado con NLS a base de Compritol ® 888.....	51
Figura 6. Ángulo de reposo: liberación de polvo del cilindro metálico	53
Figura 7. Relación entre el flujo de un polvo y su ángulo de reposo e IC	56
Figura 8. Efecto de un haz de láser al encontrarse con una partícula.	61
Figura 9. Evaluaciones reológicas realizadas a los diferentes lotes de Co-Procesados.	62
Figura 10. Tamaño de partícula del co-procesado determinado en un Mastersizer, Particle Size Analyzer.....	67

Figura 11. Imágenes de Microscopía Electrónica de lotes de co- procesados.	68
Figura 12. Tendencia de ángulo de reposo en los distintos lotes de co- procesado.	70
Figura 13. Densidades aparentes de cada lote de co-procesado	74
Figura 14. Densidades consolidadas de cada lote de co-procesado	75
Figura 15. Clasificación de flujo a partir de relación entre Índice de Carr y ángulo de reposo	77
Figura 16. Clasificación de los lotes según sus propiedades de flujo de acuerdo a la relación IC / Ángulo de reposo	78
Figura 17. Densidad de cada lote de co- procesado y talco determinada con picnómetro de aire.....	79
Figura 18. Porosidad de cada lote de co- procesado y talco.....	80
Figura 19. Grosor de comprimidos según cada lote bajo condiciones variables de mezclado y compresión.	83
Figura 20. Resistencia a la ruptura bajo condiciones variables de mezclado y compresión.....	84
Figura 21. Gráfico de g de NLS de Compritol® adsorbidas f=(g NLS de Compritol® agregadas.....	97

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

CMC	Concentración Micelar Crítica.
Cmc	Celulosa Microcristalina.
DTP	Distribución de Tamaño de Partícula.
IC	Índice de Carr.
LIPTF	Laboratorio de Investigación y Posgrado en Tecnología Farmacéutica.
NLS	Nanopartículas Lipídicas Sólidas.
MEB	Microscopía Electrónica de Barrido.
p.f.	Punto de fusión.
POE	Polioxietileno.
POP	Polioxipropileno.
RR	Resistencia a la Ruptura.
UV	Ultravioleta.
w/w	Porcentaje expresado en peso/peso.

I. RESUMEN

Ningún excipiente por sí mismo posee todas las propiedades fisicoquímicas deseadas para un desarrollo robusto, sin embargo, existe una necesidad de tener excipientes multifuncionales con la habilidad de mitigar las limitaciones presentes en la formulación que tienen un impacto directo en el desempeño del producto. La funcionalidad de un excipiente puede incrementarse al fabricar un nuevo excipiente o co-procesar el excipiente existente. Un excipiente co-procesado se define como la combinación entre dos o más excipientes compendiales o no compendiales donde la modificación de las propiedades depende de un proceso más complejo que el de una simple mezcla física, siempre y cuando no provoque cambios químicos significativos. Los principales objetivos del co-procesamiento son proveer de una sinergia que resulte en mejoras funcionales así como el enmascarar propiedades no deseadas presentes en los excipientes individuales. Existe una gran cantidad de métodos diferentes de co-procesamiento que incluyen operaciones unitarias básicas como granulación, secado por aspersion y extrusión entre otras. La elección para una aplicación en específico dependerá de los materiales a utilizar, su estado físico y las propiedades físicas que se requieren.

Muchos sistemas nanoparticulados basados en materiales lipídicos biocompatibles como polímeros, aceites y ceras, han tenido una gran presencia en industrias como la farmacéutica y cosmética. Un ejemplo de ello son las nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) las cuales se formulan principalmente con triglicéridos purificados, mezclas complejas de glicéridos o ceras que a temperatura ambiente y a temperatura corporal son sólidas, así como con surfactantes adecuados que sirven como estabilizantes. Actualmente, las NLS son excelentes alternativas de sistemas acarreadores en comparación a los acarreadores coloidales tradicionales

como emulsiones o liposomas, debido a que su matriz sólida puede proteger eficientemente la carga de sustancias activas de la degradación química. Adicionalmente, son fácilmente escalables mediante la técnica de homogeneización a alta presión.

Como estrategia para mejorar las propiedades reológicas del talco, en el presente trabajo se elaboró un co-procesado a base de nanopartículas lipídicas sólidas y talco. La primera etapa de la experimentación consistió en la fabricación de las NLS a base de behenato de glicerilo (Compritol®888) y Poloxámero 188 (Pluronic® F-68) por el método de homogeneización a alta presión en caliente. En la siguiente etapa, una vez que se obtuvieron las NLS, mediante un proceso de adsorción entre el talco y la emulsión de NLS elaborada, se fabricaron 5 lotes de co-procesado variando la concentración de NLS en cada uno. Finalmente, se realizó la caracterización reológica de los 5 lotes de co-procesado determinando ángulo de reposo, densidad aparente y consolidada (índice de Carr), densidad real y porosidad, velocidad de flujo dinámico, propiedades compresivas, tamaño de partícula y análisis de MEB (microscopía electrónica de barrido). Se demostró que el lote de co-procesado al 10% de NLS presentó mejor funcionalidad tecnológica de acuerdo a sus propiedades reológicas comparadas con los demás lotes demostrando así tener una alta aplicabilidad en formulaciones tanto cosméticas como farmacéuticas.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Excipientes Lipídicos

La mayoría de los excipientes farmacéuticos se han originado a partir de otras industrias: los polímeros de grado farmacéutico han evolucionado a partir de los productos químicos para el hogar y de la industria alimentaria. Los excipientes de naturaleza lipídica derivan principalmente de la industria de alimentos donde fueron utilizados como aditivos para la emulsificación, solubilización, estabilización y lubricación.

En general, los excipientes lipídicos se han perfeccionado y ajustado para la industria farmacéutica con la idea de proporcionar soluciones a los problemas de liberación de fármacos, incluyendo su solubilidad, propiedades de disolución y también para resolver los problemas presentes en la fabricación de medicamentos.

El término "lípidos" describe una familia de productos con diversas propiedades fisicoquímicas que engloban a los aceites, grasas, ceras y ácidos grasos. Los lípidos producidos de forma natural son triacilgliceroles y ésteres de glicerol. Los triglicéridos o triacilgliceroles, muestran una amplia variedad en la longitud de la cadena del ácido graso y en el grado de saturación de la misma.

En farmacia, los ácidos grasos de cadena corta e insaturados de cadena larga, que son líquidos o semi-sólidos, están aprobados para su uso en cremas, pomadas, emulsiones, dispersiones, pesarios y supositorios. En la administración oral de fármacos, fueron ampliamente adoptados para mantener eficazmente la solubilidad y aumentar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles.

En contraste, los ácidos grasos saturados de cadena larga son sólidos a temperatura ambiente e insolubles en agua, mostrándose hidrófobos y químicamente inertes. Se desarrollaron principalmente como lubricantes para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas.

Durante las últimas cuatro décadas, los triglicéridos de origen natural han sido modificados fisicoquímicamente para desarrollar excipientes adecuados para el desarrollo sistemas de liberación de fármacos.

A diferencia de los polímeros, los lípidos sólidos son cristalinos en la naturaleza y no experimentan una temperatura de transición vítrea (T_g) ni una temperatura mínima de formación de película (MFT). En cambio, tienen intervalos de fusión y puntos de fusión que son determinados por su composición y estructura química. En general, los puntos de fusión de excipientes sólidos lipídicos oscilan entre 50 a 85 ° C y por lo tanto son productos un tanto versátiles, que pueden ser utilizados en procesos de compresión (en frío) o procesos donde se involucre calor.

Cada vez son más atractivos para los formuladores los excipientes lipídicos debido a su desempeño, facilidad de uso, versatilidad y su potencial para generar propiedad intelectual a través de la innovación de liberación de fármacos particularmente en el caso de sistemas de liberación controlada.

(Rosiaux, Jannin, Hughes, & Marchaud, 2015)

A continuación, se muestra una tabla que enlista algunos ejemplos de excipientes lipídicos utilizados en la formulación de medicamentos que se comercializan actualmente en mercados geográficamente específicos.

Tabla 1. Lista de formas farmacéuticas de liberación sostenida seleccionadas disponibles comercialmente que contienen excipientes lipídicos (behenato de glicerilo y diestearato de glicerilo) (Rosiaux, Jannin, Hughes, & Marchaud, 2015)

API	Nombre Comercial del API	Territorio Comercial
Excipiente: Behenato de Glicerilo		
Guanfacina	Intuniv	Global
Clorhidrato de Metformina	Glumetza/Novamet GR	Corea del Sur/ Estados Unidos/ Canadá
Naftidrofurilo	Diactane Gé 200 mg	Europa (Francia)
Oxalato de Naftidrofurilo	Praxilene 200 mg	Europa (Francia)
Niacina	Slo Niacin	USA
Clorhidrato de Paroxetina	Paxil CR	Global
Prednisona	Lodotra	Global
Ropinirol	Requip LP	Global
Valproato de Sodio	Micropakine LP	Europa (France)
Excipiente: Diestearato de Glicerilo		
Ketotifeno	Zaditen LP 2 mg	Europa
Carbonato de Litio	Priadel Retard	Europa
Tartrato de Metoprolol	Lopressor LP	Europa
Oxprenolol	Trasicor Retard 160mh	Europa / Estados Unidos
Clorhidrato de trihexifenidilo	Artane 15 LP	Europa

2.2. Co-Procesados

El objetivo de la formulación farmacéutica siempre ha sido desarrollar un producto farmacéutico aceptable, estable, fácil de administrar, eficaz, barato y fácil de formular y con una liberación adecuada del fármaco. En la brecha de productos de fácil y costeable formulación, los farmacéuticos han ido en busca de nuevos métodos e ingredientes que concluirán en un mejor resultado (Eraga, Arhewoh, Uhumwangho, & Iwuagwu, 2015).

Se considera a un excipiente *nuevo* cuando contiene una entidad química nueva, es modificado físicamente, es una mezcla de co-procesada de

excipientes pre-existentes, es enfocado a una nueva vía de administración o cuando un aditivo para alimentos es utilizado por primera vez en un producto farmacéutico. (Rojas, Buckner, & Kumar, 2012)

El co-procesamiento como tal, es un proceso donde dos o más excipientes interactúan a nivel de partícula, dónde el objetivo es proveer una sinergia expresada en mejoras funcionales así como enmascarar propiedades no deseadas de los excipientes en forma individual (Chowdary & Ramya, 2013). Las partículas pueden ser incorporadas tanto en la superficie como en el núcleo de las partículas del excipiente (Rojas et al., 2012). El principal propósito del co-procesado es obtener un producto con valor agregado vinculado a la relación funcionalidad/precio. (Chowdary & Ramya, 2013).

Existen tres niveles del estado sólido que pueden ser modificados para mejorar la funcionalidad del excipiente: en masa, molecular y particular. El material a nivel macroscópico o en masa, puede ser modificado al cambiar la interacción entre partículas en el estado a granel. Este acercamiento se utiliza ampliamente durante la etapa de desarrollo del medicamento e implica únicamente una mezcla seca de dos o más excipientes en una igual proporción. La mezcla resultante mostrará propiedades intermedias a las de los excipientes sin mezcla. Algunas propiedades individuales de los materiales como tamaño de particular, DTP y densidad aparente deben de ser similares; de no ser así, el fenómeno de segregación será observado en la mezcla durante la manipulación, suministro y almacenamiento de los productos impactando en la estabilidad y generando variabilidad de lote a lote (Rojas et al., 2012).

En la tabla 2 se encuentran algunos ejemplos de excipientes co-procesados que se pueden encontrar en el mercado farmacéutico actual.

Tabla 2. Ejemplos de excipientes co-procesados comerciales en el mercado farmacéutico (Villafuerte Robles, 2011) & (Patel & Gohel, 2016)

Excipiente co-procesado	Nombre comercial	Proveedor	Valor agregado
Lactosa, 3.2% Kollidon 30, Kollidon CL	Ludipress	Basf AG, Ludwigshafen, Germany	Baja higroscopicidad, buen flujo, la dureza del comprimido es independiente de la velocidad de la tableteadora
Celulosa microcristalina (CMC), metilcelulosa, Crospovidona	PanExcea TM MHC300G	Mallinckrodt Baker, Inc	Compresión directa, diluyente, aglutinante y desintegrante, elevada fluidez, elevada capacidad de carga
CMC, dióxido de silicio, glicolato de sodio y almidón, fumarato de sodio y estearilo	Proslov Easytab SP	JRS Pharma	Elevada velocidad de tableteo, uniformidad de peso y de contenido superiores, sin sobremezclado y alto rendimiento
Lactosa, 25% celulosa	Cellactos e	Meggle GmbH & Co. KG, Germany	Mejora la compresibilidad, mejor tableteo a menor costo
CMC, dióxido de silicio	Prosolv	Penwest Pharmaceuticals Company	Mejora el flujo, reduce la sensibilidad a la granulación por vía húmeda, mejora la dureza de la tableta, reduce la friabilidad
CMC, goma guar	Avicel CE- 15	FMC Corporation	Reduce la friabilidad, mejora la palatabilidad, sensación cremosa en la boca
Carbonato de calcio, sorbitol	ForMax	Merck	Controla la distribución del tamaño de partícula
CMC, lactosa	Microcela c	Meggle	Capaz de formular tabletas de menor tamaño con altas dosis de un fármaco con propiedades de flujo nulas.
95% de β-lactosa + 5% de lactitol	Pharmato se DCL40	DMV Veghel	Compresibilidad elevada y baja sensibilidad a los lubricantes
85% α- lactosa monohidratada + 15% de almidón de maíz	Starlac	Roquette	Mejora propiedades de flujo

Los cambios a nivel molecular se pueden llevar a cabo tras producirse un arreglo de las moléculas en la red del cristal, generando nuevos polimorfos, pseudopolimorfos, provocando que un material sea más amorfo o al aplicar un tratamiento químico (entrecruzamiento). Esta reacción ocurre principalmente entre el excipiente y un material de menor masa molecular. Este proceso es caro y usualmente requiere de una técnica de recuperación del solvente. Además, los agentes que promueven el entrecruzamiento son tóxicos en su mayoría y llevan trazas de impurezas que se pueden degradar en tejidos vivos en compuestos tóxicos. Algunos ejemplos son la celulosa microcristalina (CMC), almidón, quitosán, lactosa y otros azúcares que pueden fácilmente ser entrecruzado con glutaraldehído en una reacción compleja de eterificación. Sin embargo, el glutaraldehído polimeriza, permitiendo la formación de subproductos no deseables y difíciles de remover.

Otros muchos ejemplos incluyen excipientes entrecruzados aceptados para uso farmacéutico: la carboximetilación de almidón de papa, seguido de una neutralización con ácido cítrico produce un superdesintegrante llamado glicolato sódico de almidón. Igualmente, los derivados de celulosa como la etilcelulosa, metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa son ejemplos de excipientes químicamente modificados.

La modificación de la estructura cristalina genera excipientes con diferentes propiedades, por ejemplo, la CMC I puede transformarse en CMC II por un tratamiento básico. CMC II tiene mayor porosidad, menos tendencia al empaquetamiento, grado de cristalinidad, , grado de polimerización y densidad pero una mayor rango de degradación que la CMC I. Adicionalmente, los compactos hechos de CMC II presentan mejores

propiedades mecánicas que aquellos formulados con CMC I. (Rojas et al., 2012)

A nivel particular, las partículas individuales pueden ser modificadas en forma, tamaño, área de superficie y porosidad al ser procesadas o co-procesadas con otro material inerte. Las partículas pueden ser incorporadas ya sea en la superficie o en el núcleo de otras partículas de excipiente. Este proceso requiere homogeneización vigorosa, seguida por un proceso como secado por aspersion, cristalización, esferonización, secado a granel, etc. El co-procesamiento es menos costoso que el entrecruzamiento, siempre y cuando los materiales involucrados cumplan con los requerimientos de la farmacopea debido a que los estudios de toxicidad requeridos para los materiales nuevos no son necesario para productos co-procesados. (Rojas et al., 2012)

2.3. Métodos de elaboración de Co-procesados.

Un excipiente co-procesado es una combinación de dos o más excipientes diseñada para modificar sus propiedades individuales físicamente con técnicas como cristalización, granulación, precipitación, secado por aspersion, extrusión por fusión, deshidratación y técnicas comunes de evaporación de solvente, por mencionar las más comunes, sin resultar en cambios químicos significativos.

Las ventajas de los excipientes co-procesados sobre los excipientes convencionales son, en general, la mejora en propiedades de flujo al controlar el tamaño de partícula óptimo así como la DTP, mejoran la compresibilidad incrementando la dureza en los comprimidos disminuyendo a su vez el tiempo de desintegración, reducción de la sensibilidad al

lubricante y a la humedad, incremento en la solubilidad y estabilidad, entre otras (Uppuluri, Chakraborty, Devi, & Raichur, 2014).

En mayor parte, las propiedades aglutinantes y de mezclado de la formulación mejoran tras el co-procesamiento de los excipientes en comparación a la adición de los excipientes individuales a la formulación. Usualmente, un excipiente con características quebradizas y otro de naturaleza plástica se mezclan en proporciones ideales para crear una sinergia. (Pusapati, Kumar, Rapeti, & Murthy, 2014). A continuación se explica más a detalle algunas de las técnicas de fabricación de excipientes co-procesados más comunes.

2.3.1 Secado por aspersión

Esta técnica permite la transformación de los componentes de un estado fluido a una forma particulada mediante la pulverización de dichos componentes en un medio de secado a alta temperatura. Es una operación continua de procesamiento y secado de partícula. El medio fluido puede ser tanto una solución, suspensión o emulsión. El producto seco puede presentarse en forma de polvos, gránulos o aglomerados dependiendo de las propiedades físicas y químicas del medio fluido, del diseño del secador y las propiedades finales deseadas del polvo. (Chaudhari et al., 2012). Esta técnica se ha utilizado para desarrollar mezclas de excipientes con propiedades superiores de fjujo, higroscopicidad y compactabilidad comparadas con los excipientes individuales o sus mezclas físicas. Algunos ejemplos en el mercado son Cellactose® (α-lactosa monohidratada más celulosa pulverizada), Microcelac® (α-lactosa monohidratada con celulosa microcristalina) y Prosolv® (celulosa microcristalina y dióxido de silicio) (Gonnissen, Verhoeven, Peeters, Remon, & Vervaet, 2008). Algunas de las ventajas y desventajas de esta técnica se mencionan a continuación:

1. Ventajas

- a) Asocia productos no miscibles entre sí en una operación continua.
- b) Mezcla y seca simultáneamente compuestos solubles e insolubles.
- c) Fija y mantiene la estabilidad de compuestos activos sensibles en acarreadores neutrales.
- d) La compresibilidad y la dureza.
- e) La distribución de tamaño de partícula del granulado obtenido es uniforme.
- f) Intensifica la velocidad de tableteo de las maquinas tableteadoras y a su vez incrementa la productividad.
- g) Los parámetros físicos consistentes de los excipientes aseguran una formulación robusta.
- h) Bajos costos pues se eliminan las fases de producción de la granulación húmeda.

2. Desventajas

- a) Versatilidad al producirse partículas o estructuras con morfología compleja.
- b) Perfiles de liberación de fármaco rápidos (*burst effect*)

2.3.2. Evaporación de Solvente

Este proceso se lleva a cabo en un vehículo líquido. El excipiente de recubrimiento se disuelve en un solvente volátil, el cual es inmisible con la fase del vehículo utilizado. El excipiente designado a usarse como núcleo, se disuelve o dispersa en la solución que contenga el polímero de recubrimiento. Al emplear agitación constante, la mezcla que contiene el excipiente a utilizar como núcleo y el polímero de recubrimiento es dispersada en la mezcla que contiene el solvente volátil para obtener el tamaño de partícula apropiado. Después, la mezcla es calentada (si es

necesario) hasta evaporar el solvente. Una vez que todo el solvente ha sido evaporado, la temperatura del vehículo es reducida a temperatura ambiente (si se requiere) con agitación continua. En este paso, el producto final se encuentra ya suspendido en el vehículo y puede utilizarse de esta manera o ser tratado para obtenerlo en forma de polvo. Los componentes utilizados como núcleos pueden ser solubles o insolubles en agua.(Chaudhari et al., 2012). Debe de analizarse el solvente residual en el producto co-procesado en base a las guías ICH correspondientes(Patel & Gohel, 2016) . Algunas de las ventajas que menciona Nadavadekar & Koliyote en 2014 son:

- El manejo de materias primas tanto de naturaleza hidrosoluble como liposoluble dentro de la formulación base
- Obtención de producto en diferentes presentaciones como suspensiones, polvos aislados o sustratos recubiertos
- Existe una gran variedad de polímeros para recubrimiento a utilizar

Las desventajas más grandes que destaca Tiwari & Verma en 2011 de este método son:

- El tipo de solvente y el volumen del mismo a utilizar
- La proporción de solvente removida de la formulación así como el contenido de solvente residual
- Efecto de adición de una solución amortiguadora o sales a la formulación lo cual puede afectar el tamaño de la microesfera o también el patrón de liberación de la sustancia activa hacia el exterior de esta estructura.

2.3.3. Cristalización

Es el proceso que promueve la formación de cristales sólidos por un proceso de precipitación a partir de una solución. Como tal, la cristalización es una

técnica química de separación sólido- líquido, en la cual ocurre una transferencia de masa de un soluto de la solución que lo contiene a una fase cristalina más pura. Para que una cristalización ocurra en una solución, debe estar sobresaturada. Esto significa que la solución debe contener más entidades de soluto ya sean moléculas o iones, disueltas que debería contener en un equilibrio (solución saturada). Para lograr este fenómeno podemos utilizar estos métodos aplicables en el ámbito industrial:

- a) Enfriamiento de la solución
- b) Adicionar un segundo solvente para reducir la solubilidad del soluto
- c) Reacción química
- d) Modificar el pH.

Algunas ventajas que marca Rojas, 2015 son que se le conoce a esta técnica como una de las más populares para síntesis y producción de fármacos, se pueden obtener diferentes hábitos cristalinos y polimorfos. Como desventajas indica a la nucleación y al crecimiento de cristales como principales fenómenos que afectan la cristalización e igualmente las trazas de solvente son críticas para la inocuidad del producto.

2.3.4. Extrusión por fusión

Este proceso se encarga de formar pequeños pellets a partir de una masa fundida la cual es extruida a través de una extrusora (Chaudhari et al., 2012). Existen dos tipos de extrusoras (Jani & Patel, 2015):

1. Extrusora de pistón, la cual opera con un desplazamiento del pistón de forma positiva capaz de generar altas presiones al oprimir la mezcla fundida hacia la matriz o boquilla.
2. Extrusora de tornillo, la cual es más ampliamente aceptada por la industria farmacéutica y consiste en girar un tornillo dentro de una caja en condiciones altas de temperatura.

A diferencia de la extrusora de pistón, la extrusora de tornillo provee mayor fuerza de cizalla y un mezclado más homogéneo. En la industria farmacéutica existen dos variantes de este aparato: la extrusora de un tornillo, donde sólo un tornillo gira dentro de la cámara y se utiliza para alimentar, fundir, volatilizar y bombear, y la extrusora de doble tornillo, donde como su nombre lo dice, utiliza dos tornillos dentro de la cámara caliente generando así un mezclado verdaderamente uniforme.

Algunas de las ventajas y desventajas que describe Rojas, 2015 son las siguientes:

Ventajas:

- No requiere solventes orgánicos
- El proceso es rápido y continuo por lo que reduce tiempos de producción
- Se pueden generar métodos reproducibles a partir de esta técnica
- Bajo riesgo de contaminación microbiana

Desventajas

- Requiere calor y no es recomendable para materiales termolábiles
- Los materiales deben de contar con buenas propiedades de flujo
- El personal que maneje esta técnica debe de tener un alto grado de conocimiento de la misma y gran capacitación

2.3.5. Granulación.

La granulación es el proceso por el cual se transforman partículas finas en gránulos. Los gránulos cuentan con un rango de tamaño entre 0.2 a 4 mm. Su tamaño dependerá del uso al cual estén destinados. La aglomeración de partículas mejora las propiedades de flujo, densidad aparente y

aparición física. En la industria farmacéutica existen 2 vertientes (Chaudhari et al., 2012):

- i) Granulación en seco
- ii) Granulación húmeda

Como ventajas y desventajas según Shanmugam, 2015 se muestran:

Ventajas

- Granulación en seco.- Se puede trabajar con sustancias activas termolábiles e hidrolábiles. Se puede cargar la formulación con dosis altas de sustancias activas. Alta estabilidad del producto
- Granulación húmeda.- Se obtienen menores tamaños de partícula así como una tendencia esférica en la forma de las partículas; se puede trabajar con fármacos poco solubles en agua.

Desventajas:

- Granulación en seco.- La friabilidad generalmente aumenta;
- Granulación húmeda.- se requiere temperatura en el proceso y es mucho más tardado lo que ocasiona un incremento de tiempos de producción, horas-hombre y costos; se incrementa el tamaño de partícula a una menor concentración de aglutinante

2.4. Nanopartículas Lipídicas Sólidas.

La historia de la aplicación de nanopartículas en la investigación farmacéutica comienza con nanopartículas poliméricas que son acarreadores nanométricos hechos de polímeros no biodegradables y biodegradables. Estos vehículos mostraron importantes funciones tales como la liberación de un fármaco en el sitio específico de acción al igual que la liberación controlada del mismo. A su vez, no mostraron problemas

de citotoxicidad y de complejo escalamiento industrial, como en su caso los polímeros (Puglia & Bonina, 2012).

Se cree que las nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) son los mejores soportes coloidales a base de lípidos, presentados después de la década de los noventa. Estos sistemas destacan entre las metodologías más conocidas para mejorar la biodisponibilidad oral de preparaciones farmacéuticas poco eficientes de naturaleza acuosa. Las NLS se clasifican en el alcance de tamaño submicrómico que va desde los 50 nm a los 1000 nm y se formulan a partir de una serie de lípidos fisiológicamente aceptados que, a temperatura ambiente se encuentran en estado sólido (Mahajan, Mahajan, & Darekar, 2015b).

A continuación, se muestra un esquema general de las nanopartículas lipídicas sólidas:

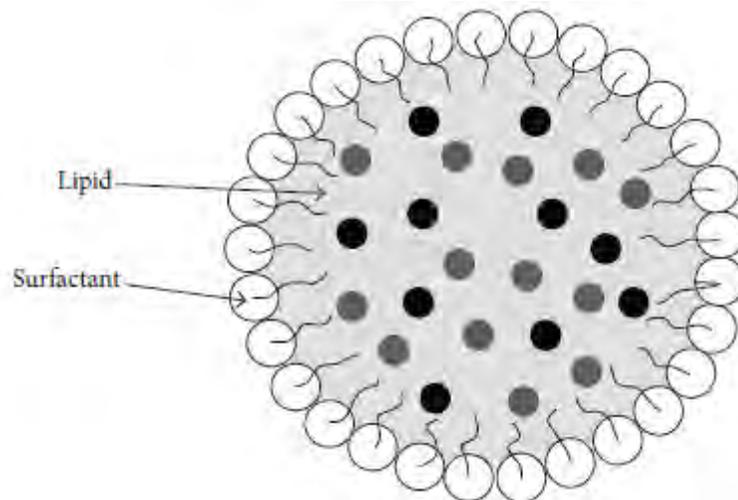


Figura 1. Esquema general de las nanopartículas lipídicas sólidas(Lohani, Verma, Joshi, Yadav, & Karki, 2014).

2.5. Ventajas y Desventajas de las Nanopartículas Lipídicas Sólidas

Las principales ventajas asociadas con las NLS en comparación con otros sistemas coloidales es que son de alta biocompatibilidad, buena estabilidad física, posibilidad de liberación controlada de sustancias farmacológicamente activas, fácil producción a gran escala y materias primas baratas (Puglia & Bonina, 2012), se evita el uso de solventes y se pueden formular como con fármacos lipofílicos como con hidrófilos (Mahajan et al., 2015b). A continuación, se muestra una lista con ventajas y desventajas específicas de las NLS:

Ventajas (Yadav et al., 2014):

1. Proveen de oportunidades biológicas las cuales se traducen en liberación de fármacos en el sitio específico de acción por su tamaño ideal y su estrecha DTP.
2. La reducción de efectos secundarios, por ejemplo: tromboflebitis asociada con una inyección intravenosa de diazepam o etomidato.
3. Escalamiento industrial sencillo y viable por técnicas de dispersión en caliente.
4. La liberación controlada de un principio activo puede llevarse a cabo por un periodo largo de tiempo.
5. Protege al principio activo incorporado previniendo así la degradación química y más aún si son lábiles al medio expuesto.
6. Posibilidad de esterilización por autoclave o irradiación gamma.
7. Se pueden liofilizar por *spray drying*.
8. No se producen metabolitos tóxicos.
9. Se evita el uso de disolventes, son relativamente baratas y estables

10. Mejor control de la cinética de liberación de los compuestos encapsulados.
11. Mejora la biodisponibilidad de los compuestos activos inmersos.
12. Se fabrican más fácil que las nanopartículas biopoliméricos.
13. Los métodos convencionales para la fabricación de emulsiones se pueden aplicar en la fabricación de nanopartículas.
14. La biocompatibilidad de las nanopartículas lipídicas sólidas es excelente y de igual forma mejoran la estabilidad de los productos farmacéuticos
15. La carga de principio activo puede ser alta, ningún solvente es necesario.
16. Una amplia versatilidad de aplicaciones
17. Se reduce el número de dosis requeridas para el principio activo.

Algunas ventajas que pueden convenir al ámbito cosmético según Lohani et al., (2014) pueden ser: los materiales con las que son formuladas disminuyen la toxicidad al estar en contacto con la piel; el tamaño de las NLS promueve el contacto con el estrato corneo de la piel incrementando así la penetración de los ingredientes activos a través de ella. Las NLS proveen propiedades oclusivas que resultan en una hidratación mayor en la piel; la formulación de perfumes con NLS permiten una liberación prolongada de la fragancia.

Desventajas (Yadav et al., 2014):

1. Limitada capacidad de carga del fármaco debido a la estructura cristalina del lípido sólido.
2. Ajuste del perfil de liberación del fármaco

3. Expulsión del fármaco durante su almacenamiento debido a la formación de un cristal perfecto.
4. Crecimiento de partículas; tendencia a la gelación.
5. Transiciones polimórficas inesperadas.
6. Se tiene una gran cantidad de agua en las dispersiones de NLS.

2.6. Composición de las Nanopartículas Lipídicas Sólidas.

Las nanopartículas lipídicas sólidas se componen de una forma general por 0.1 a 30% de lípido sólido disperso en un medio acuoso, estabilizado por un surfactante que va de un 0.5 a 5% (w/w).

El criterio para elegir los surfactantes se basa en la vía de administración asociada a la prevención de aglomeración de las nanopartículas. Por ejemplo, en la vía parenteral el uso de surfactantes es más limitado mientras que la vía tópica ofrece una gama más amplia de tensoactivos para su uso. En la tabla 3 se muestran los lípidos y surfactantes frecuentemente utilizados para llevar a cabo formulaciones de NLS.

Tabla 3. Lípidos y surfactantes comúnmente utilizados para fabricar nanopartículas lipídicas sólidas. (Puglia & Bonina, 2012)

LÍPIDOS	SURFACTANTES
Acilgliceroles	Fosfolípidos
Glicerol	Lecitina de soya
Monoestearatos	Lecitina de huevo
Behenato de glicerilo	Fosfatidilcolina
Glicerol	Óxido de etileno, óxido de propileno
Estearato palmitato	Copolímeros
Triacilglicerol	Poloxámero 182
Glicerol tricaprato	Poloxámero 188

Trimiristina	Poloxámero 407
Triestearato de glicerol	Poloxámero 908
Ceras	Polímero
Complejos cíclicos	Tyloxapol
Palmitato Cetilo	Sales Biliares
Ciclodextrinas	Colato de sodio
Para-acil-calix-arenos	Glicolato de sodio
Ácidos grasos:	Taurocolato de sodio
Ácido esteárico	Taurodeoxicolato de sodio
Ácido palmítico	Alcoholes
Ácido behénico	Etanol, butanol
Ácido decanóico	

2.7. Métodos de preparación de nanopartículas lipídicas sólidas.

Las técnicas de homogeneización por alto corte y ultrasonido son más baratas y rápidas a pesar de que presentan algunas desventajas como la contaminación por metal tras tiempos largos de proceso.

La homogeneización por alta presión representa el método más importante y conocido para producir NLS, seguido por la técnica de microemulsión y evaporación de solvente y difusión de solvente en emulsiones (Puglia & Bonina, 2012).

A continuación, se mencionan los métodos de preparación de NLS más utilizados, así como sus características principales y ventajas y desventajas

2.7.1. Homogeneización de alta presión

Es una técnica fiable y de gran alcance, que se utiliza para la producción de NLS. Esta funciona empujando con una presión que va de 100 a 2000 bar

un líquido a través de una abertura estrecha. De esta forma, el líquido se acelera a una velocidad alta en una distancia muy corta lo que promueve fuerzas de cavitación y cizalla derivando así en la formación de partículas del rango submicrónico. Este método se puede llevar a cabo siempre y cuando la formulación contenga entre un 5-10% de lípido, sin embargo, se han investigado formulaciones preparadas con esta técnica satisfactoriamente hasta con un 40% de lípido. A continuación se especifican las características de los dos tipos de homogeneización de alta presión (Mahajan et al., 2015b):

i) Homogeneización en caliente

Este tipo de homogeneización se lleva a cabo a una temperatura mayor al punto de fusión del lípido y por lo tanto se comporta como una homogeneización de una emulsión. Una emulsión previa del principio activo fusionado con el lípido y la fase acuosa con el emulsificante se obtiene con un aparato de mezclado de alta fuerza de cizalla. Una vez obtenida la pre-emulsión, se lleva a cabo la homogeneización de alta presión de la misma a una temperatura mayor al punto de fusión del lípido. La temperatura durante el proceso de homogeneización de alta presión es una condición crítica pues tanto va a regular el tamaño de partícula a través de la viscosidad (a menor viscosidad menor tamaño de partícula), como puede incrementar la degradación del principio activo acarreado. Otra condición crítica en el proceso es la presión a la cual se someterá la pre-emulsión, pues a mayor presión

se someta la mezcla habrá un incremento en el tamaño de partícula debido a una mayor energía cinética de las partículas.

ii) Homogeneización en frío

Ha sido desarrollado para superar los diversos problemas asociados con la homogeneización en caliente como la degradación del principio activo debido a las altas temperaturas manejadas, distribución del API en la fase acuosa al momento de la homogeneización, complejidad en la etapa de solidificación/cristalización de la nanoemulsión. En esta técnica, la mezcla lipídica fundida, que contiene el principio activo, se somete a bajas temperaturas dando origen así a las micropartículas las cuales se dispersan en una solución fría de surfactante formando una suspensión previa. A continuación, esta pre-suspensión se homogeneiza a presión a la temperatura ambiente o por debajo de esta, donde las fuerzas de gravitación son suficientes para promover la formación de las nanopartículas lipídicas sólidas.

Algunas de las ventajas y desventajas de esta técnica se mencionan a continuación

Ventajas(Juttulapa, Piriya Prasarath, Takeuchi, & Sriamornsak, 2017)

- a) Esta técnica permite reducir el tamaño de partícula menor a $1\mu\text{m}$
- b) Mejora la estabilidad durante la vida de anaquel reduciendo el fenómeno de cremación
- c) Se considera una técnica de bajo costo, simple y rápida
- d) Altamente reproducible

Desventajas(Juttulapa et al., 2017)

- a) Las mismas condiciones de proceso como altas temperatura, presiones y fuerza de cizalla pueden provocar una alteración en la composición de algunas sustancias activas como proteínas y compuestos termolábiles.
- b) Uso excesivo de energía durante el proceso
- c) Generación de espuma durante el proceso de fabricación

2.7.2 Ultrasonicación /Homogeneización de Alto Corte

Para obtener un menor tamaño de partícula se utiliza una combinación de ambas técnicas: ultrasonido y homogeneización de alta velocidad (Mahajan et al., 2015b). Ambas son técnicas de dispersión y se pueden obtener dispersando el lípido fundido en la fase acuosa y posteriormente estabilizando el sistema con surfactantes. Este método consiste en calentar el lípido 5 a 10 °C arriba de su punto de fusión. El lípido fundido se dispersa en la fase acuosa con el surfactante a la misma temperatura pasando a través de agitación de alta velocidad para formar la emulsión. Seguido a esto, se aplica sonicación para reducir el tamaño de partícula en la emulsión. Al terminar, se enfría la emulsión debajo del punto de cristalización del lípido para formar una dispersión de NLS(Shah, Eldridge, Palombo, & Harding, 2015)

Ventajas:

- a) El empleo de solventes orgánicos se puede evitar.
- b) El uso de grandes cantidades de surfactantes se puede reducir.
- c) Es una técnica simple con costo de producción bajo.

Desventajas:

- a) Inestabilidad estructural tal como el crecimiento del tamaño de partícula durante el almacenamiento.
- b) La contaminación potencial con metal.
- c) Polidispersión alta.
- d) Inapropiado para altas concentraciones de lípidos

2.7.3. Método de emulsificación por difusión de solvente

El método de difusión por solvente se introdujo primeramente para producción de nanopartículas. El método fue desarrollado y patentado por Quintanar Gerrero (1996). En 2002 se introdujo una técnica de difusión de solvente novedosa para la preparación de NLS (Shah et al., 2015).

Esta técnica envuelve 3 pasos de preparación: preparación de la fase orgánica donde el material lipofílico es primeramente disuelto en un volumen apropiado de solvente orgánico, preemulsificación: es este paso la fase orgánica que contiene al lípido se dispersa en un volumen apropiado de solución acuosa utilizando un homogeneizador de alta velocidad para formar una preemulsión, y por último el paso 3 que es la nanoemulsificación donde la preemulsión se somete a una homogeneización inmediata de alta presión a una presión de operación necesaria para obtener una nanodispersión. Dicha nanodispersión se mantiene en agitación para evaporar el solvente. Tras la evaporación del solvente, una nanodispersión se forma por precipitación del material lipídico en el medio acuoso. Enseguida, la nanodispersión se filtra a través de un filtro de vidrio sinterizado para remover el lípido (Ganesan & Narayanasamy, 2017).

Con este método se producen nanopartículas con un diámetro promedio de 30-100 nm (Mahajan et al., 2015b).

A continuación, se mencionan algunas ventajas y desventajas del método en cuestión:

Ventajas(Ganesan & Narayanasamy, 2017):

- a) Calor innecesario durante la producción
- b) Alta eficiencia en el encapsulado
- c) Monodispersas
- d) Fácilmente escalables
- e) Los activos se pueden disolver en solventes parcialmente miscibles como el alcohol bencílico y el tetrahidrofurano

Desventajas(Ganesan & Narayanasamy, 2017):

- a) Hay riesgo de que ocurran problemas toxicológicos debido al solvente residual
- b) Aplicable para sistemas con bajo contenido lipídico.
- c) El grado de dispersión es bajo
- d) La emulsión fácilmente puede presentar inestabilidad
- e) Hay un paso extra que implica la remoción del solvente

2.7.4. Técnica de Inyección o Desplazamiento de Solvente

El método de inyección de solvente, que principalmente se utilizaba en la preparación de liposomas, consiste en la precipitación del lípido tras ser solubilizado en un solvente medianamente polar miscible en agua o en una mezcla de agua y solvente mientras el activo se disuelve en la fase orgánica, esto a través de difusión de solvente o evaporación de solvente. Este método involucra la inyección de solventes orgánicos en soluciones acuosas y subsecuentemente la evaporación del solvente para ser removido. Algunos ejemplos de solventes utilizados en esta técnica son: acetona, etanol, acetato de etilo, metanol e isopropanol, los cuales tienen puntos de fusión bajos y no pueden ser removidos por liofilización. Por esta razón, los

solventes orgánicos no se remueven completamente y los residuos son un problema(Wang et al., 2010).

Algunas de las ventajas y desventajas de este método se mencionan a continuación:

Ventajas(Abd-Allah, Dawaba, Samy, & Nutan, 2014):

- a) Es eficiente, versátil y de fácil implementación.
- b) La homogeneización de alto corte no es necesaria, así como cualquier equipo técnicamente sofisticado.
- c) Se utilizan solventes farmacéuticamente aceptados.

Desventajas(Abd-Allah et al., 2014):

- a) Remoción de solventes orgánicos complicada utilizando secado en frío o evaporación con presión reducida, procesos que incrementan el costo del producto por mucho.
- b) Sistemas de bajo contenido lipídico.

2.7.5. Técnica de Coacervación.

El procedimiento para llevar a cabo esta técnica consiste en preparar una solución micelar con la sal sódica del ácido graso en presencia del un estabilizante polimérico adecuado. Cuando su pH baja por acidificación, el ácido graso precipita debido al intercambio de protones entre la solución ácida y el jabón formado. Esta técnica nos permite cargar una sustancia activa lipofílica por disolución en la solución micelar antes de la acidificación del medio y de igual forma puede ser aplicada exitosamente con pares iónicos hidrofóbicos de las sustancias hidrofílicas.(Gallarate, Battaglia, Peira, & Trotta, 2011). Ejemplo de matrices lipídicas utilizados en

esta técnica son: ácido mirístico, almítico, esteárico y behénico(Chirio et al., 2011).

Al utilizar el método de coacervación para la fabricación de NLS se pueden evitar ciertas desventajas encontradas en otras técnicas como la necesidad de contar con equipos sofisticados para su fabricación (como homogeneizadores a alta presión), la toxicidad que se puede desarrollar en la mayoría de los métodos dependientes de solventes y el uso de altas temperaturas para fundir la matriz lipídica(Chirio et al., 2011). Igualmente, se obtiene una distribución de tamaño de partícula uniforme.

La mayor desventaja de este método es que está limitado ante activos sensibles al pH.

2.7.6. Inversión de Fases por Temperatura

El método de inversión de fases por temperatura (PIT por sus siglas en inglés) se basa en la transformación de una emulsión o/w a una w/o inducida por temperatura. La temperatura donde ocurre la inversión de fases se le conoce como PIT. El enfriamiento rápido de una emulsión preparada al punto PIT produce una emulsión estable.

Este método se basa en los cambios de las propiedades de los surfactantes no iónicos cuando se someten a un cambio de temperatura, como su geometría molecular, empaquetamiento y la partición aceite-agua. A temperaturas relativamente bajas ($T \ll \text{PIT}$), los grupos en la cabeza de las moléculas de surfactantes no iónicos son altamente hidratadas, y de igual forma el área ocupada por el grupo en la cabeza es mayor que el de la cola que favorece la formación de emulsiones O/W. A temperaturas intermedias ($T \approx \text{PIT}$), los grupos en la cabeza se deshidratan parcialmente por lo que las áreas de los grupos de la cabeza y cola son aproximadamente similares, lo cual favorece la formación de una microemulsión laminar o

bicontinua. A temperaturas relativamente altas ($T \gg PIT$), los grupos de cabeza del surfactant se deshidratan demasiado al punto que su área efectiva es menor a los grupos de la cola de la molécula ($p > 1$), lo que favorece la formación de emulsiones W/O (Gao & McClements, 2016).

Algunas ventajas y desventajas que menciona Shah et al., 2015 son:

Ventajas:

- a) Se puede evitar el uso de grandes cantidades de surfactante
- b) Combina ventajas estructurales de las nanocápsulas poliméricas y liposomas; imparte estabilidad al sistema
- c) Técnica libre de solvente
- d) Periodos cortos de calentamiento impiden la degradación del activo por lo que es apta para compuestos termolábiles

Desventajas:

- a) Se forman agregados de partícula
- b) Los excipientes influyen el comportamiento de inversión de fases
- c) Inestabilidad en la emulsión

2.7.7. Extracción de Emulsiones con Fluidos Supercríticos

La técnica de extracción de emulsiones por fluidos supercríticos o SFEE por sus siglas en inglés (Supercritical Fluid Extraction of Emulsions), se basa en un principio simple en el cual nanosuspensiones lipídicas son producidas por extracción del solvente orgánico de una emulsión o/w mediante un fluido supercrítico. La interacción entre el fluido supercrítico, el cual comúnmente es CO_2 , y el lípido durante la extracción puede llevar a generar plastificación

(disminución de la temperatura de transición vítrea) o reducción del punto de fusión, y así proveer de diferentes opciones para generar partículas sólidas con diferentes estructuras y propiedades fisicoquímicas.(Chattopadhyay et al., 2007)

La solución orgánica se prepara al solubilizar el material lipídico en el solvente orgánico (como cloroformo) con la adición de un surfactante adecuado. La solución orgánica se dispersa en una solución acuosa (que contiene un co-surfactante) y la mezcla es sometida sucesivamente a través de un homogeneizador de alta presión para formar una emulsión o/w. Dicha emulsión se introduce en la columna de extracción con un flujo constante y el fluido supercrítico (mantenido a temperatura y presión constante) se introduce a contracorriente a un flujo constante. Las dispersiones de nanopartículas lipídicas se forman por continuas extracciones con solvente de las emulsiones o/w(Shah et al., 2015).

Algunas de las ventajas y desventajas que presenta esta técnica son:

Ventajas:

- a) Proceso de extracción continuo y fácilmente escalable
- b) Tiempo de proceso requerido para la precipitación de partículas es reducido por lo que promueve un proceso mejor controlado y conciso
- c) Se obtienen tamaños de partícula uniformes
- d) Remover impurezas de bajo peso molecular es fácil con fluidos supercríticos
- e) Forman dispersiones de nanopartículas lipídicas termodinámicamente estables al causar plastificación de estructuras lipídicas
- f) Adecuado para materiales termolábiles

Desventajas:

- a) Uso de solventes orgánicos

b) Se necesita equipo sofisticado

2.7.8. Técnica de Microemulsión

El principio que rige a esta técnica se basa en añadir una microemulsión o/w en una gran cantidad de agua fría lo cual genera precipitación de la fase lípida formando finas partículas denominadas NLS. De igual manera, esta técnica es fácilmente procesada a nivel laboratorio puesto que el producto intermedio principal para la preparación de las NLS, la microemulsión, se forma de manera espontánea (Boonme, Souto, Wuttisantikul, Jongjit, & Pichayakorn, 2013).

Las microemulsiones se caracterizan por ser traslúcidas, de baja viscosidad y principalmente dispersiones de aceite en agua termodinámicamente estables estabilizadas por una película interfacial de surfactante, comúnmente en combinación con un co-surfactante. Un surfactante reduce la tensión interfacial entre la fase oleosa y la fase acuosa para reducir la energía libre del sistema mientras que un co-surfactante intensifica la flexibilidad de la película interfacial al penetrar en la interface. Las microemulsiones se forman de manera espontánea cuando las proporciones de los componentes son las adecuadas, por ejemplo cuando un aceite o un lípido fundido, agua, un surfactante y un co-surfactante se mezclan. No se requiere una técnica en específico o añadir energía al sistema. Aunque la preparación de NLS con la técnica de microemulsión es un método sencillo, su aplicación al procesar diferentes composiciones de lípidos debe ser previamente investigada para obtener las proporciones óptimas para la formulación. (Boonme et al., 2013)

La mayor ventaja de esta técnica es que se reduce el uso de energía mecánica durante el proceso considerablemente. Sin embargo, las

desventajas ahondan en que las formulaciones utilizadas deben de ser especializadas para esta técnica. Igualmente, los precipitados obtenidos suelen ser inestables, así como los rendimientos suelen ser bajos.

2.7.9. Método de Secado por Aspersión

La formación de partícula a través del secado por aspersión promueve la formación de fases sólidas en una gota evaporándose, que depende de variables como el rango de evaporación de solvente, temperaturas de proceso de los aerosoles, solubilidad del soluto, peso molecular, rango crítico de sobresaturación, coeficiente de actividad del soluto y la concentración inicial del soluto (Sapra, Mayya, & Venkataraman, 2017).

El Proceso consiste en 4 pasos (Sosnik & Seremeta, 2015):

1. Atomización del líquido aspersor
2. Contacto del aerosol con el aire
3. Secado del aerosol
4. Separación del producto seco del gas de secado

Las ventajas que menciona Daro et al., 2017 acerca del uso de esta técnica son las siguientes:

- a) Técnica rápida y de bajo costo
- b) Se clasifica dentro de las técnicas de química verde
- c) Fácilmente escalable
- a) Se obtienen altos rendimientos
- b) Versatilidad

Desventajas según Mahajan et al., 2015:

- a) Se deben de considerar lípidos con punto de fusión mayor o igual de 70°C dentro de la formulación o un control de temperatura riguroso

2.7.10. Método de doble emulsión

En este método, una solución acuosa que contiene al principio activo se emulsifica en una mezcla de lípido fundido para formar una emulsión W/O primaria estabilizada con los excipientes adecuados. Esta emulsión primaria se dispersa en una solución acuosa de surfactante hidrofílico para formar una doble emulsión W/O/W. Enseguida, la doble emulsión es agitada y separada mediante filtración. Relativamente, se obtienen partículas grandes con esta técnica, pero a pesar de la incorporación de moléculas hidrofílicas, esta ofrece la posibilidad de modificar la superficie, por ejemplo mediante polietilenglicoles (Ganesan & Narayanasamy, 2017).

Ventajas (Ganesan & Narayanasamy, 2017):

- a) La técnica de doble emulsión es adecuada para ingredientes activos hidrofílicos y péptidos
- b) Equipo sofisticado no requerido
- c) Uso de poca energía

Desventajas (Shah et al., 2015):

- a) Se trabaja con sistemas con contenido lipídico bajo únicamente

2.7.11. Evaporación de Solvente

La evaporación de solvente es una técnica bien establecida que consiste en disolver en un solvente orgánico no miscible en agua (como por ejemplo ciclohexano, cloroformo o acetato de etilo) el material lipídico. Esta mezcla será emulsificada en la fase acuosa la cual contiene el surfactante o la mezcla de ellos. Dicha emulsión es homogenizada por sistemas rotor-estator o por alta presión. Tras la evaporación del solvente (comúnmente

evaporado a presión reducida), se obtiene una dispersión de NLS debido a la precipitación del lípido en el medio acuoso. (Mehnert & Mäder, 2012)

Algunas de las ventajas y desventajas que Mehnert & Mäder, 2012 y Shah et al., 2015 señalan para esta técnica son:

Ventajas:

- a) No se requiere equipo sofisticado para su producción.
- b) Recomendado para activos termolábiles ya que la formulación no se somete a estrés térmico.
- c) Simple de escalar
- d) Se puede obtener tamaños de partícula de hasta de 25nm
- e) Reproducible

Desventajas:

- a) Riesgos toxicológicos por uso de solventes
- b) Se promueve el agregado de partículas en ausencia de una rápida evaporación de solvente
- c) Es viable en sistemas con contenido lipídico bajo

2.7.12. Método de contactor de membrana.

Este método consiste en forzar la fase lípida del sistema, a una temperatura mayor al punto de fusión del lípido, a pasar a través de los poros de una membrana formando así pequeñas gotas. La fase acuosa, que contiene al surfactante, circula dentro del módulo cilíndrico de la membrana, por lo que las gotas de lípido son conducidas hacia esta fase. La fase acuosa se mantiene a la temperatura de fusión del lípido. Las NLS se forman al enfriar

la preparación a temperatura ambiente (Mahajan, Mahajan, & Darekar, 2015a).

Ventajas (Ganesan & Narayanasamy, 2017):

- a) Se puede controlar el tamaño de partícula escogiendo el tamaño de poro de membrana
- b) Simple de escalar
- c) Bajo enfriamiento a temperatura ambiente, las pequeñas gotas que pasan a través de la membrana recristalizan formando nanopartículas.

Desventajas (Ganesan & Narayanasamy, 2017):

- a) Obstrucción de los poros de la membrana; remplazo y limpieza frecuente

En la Tabla 4 se observa algunos parámetros de proceso para algunos de los métodos de fabricación de nanopartículas anteriormente descritos como tamaño de partícula obtenida, uso o no de solvente, instrumentación requerida, y condiciones de temperatura de trabajo y de operación críticas para cada método:

Tabla 4. Métodos de fabricación de nanopartículas lipídicas sólidas (Mahajan et al., 2015b).

Técnica	Tamaño de partícula (nm)	Solvente utilizado	Instrumentación	Temperatura de Trabajo	Condiciones de Operación
Homogeneización de alta presión	50 – 1000nm	-	Homogenizador de alta presión	5 – 10 °C sobre el p.f. del lípido	Fuerzas de cavitación
Homogeneización de alto corte	50 – 1000nm	-	Homogeizador de alto corte	5 – 10 °C sobre el p.f. del lípido	-
Homogeneización con ultrasonido	50 – 1000nm	-	Aparato de ultrasonido	5 – 10 °C sobre el p.f. del lípido	Tratamiento de ultrasonido

PIT	30 – 100nm	-	-	90 °C	-
Dilución de Microemulsión	50 – 800 nm	-	-	5 – 10 °C sobre el p.f. del lípido	-
Coacervación	200 – 1000 nm	-	-	40- 75°C de acuerdo a la matriz lipídica	Cambios de pH
Inyección de solvente	100 – 500 nm	Etanol, acetona, isopropanol	-	25°C	-
Evaporación de solvente en emulsiones	30 – 500 nm	Solventes clorados	Alto corte/ homogeneizador de presión	25°C	-
Método emulsificación-difusión de solvente	100 – 2000nm	Solventes parcialmente miscibles en agua	Alto corte/ homogeneizador de presión	40 – 50°C	-
Método de contactor de membrana	100 – 200nm	-	Contactador de membrana	5 – 10°C sobre el p.f. del lípido	-
Spray-drying	0.3 - 10µm	Etanol	Spray- drier	70°C	-

2.8. Nanopartículas Lipídicas Sólidas en Cosméticos

Basados en la FDA, los cosméticos son “artículos destinados a ser aplicados en el cuerpo humano o cualquier otra parte para limpiar, embellecer, promover el atractivo, o alterar la apariencia”.

El mercado global para uso de nanotecnología en cosméticos se proyectó en 2012 a alcanzar una meta de \$155.8 millones de dólares. Este extenso uso de materiales de escala nanométrica en cosméticos se debe a las propiedades que se obtienen al utilizar nanopartículas y que no se muestran utilizando materiales a escala normal. Estas incluyen color, transparencia, solubilidad y reactividad química las cuales hacen a dichos materiales atractivos a la vista de la industria del cuidado personal y cosméticos. (Raj, Jose, Sumod, & Sabitha, 2012)

Existen mínimas diferencias entre la aplicación de las NLS en los productos farmacéuticos de liberación dérmica y en el campo de los cosméticos, estas diferencias se reducen principalmente a los aspectos tecnológicos de su fabricación. A pesar de esta similitud, el tiempo de producción y de

introducción al mercado de un producto cosmético es mucho más corto en comparación con el de un producto farmacéutico dérmico debido a una menor cantidad de requerimientos regulatorios (Puglia & Bonina, 2012).

Como se ha explicado en párrafos anteriores, las NLS son gotas de materiales oleosos estabilizados por surfactantes, que a temperatura ambiente se presentan sólidas (Raj et al., 2012) Una de las características más importantes de nanopartículas lipídicas es la capacidad de mejorar la estabilidad química de ingredientes activos que son sensibles a la luz, la oxidación e hidrólisis. Algunos ejemplos reportados en la literatura son la vitamina E, palmitato de ascorbilo, retinol y retinoides, caroteno, ácido lipoico, luteína y algunos filtros solares solares. Esta característica se debe a la matriz lipídica sólida de nanopartículas lipídicas; por lo tanto, la elección del lípido juega un papel crítico porque los compuestos activos deben ser solubilizados y o retenidos dentro de la matriz lipídica durante el almacenamiento.

El efecto de oclusión es una característica importante de las NLS. La oclusión es responsable de una reducción de la pérdida de agua de la piel y por consiguiente aumenta la hidratación de la piel. Generalmente, se observa un aumento de este efecto al disminuir el tamaño de partícula, que provoca una alta adhesividad y una rápida formación de película sobre la piel. En general, este fenómeno de oclusión incrementa la hidratación del estrato córneo y consecuentemente tiene un efecto sobre la absorción percutánea de los ingredientes activos contenidos en la formulación cosmética. Existe evidencia científica que reporta evidencias acerca de la capacidad de las nanopartículas para controlar el grado de penetración de los activos en la piel limitando la indeseable absorción sistemática al sistema circulatorio (Puglia & Bonina, 2012). En la tabla 5 se observa una lista de lípidos (ceras y aceites) utilizados en formulaciones tópicas con NLS:

Tabla 5. Ingredientes principales utilizados en la preparación de nanopartículas lipídicas sólidas para aplicaciones tópicas (Puglia & Bonina, 2012).

Lípidos		Surfactantes
Ceras	Aceites	
Cera de Abjeas	Triglicérido caprílico/cáprico (Miglyol® 812)	Poloxámero 188 (Lutrol® F68, Pluronic® F68)
Cera de Carnauba		
Alcohol Cetílico (Lorol® C16)		Polisorbato 80 (Tween® 80)
Cetilo palmitato (Precifac® ATO 5, Cutina® CP)		
Behenato de Glicerilo (Compritol® 888 ATO)	Aceite de castor	Polisorbato 20 (Tween® 20)
Cocoato de Glicerilo / Aceite de coco hidrogenado, Cetareth-25 (Softisan® 601)		
Monoestearato de Glicerilo (Imwitor® 900, Geleol®)		Tyloxapol
Palmitoestearato de Glicerilo (Precirol® ATO 5)		
Trimiristina (Dynasan® 114)	Escualeno	Diestearato de poliglicerilo-3 metil- glucosa (TEGO®)
Tripalmitin (Dynasan® 116)		
Triestearina (Dynasan® 118)		Colato de Sodio
Grasa Sólida (Witepsol® E 85, Suppocire® NA 150)		
Glicéridos de coco hidrogenados (Softisan® 154)	Ácido oleico	Fosfatidilcolina (Epikuron® 200, Phospholipon®, 80/H)
Cera de Abeja PEG-8 (Apifil®)		
Ácido esteárico		Lecitina de Soya (Lipoid® S75)
Alcohol estearílico		

El perfil de liberación de los ingredientes activos está influenciado por diferentes variables como lo es el tipo de lípido (sólido o aceite) utilizado para formular el vehículo, concentración del surfactante (o surfactantes), solubilidad y concentración del surfactante (o surfactantes), solubilidad y concentración del activo en la matriz lipídica y el método de producción de nanopartículas. La liberación prolongada de los activos con limitada penetración a través de la piel es particularmente requerida por el mercado cosmético. Los bloqueadores UV, perfumes y repelentes son ejemplos típicos de productos de los cuales se requiere una liberación prolongada.

En la tabla 6 se mencionan algunos ejemplos de productos cosméticos actuales que son formulados con nanopartículas lipídicas dentro de los cuales destacan los productos de Lancray International ya que cuenta con una amplia gama de cremas elaboradas con estas características.

Tabla 6. Ejemplos de productos cosméticos elaborados en base a nanopartículas lipídicas comercialmente disponibles (Dragicevic & Maibach, 2016).

Nombre del Producto	Principales ingredientes Activos	Productor
Cutanova Cream Nano Repair Q10	Q10, polipéptido, extracto de jamaica, extracto de jengibre	Dr. Rimpler GmbHWedemark – Alemania
Intensive Serum NanoRepair Q10	Q 10, polipéptido, extracto de Acmella oleracea	
Cutanova Cream NanoVital Q10	Q 10, TiO ₂ , polipeptido, ácido ursólico, ácido oleanólico, extracto de semilla de girasol	
SURMER Crème Légère Nano-Protection	Aceite de nuez de kukui, Monoï Tiare Tahiti®, leche de coco, añil silvestre, pseudopéptido, extracto de noni	Lancray International S. A. Paris (Francia)
SURMER Crème Légère Nano-Restructurante	Aceite de nuez de kukui, Monoï Tiare Tahiti®, leche de coco, añil silvestre, pseudopéptido, Tamanol®	
SURMER Crème Légère Nano-Vitalisant	Aceite de nuez de kukui, Monoï Tiare Tahiti®, leche de coco, añil silvestre, pseudopéptido	
SURMER Masque Crème Nano-Hydrant	Aceite de nuez de kukui, Monoï Tiare Tahiti®, leche de coco, añil silvestre, pseudopéptido, Tamanol®	
SURMER Crème Contour Des Yeux Nano-Remodelante	Aceite de nuez de kukui, pseudopéptido, proteína de trigo hidrolizada, aceite de semilla de Ximenia americana, Tamanol®	

NanoLipid Restore CLR	Aceite de semilla de grosella negra que contiene ácidos grasos insaturados ω-6 y ω-3	Chemisches Laboratorium Dr. Kurt Richter, (CLR) Berlin (Alemania)
NanoLipid Q10 CLR	Coenzima Q10 y aceite de semilla de grosella negra	
NanoLipid Basic CLR	Triglicéridos cáprico caprílico	
NanoLipid Repair CLR	Aceite de semilla de grosella negra, aceite de manuka	
IOPE SuperVital	Coenzima Q 10, ácidos grasos insaturado ω -6 y ω -3	Amore Pacific Corp. (Corea del Sur)
Crema		
Serum		
Crema de ojos		
Extra suavizante humectante		
Extra emulsión humectante		
Regenerationscreme Intensiv	Aceite de Macadamia ternifolia, aceite de aguacate, urea, aceite de semilla de grosella negra	Scholl, Mannheim, Alemania
Swiss Cellular White Illuminating Eye Essence	Glicoproteínas, Panax, extracto de raíz de ginseng, Extracto de Equisetum arvense, extracto de hoja de Camelia sinesis, extracto de viola tricolor	Laboratorios La Prairie SA Zurich, Suiza
Swiss Cellular White Intensive Ampoules		
Olivenöl Anti Falten Pflegekonzentrat	Aceite de Olea europea, pantenol, Acacia Senegal, acetate de tocoferilo.	Dr. Theiss Natuwaren GmbH, Homburg (Alemania)
Olivenöl Augenpflegebalsam	Aceite de Olea europea, aceite de Prunus amygdalus dulcis, proteína hidrolizada de leche, acetato de tocoferilo, extracto de raíz de Rhodiola rosea, cafeína	

2.9. Piel

La porción más superficial más delgada, está por tejido epitelial y se denomina epidermis. Alrededor del 90% de las células epidérmicas son queratinocitos, que están distribuidos en 4 o 5 capas y producen la proteína queratina. La parte profunda y más gruesa de tejido conectivo es la dermis. La epidermis es avascular, mientras que la dermis está vascularizada. Debajo de la dermis está el tejido subcutáneo, que no forma parte de la piel. Esta capa también se denomina hipodermis la cual almacena grasa y contiene vasos sanguíneos de gran tamaño que irrigan la piel (Tortora & Derrickson, 2015).

2.9.1 Generalidades de la piel relevantes en el ámbito de las nanopartículas.

Para superar las dificultades de la farmacoterapia a nivel de piel, existe una necesidad para desarrollar sistemas de liberación selectivos que mejoren la penetración de la fracción bioactiva en este órgano. Esto puede ayudar a localizar la sustancia activa en el punto de administración al servir como reservorio local y para reducir la dosis efectiva, frecuencia de dosificación, así como los efectos adversos asociados con la terapia tópica convencional. El estrato córneo es la principal barrera en la absorción percutánea de las sustancias activas administradas vía tópica. El reducido tamaño así como la DTP relativamente estrecha de las NLS permite la liberación específica en el sitio de acción y a la par intensificar la concentración de estos agentes en la piel (Butani, Yewale, & Misra, 2016).

La habilidad de las nanopartículas para penetrar o no la piel es uno de los factores más importantes para el éxito de revigorizar dicho órgano con productos cosméticos que las contengan. La organización del estrato córneo es clave para la penetración de las nanopartículas. El estrato córneo humano está hecho de capas alternadas de corneocitos ricos en proteínas y lípido intracelulares. Nanopartículas de tamaño cercano a 25nm pueden penetrar de 3 a 5 capas del estrato córneo, mientras que nanopartículas con un tamaño de partícula menor a 13nm a través de capas más profundas. (Draelos, 2011). La piel dañada o herida es una ruta directa para la penetración de partículas hasta de un tamaño de 7000nm (Raj et al., 2012)

2.10. Propiedades fisicoquímicas del Compritol® 888

El Compritol® 888 ATO (dibehenato de glicerilo según la Farmacopea Europea) es una mezcla de mono- (12 – 18% w/w), di- (45 – 54% w/w) y tri- (28 – 32% w/w) behenato de glicerol. Tiene un punto de fusión en un rango de 69 – 74°C y tiene un balance hidrofílico – lipofílico (HLB) de 2. Este material se prepara mediante la esterificación de glicerina por ácido behénico (el cual es un ácido graso de 22 carbonos) sin el uso de catalizadores. Las materias primas con las que se fabrica son de origen vegetal debido a su abundancia, variedad y mejores perfiles de seguridad. Comparado con los ésteres de glicerina como el ácido palmítico o el ácido esteárico, el Compritol® 888 ATO posee una mayor hidrofobicidad debido a su larga cadena hidrocarbonada del ácido behénico. Este lípido se muestra en 3 diferentes presentaciones (Aburahma & Badr-eldin, 2014):

- b) polvo blanco
- c) pellets semisólidos
- d) hojuelas casi blancas

Cuando el Compritol® 888 ATO se comprime forma una estructura de red insoluble, y por esto es funcional en las formulaciones farmacéuticas de liberación controlada pues al momento de la disolución, el líquido gradualmente penetra liberando su contenido mediante poros y canales. (Roberts, Vellucci, Mostafa, Miolane, & Marchaud, 2012)

Se utiliza igualmente como lubricante para tabletas por el método de compresión directa. De igual forma, es adecuado para técnicas de procesamiento por fusión para llenado de cápsulas, tableteado, sachets y suspensiones (GATTEFOSSÉ, 2010)

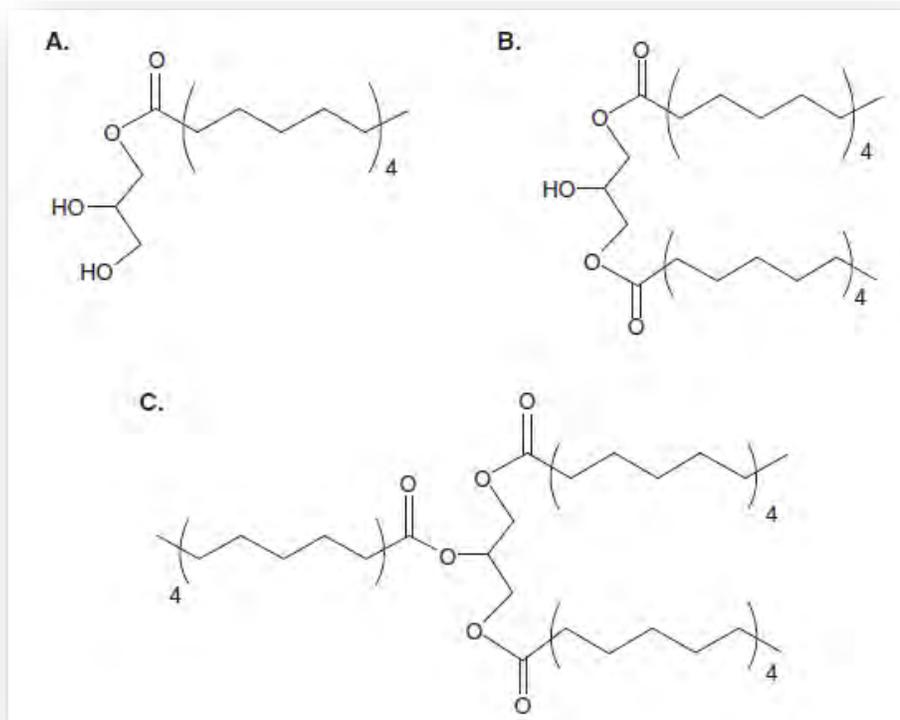


Figura 2. Representación esquemática de la estructura de monobehenato (A), dibehenato (B) y tribehenato (C) de glicerol (Aburahma & Badr-eldin, 2014).

2.11. Propiedades fisicoquímicas de los poloxámeros

Los poloxámeros son copolímeros en bloque de polioxietileno y polioxipropileno. Entran en la categoría de surfactantes y usualmente están caracterizados en base a la proporción de las unidades de óxido de etileno y óxido de propileno y a su peso molecular (Tabla 7). El uso de combinaciones entre diferentes tipos de poloxámeros produce efectos sinérgicos incrementando la estabilidad del producto terminado debido a que se generan micelas diferentes y variadas. Generalmente, los poloxámeros son químicamente inertes y por esta razón se mantienen estables

ante la adición de otros excipientes (Anurova, Bakhrushina, & Demina, 2015).

Tabla 7. Composición de diferentes tipos de poloxámeros (Anurova et al., 2015).

Tipo de Poloxámero	Composición (componentes de óxido de polietileno/ componentes de óxido de etileno)
P-124	21/14
P-188	30/120
P- 237	39/156
P-338	56/224
P-408	57/196

Su estructura molecular se compone de dos cadenas hidrofílicas POE unidas por una fracción central de POP. Consecuente a su estructura, los poloxámeros juegan una actividad superficial única: la micelización. La forma de las micelas puede variar según la longitud de los bloques, la concentración de los mismos y de la temperatura. La concentración micelar crítica (CMC) está fuertemente relacionada con la temperatura del sistema ya que hay grandes cambios con rangos de temperatura pequeños. Los principales cambios ocurren entre los 20 y los 50 °C (Torcello-Gómez et al., 2014).

Un incremento en la longitud de los bloques hidrofóbicos de POP, eleva por consiguiente la hidrofobicidad de la red de la molécula del poloxámero y favorece la segregación de las cadenas POP en el núcleo de la micela, provocando un decremento de la CMC. De manera opuesta, un incremento en la longitud de los bloques POE eleva la probabilidad de contacto de las unidades POP con las unidades POE en el núcleo de la micela. Esto genera un decremento de la hidrofobicidad del núcleo y resulta en una desestabilización de la micela incrementando la CMC. Finalmente, el número de micelas agregadas depende del tamaño de los bloques de

óxido de propileno y del balance POE/POP que permanece como 30–70 para muchos productos comerciales disponibles (Torcello-Gómez et al., 2014).

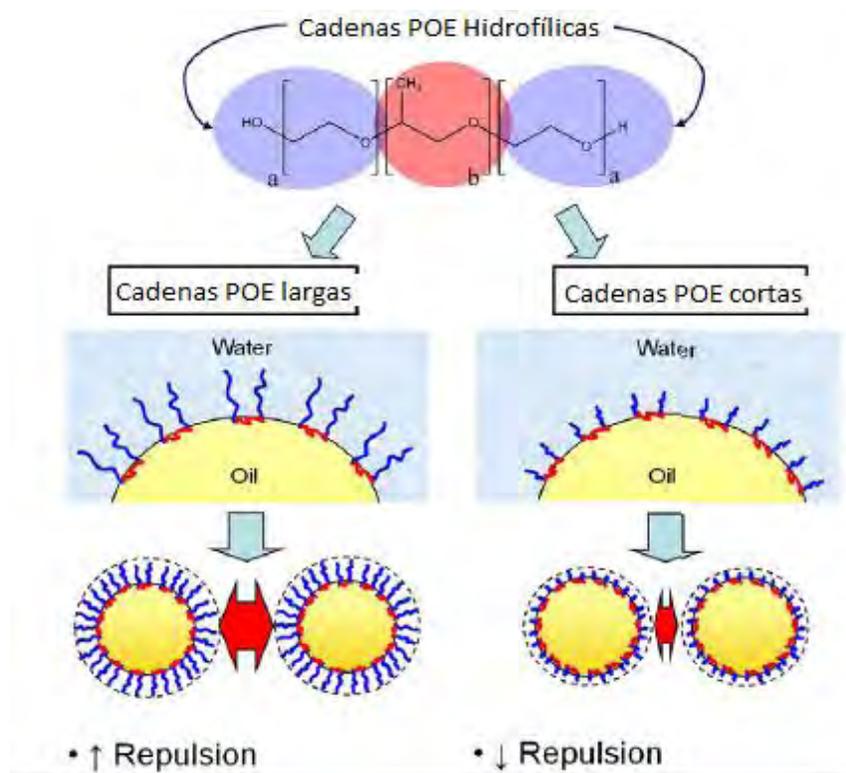


Figura 3. Esquema que representa la interacción de la estructura de los poloxámeros en las propiedades interfaciales y macroscópicas de los sistemas de nanopartículas.(Torcello-Gómez et al., 2014).

Desde que los poloxámeros se encuentran de manera amplia en la literatura bajo sus nombres comerciales – Pluronic/Lutrol/Kolliphor (BASF), Synperonic (Croda), Antarox (Rhodia), etc. –, surgió una nomenclatura específica para estos que relaciona el nombre con su composición (Torcello-Gómez et al., 2014):

- i) Para el término genérico, después de la palabra "poloxámero" se agrega una letra "P" seguida de un número de 3 dígitos. Los primeros 2 dígitos multiplicados por 100 indican aproximadamente el peso molecular del bloque POP mientras que el último dígito multiplicado por 10 indica aproximadamente el porcentaje del bloque POE

- ii) Para nombres comerciales (principalmente Pluronic, Lutrol y Synperonic): comienza la frase una letra (L, P or F) que denota su estado físico de los copolímeros puros como líquido (L), pasta (P) u hojuelas (F), seguida por dos o tres dígitos. El primer dígito numérico (dos dígitos en un número de 3 dígitos) multiplicado por 300, indica el peso molecular aproximado del bloque POP, mientras que el último número multiplicado por 10 indica el porcentaje aproximado de POE.

2.12. Propiedades Físicoquímicas del Talco

Físicamente, el talco es un polvo cristalino sumamente fino de color blanco grisáceo, sin olor, untuoso e imperceptible al tacto. Se adhiere fácilmente a la piel y es suave al tacto de manera que no forma gránulos. Químicamente, dicho polvo es un silicato de magnesio, hidratado y purificado aproximándose a la siguiente fórmula condensada: $Mg_6(Si_2O_5)_4(OH)_4$. Puede contener pequeñas y variables trazas de silicato de aluminio y hierro. En la Tabla 8 se observa algunas de las propiedades más características del talco (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

Tabla 8. Propiedades generales del talco.

PROPIEDAD	EXPRESIÓN
Dureza (Mohs)	1.0 – 1.5
% Humedad	El talco absorbe cantidades insignificantes de agua a 25 °C y %HR= 90%
DTP	Varía entre el grado del talco. Dos grados típicos son: * $\geq 99\%$ a través de 74 μm (malla #200) * $\geq 99\%$ a través de 44 μm (malla #325)
Índice de Refracción (20 °C)	1.54 – 1.59
Solubilidad	Prácticamente insoluble en ácidos y bases diluidas, solventes orgánicos y agua
Gravedad específica	2.7 – 2.8

2.12.1 Método de Manufactura

El talco es una mineral que se encuentra en la naturaleza como un silicato polihidratado en diferentes partes del mundo como Australia, China, Italia, India, Francia y Estados Unidos. La pureza del talco varía según el país de origen. Por ejemplo, los talcos de Italia reportados contienen silicato de calcio como impureza; los talcos Indios óxidos de aluminio y hierro; los talcos franceses contienen óxido de aluminio; los talcos estadounidenses contienen carbonato de calcio (California), óxido de hierro (Montana), óxido de aluminio y hierro (Carolina del Norte) u óxido de aluminio (Alabama)(Rowe et al., 2009). En la tabla 9 podemos observar una composición generalizada de este polvo.

Tabla 9. Componentes y propiedades del talco USP (De Navarre, 1962)

Componente/Propiedad	%
SiO ₂	61.0 – 63.0
CaO	0.05 – 0.06
Al ₂ O ₃	0.40 – 0.50
MgO	32.0 – 34.0
Fe ₂ O ₃	0.40 – 0.50

Naturalmente, el talco se extrae y se pulveriza antes de ser sometido a un proceso de flotación para remover algunas impurezas como asbestos, carbón, dolmita, óxido de hierro entre otros minerales de magnesio y carbonato. Seguido de este proceso, el talco es finamente pulverizado, tratado con ácido clorhídrico, enjuagado con agua prosiguiendo al proceso de secado (Rowe et al., 2009).

III. HIPÓTESIS

Si es posible ensamblar un co-procesado entre nanopartículas lipídicas sólidas y talco este demostrara una mejora en las propiedades fisicoquímicas de los componentes individuales siendo un sistema que presente claras ventajas tecnológicas en su uso cosmético.

IV. OBJETIVOS

4.1. General

Desarrollar y evaluar un co-procesado ensamblado con partículas de uso cosmético y nanopartículas lipídicas sólidas a base de Compritol® 888 (Behenato de Glicerilo) fabricadas mediante el método de homogenización a alta presión en caliente, para considerar su utilidad y ventajas en relación al uso de sus componentes como materia prima convencional.

4.2 Particulares

- a) Determinar la relación óptima de NLS/talco que forme el co-procesado con las mejores propiedades tecnológicas.
- b) Caracterizar el co-procesado obtenido mediante pruebas granulométricas y reológicas para predecir y comparar su comportamiento en procesos cosméticos.

V. METODOLOGÍA

5.1. Elaboración de Nanopartículas Lipídicas Sólidas de Compritol® 888.

La fórmula generalizada para la elaboración de las NLS se muestra en la tabla 10. La cantidad fabricada de NLS requerida para realizar los 5 lotes de NLS (1.25%, 2.5%, 5%, 7.5% y 10%) fue de 3Kg. En la figura 4 se muestra un diagrama que resume el proceso.

Tabla 10. Formulación generalizada para llevar a cabo la elaboración de NLS a base de Compritol® 888

Material	Porcentaje (%)
Compritol® 888	10
Pluronic F-68®	2.5
Agua	87.5

Procedimiento

1. Pesar en un vaso metálico agua y calentar hasta una temperatura entre 60 y 65 °C.
2. Agregar Pluronic F-68® en el vaso metálico con agua previamente calentada.
3. Homogeneizar en ULTRA-TURRAX® a 5 000 rpm por un periodo de 3 min (A).
4. En un vaso metálico pesar el Compritol® y calentar hasta una temperatura de 60-65 °C. Mantener la temperatura durante 5 min (B).

5. Adicionar el Compritol® previamente fundido al vaso (A) que contiene agua y el surfactante. Agitar con Ultraturrax T50 Basic a velocidad de 200rpm (velocidad 1) durante 1 minuto.
6. Homogenizar la emulsión formada por 4 ciclos de 3 min a 10 000 rpm (velocidad 6), cada uno con un lapso de reposo de 5 min. Mantener la temperatura entre 60-65 °C durante todo el proceso.
7. Dejar reposar la emulsión durante 30 minutos.

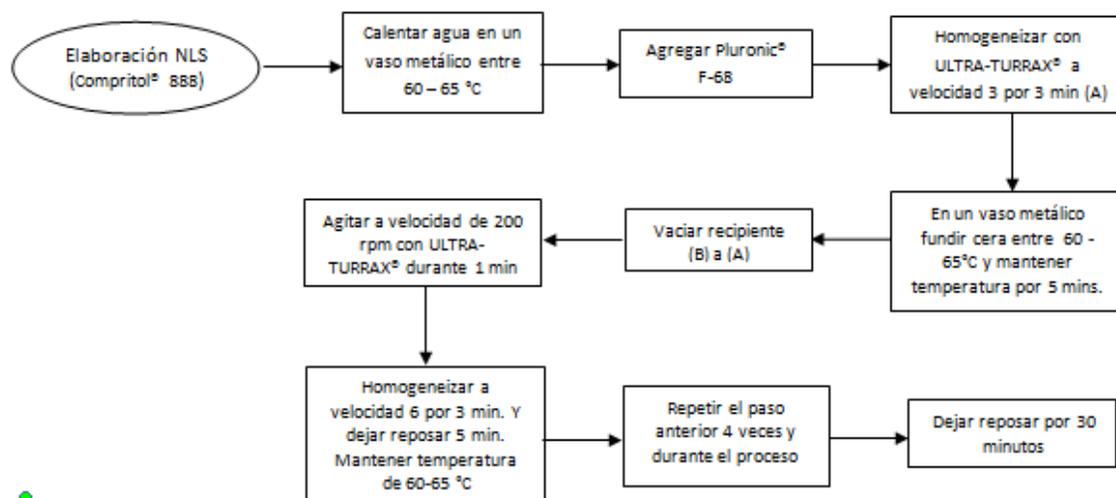


Figura 4. Diagrama de flujo que muestra el proceso a seguir para fabricar NLS Compritol® 888

5.2. Preparación del co-procesado a base de talco micronizado y NLS Compritol® 888.

Se llevaron a cabo 5 formulaciones diferentes de co-procesado con NLS de Compritol® 888. Para su fabricación se mantuvo una cantidad constante de talco (100g) en 1L de suspensión de NLS, la cual varía según el lote de cada co-procesado como se indica en la tabla 11.

Tabla 11. Formulaciones de los lotes de co-procesado con NLS de Compritol® 888.

Lotes de co-procesado	1.25%	2.5%	5%	7.5%	10%
Talco (g)	100	100	100	100	100
NLS (g)	125	250	500	750	1000
Agua destilada (g)	875	750	500	250	0

Procedimiento

1. Pesar talco micronizado en un vaso de precipitados de 2000 mL (A).
2. Agregar las NLS de Compritol® y agua destilada según la formulación correspondiente a la tabla 11 con una probeta.
3. Agitar de forma moderada y constante por 24 horas con un agitador magnético y barra magnética.
4. Detener la agitación una vez transcurrido el tiempo establecido y dejar reposar por un tiempo no menor a 12 horas hasta que el sólido sedimente por completo.
5. Decantar la suspensión obtenida procurando separar la mayor cantidad de fase líquida posible del sedimento en cuestión.
6. Secar el sólido obtenido en estufa durante 24 horas a no más de 45 °C.
7. Una vez seco, tamizar el sólido a través de una malla N° 45 para obtener aproximadamente tamaño de partícula de 355 µm (Figura 6).
8. Llevar a cabo la caracterización reológica del polvo tamizado.

9.

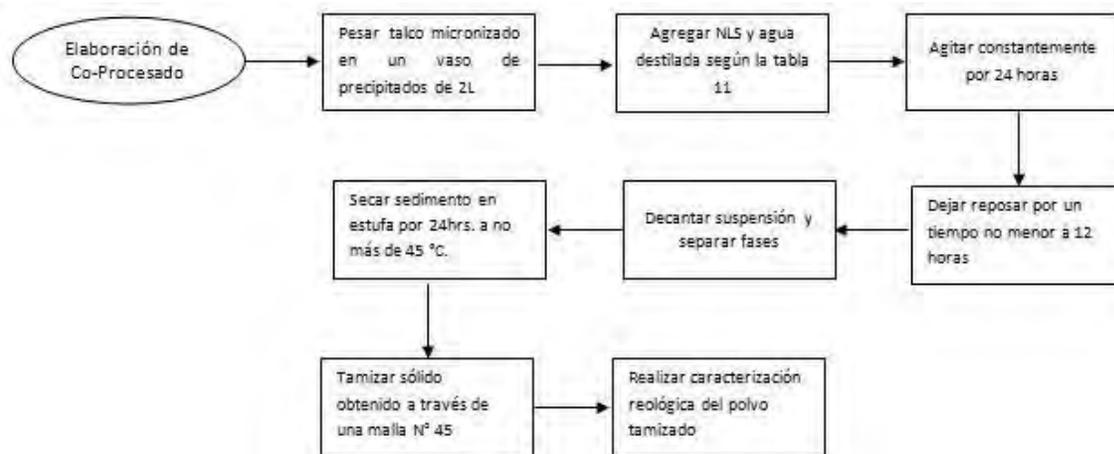


Figura 5. Diagrama de flujo para fabricar co-procesado con NLS a base de Compritol® 888.

5.3. Caracterización Reológica de los lotes de co-procesado y talco.

Una vez fabricados los lotes de co-procesado se llevaron a cabo las siguientes pruebas reológicas con el propósito de conocer las propiedades que definen a cada uno:

- a) Ángulo de reposo.
- b) Densidad aparente y consolidada o compactada (Índice de Carr).
- c) Densidad y Porosidad.
- d) Velocidad de flujo dinámica.
- e) Propiedades compresivas.
- f) Tamaño de partícula.
- g) Análisis de MEB.

5.3.1. Ángulo de Reposo

El ángulo de reposo es una medida de la fuerza de fricción que existe entre las partículas del polvo. El efecto de adición de deslizantes sobre el ángulo de reposo es inversamente proporcional hasta llegar a una meseta donde el cambio no es observable. Por lo tanto, el ángulo de reposo está involucrado con el flujo del material estudiado, sin embargo, se deben de tomar en cuenta más pruebas para determinar el flujo del material (Hadkar, 2008). En la tabla 12 se especifican los valores de ángulo de reposo relacionados al flujo del polvo.

Tabla 12. Propiedades de Flujo correspondientes al ángulo de reposo(U.S. Pharmacopoeia-National Formulary [USP 35 NF 30], 2011)

Ángulo de Reposo (°)	Flujo
25 – 30	Excelente
31 – 35	Bueno
36 – 40	Moderado
41 – 45	Pasable
46 – 55	Pobre
56 – 65	Muy pobre
>66	Extremadamente pobre

Procedimiento

1. Colocar 50 g del polvo dentro de un cilindro metálico hueco sobre su base de corcho.

2. Elevar el cilindro permitiendo que el polvo sea liberado tal y como lo muestra la figura 6:

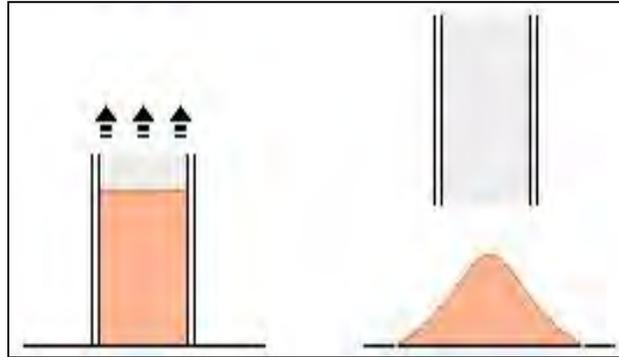


Figura 6. Ángulo de reposo: liberación de polvo del cilindro metálico

3. Medir la altura máxima que alcanzó el polvo y el radio de la base del mismo.
4. Calcular ángulo de reposo con la siguiente fórmula:

$$\alpha = \tan^{-1} \left[\frac{(h)}{r} \right]$$

Siendo que:

α = ángulo.

h = altura del polvo (cm).

r = radio de la base (cm).

5.3.2. Densidad aparente y consolidada (Índice de Carr).

La densidad aparente de un polvo (*bulk density*) es el cociente entre la masa del mismo y el volumen que este ocupa. Este último incluye tanto los huecos entre partículas como el volumen real de éstas. La densidad aparente de un polvo depende considerablemente de la forma en que las

partículas se empaquetan, por lo que no existe un valor único para un polvo determinado. Un polvo muy cohesivo, con una elevada resistencia estructural, debido fundamentalmente a que las fuerzas de adhesión entre partículas son muy superiores a las de la gravedad, como ocurre con polvos muy finos o con polvos húmedos, (como es el caso del Talco) conducirá a lechos de baja compactabilidad. Por el contrario, los polvos poco cohesivos, generalmente gruesos, secos, lisos y de forma aproximadamente esférica, a los que corresponden fuerzas de interacción entre partículas mucho menores que las gravitatorias, conducen a lechos de partículas densos (Mallol, 2005).

El procedimiento que se utilizó para determinar la densidad aparente fue el siguiente.

1. Pesar lo equivalente a 100mL de co-procesado en una probeta del mismo volumen.
2. Medir el volumen que ocupa el polvo y calcular la densidad aparente conforme a la siguiente fórmula:

$$\rho_{ap} = \frac{m_T}{V_{ap}}$$

Donde:

m_T = Masa total del polvo.

V_{ap} = Volumen aparente ocupado.

En el caso de la densidad consolidada, la estructura de un polvo cohesivo colapsará significativamente durante este proceso, reordenándose considerablemente el volumen original del lecho de partículas, mientras que en los polvos muy fluidos, con lechos de partículas originalmente bastante densos, la reducción de su volumen aparente será mucho más pequeña (Mallol, 2005) y se determinó de la siguiente manera:

Procedimiento

1. Pesar lo equivalente a 100 mL de co-procesado en una probeta del mismo volumen.
2. Efectuar 10, 500 y 1250 asentamientos en el densitómetro por golpeo.
3. Medir el volumen que ocupa el polvo y calcular la densidad consolidada mediante la siguiente fórmula:

$$\rho_{cons} = \frac{m_T}{V_{cons}}$$

Donde:

m_T = Masa total del polvo

V_{cons} = Volumen del polvo compacto

El Índice de Carr es un parámetro que se determina a partir de la densidad relativa o aparente y densidad compactada o consolidada del polvo. Se define como la razón entre la diferencia de la densidad consolidada menos la densidad aparente entre la densidad consolidada (Wu, Armstrong, & Vlachos, 2012) tal y como se indica en la siguiente fórmula:

$$IC = \left(\frac{\rho_{cons} - \rho_{ap}}{\rho_{cons}} \right) * 100$$

Donde:

ρ_{cons} = Densidad consolidada

ρ_{ap} = Densidad aparente

En general, el Índice de Carr indica si el polvo más cohesivo y menos fluido. Es un método simple basado en mediciones relativamente rápidas y simples que son repetibles y eficaces para evaluar cuán bien fluirá el polvo en

muchas circunstancias (Wu et al., 2012). Existe una relación entre índice de Carr y ángulo de reposo del cual se puede clasificar la fluidez del polvo y se muestra en la figura 7. Como se puede observar, los valores de ángulo de reposo e índice de Carr son directamente proporcionales entre sí ya que entre menores sean mejor será el flujo del polvo.

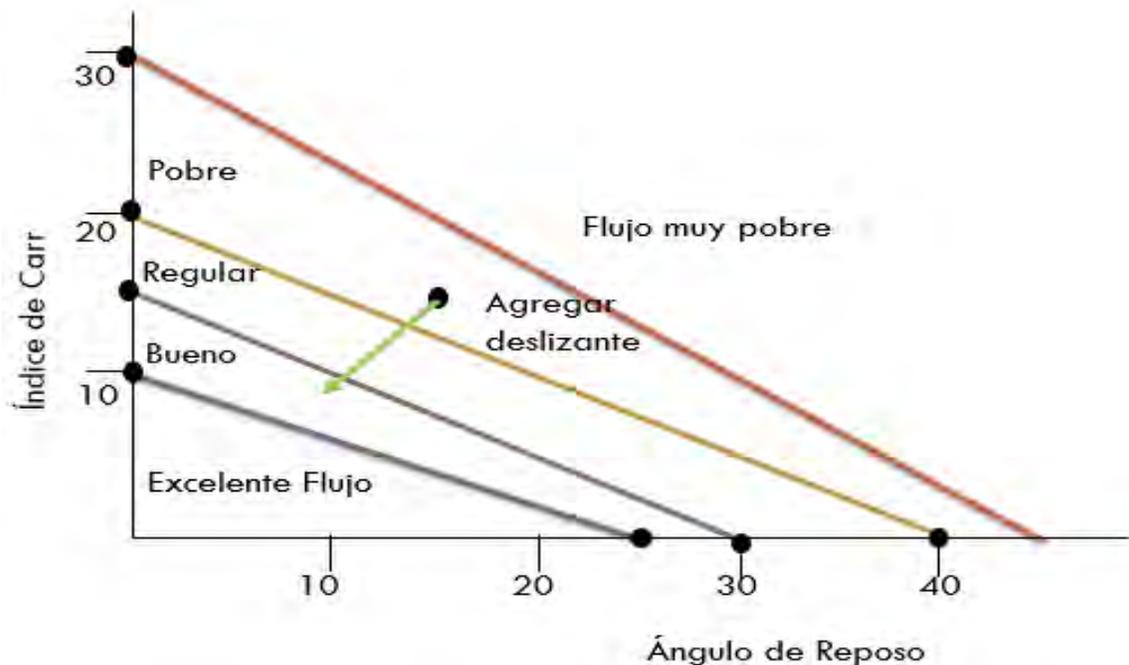


Figura 7. Relación entre el flujo de un polvo y su ángulo de reposo e IC (Bernad, n.d.).

5.3.3. Densidad y porosidad.

La determinación de la densidad real del polvo se llevó a cabo en un picnómetro de aire o de gas. Los picnómetros de gas se basan, al igual que el picnómetro de agua, en el desplazamiento de los volúmenes, es decir, lo que realmente realizan estos aparatos es una medición muy precisa del volumen real de un sólido basada en el principio de Arquímedes. Ambos picnómetros, son recipientes de volumen estable que se llena con un fluido de densidad conocida. Cuando posteriormente se introduce la muestra cuya densidad o peso específico se quiere conocer, esta desplaza un cierto volumen fijo. El volumen de fluido desplazado determinado por la diferencia

de peso que equivale al volumen de la muestra objeto de estudio. Conocida la masa y el peso de la muestra es posible calcular su densidad o peso específico respectivamente (Buey & García, 2012).

Procedimiento

1. Encender y verificar el equipo.
2. Llenar con muestra el cilindro a $\frac{2}{3}$ de su capacidad.
3. Introducir los datos que se piden: ID de la muestra y Peso de la muestra y empezar el análisis.
4. Esperar entre 20 y 30 minutos para que se lleve a cabo la medición.
5. Una vez finalizado el análisis introducir el ID de la muestra en el equipo para apreciar los valores de las mediciones correspondientes. Se obtienen dos resultados:
 - a) $D_n \rightarrow$ densidad
 - b) $D_v \rightarrow$ desviación estándar

Una vez obtenidos los datos de densidad real y densidad aparente se puede calcular la porosidad. La cual se utiliza para caracterizar el comportamiento con el que se compactan o consolidan los gránulos de polvo e igualmente afecta de manera directa la fuerza, compactabilidad y disolución con la que se comportan los mismos. La porosidad se calcula con la siguiente fórmula (Wade, Martin, & Long, 2015):

$$\varepsilon = \left[1 - \left(\frac{\rho_{ap}}{\rho_v} \right) \right] * 100$$

Donde:

$\rho_{ap} V_c =$ densidad aparente

$\rho_v =$ densidad verdadera

5.3.4. Velocidad de flujo dinámica.

La velocidad de flujo de un material depende de muchos factores, algunos están relacionados con las partículas del polvo y otros se relacionan directamente con el proceso. El monitoreo de la tasa de flujo de un material a través de un orificio se ha propuesto como una mejor medida de flujo de un polvo. Sin embargo, determinar el flujo de un material es útil únicamente para polvos de libre flujo. La velocidad de flujo a través de un orificio se mide como masa por tiempo en el que fluye el polvo a través de cualquier contenedor como cilindros, embudos, tolvas (*U.S. Pharmacopoeia-National Formulary [USP 35 NF 30], 2011*)

La velocidad de flujo de la masa de un polvo sesga los resultados a favor de materiales de alta densidad. Ocasionalmente, un vibrador se anexa para facilitar el flujo desde el contenedor; sin embargo, esto parece complicar la interpretación de los resultados. Se ha propuesto un dispositivo que genera movimiento en el orificio para simular condiciones de una prensa rotativa de forma más certera (*U.S. Pharmacopoeia-National Formulary [USP 35 NF 30], 2011*).

Procedimiento:

1. Pesar 50 g de polvo.
2. Agregar el polvo en el aparato de velocidad de flujo dinámico y accionarlo.
3. Medir el tiempo de flujo con un cronómetro hasta que todo el polvo haya pasado a través del orificio.
4. Calcular la velocidad de flujo mediante la siguiente fórmula:

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

Donde:

m = masa de muestra expresada en gramos

t = tiempo expresado en segundos

5.3.5. Propiedades Compresivas

Para explicar las propiedades cohesivas de los diferentes lotes, tenemos que entender que los materiales elásticos se caracterizan por deformarse gradualmente de manera reversible al ser sometidos a una fuerza externa. En el caso de los materiales plásticos al ser sometidos a una fuerza externa, se deforman de manera irreversible. Existe una primera fase donde la presión ejercida es baja donde el material se deforma de manera reversible, siguiendo un comportamiento elástico hasta alcanzar una presión límite por encima de la cual se produce una liberación de las tensiones internas de las partículas siendo esta una deformación irreversible manifestando un comportamiento plástico. Sin embargo, cuando se realiza una granulación previa la fuerza externa ejercida no actuará sobre las partículas individuales primarias sino sobre los aglomerados. Cuando se someten a una fuerza de compresión, sucede una recolocación de los gránulos en el volumen disponible que cada vez va siendo menor. Al mismo tiempo se irá dando una deformación permanente de los gránulos e incluso la rotura de alguno de ellos produciendo un aumento de la densidad del material y una disminución de su porosidad. A partir de ahí, se producirá una deformación de las partículas primarias que contienen los gránulos, mediante procesos elásticos, plásticos o viscoelásticos, dependiendo de la naturaleza del material. De esta forma mientras se vaya aumentando la concentración de uno de los materiales, en este caso el behenato de glicerilo, se observarán propiedades diferentes en cuanto a la compresión.

Procedimiento

1. Pesar 500 mg de polvo y 5 mg de estearato de magnesio
2. Realizar por triplicado para cada lote de co-procesado / talco la prueba A, B y C indicadas en la Tabla 13 con ayuda de una tableteadora:

Tabla 13. Condiciones para evaluar las propiedades compresivas de los lotes de talco y co-procesado manufacturados

Prueba	Mezclado (min)	Compresión	
		Fuerza (Ton)	Tiempo (s)
A	5	1	1
B	5	1	30
C	30	1	1

3. Evaluar la resistencia a la ruptura
4. Clasificar polvos de acuerdo a los resultados obtenidos

5.3.6. Tamaño de partícula

Para medir tamaño de partícula se utilizó un aparato de dispersión de luz laser (Mastersizer), que se basa en un sistema de difracción láser para detectar el tamaño de partícula de la muestra. Detecta un rango de tamaño que va desde los nanómetros hasta los milímetros.

En una medición de difracción un haz de láser pasa a través de una partícula, dispersa la luz generando una variación angular ligada a la intensidad de la luz. Las partículas grandes dispersan la luz en ángulos pequeños de acuerdo al haz de láser, de forma contraria, partículas de menor tamaño dispersan la luz en ángulos de mayor magnitud como se observa en la Figura 8. Consecuentemente, los valores de intensidad de dispersión angular son analizados con el objetivo de calcular el tamaño de las partículas que crearon el patrón de dispersión utilizando la teoría de

dispersión de luz de Mie. El tamaño de partícula se reporta como un equivalente en volumen de diámetro esférico. (Malvern, 2017)

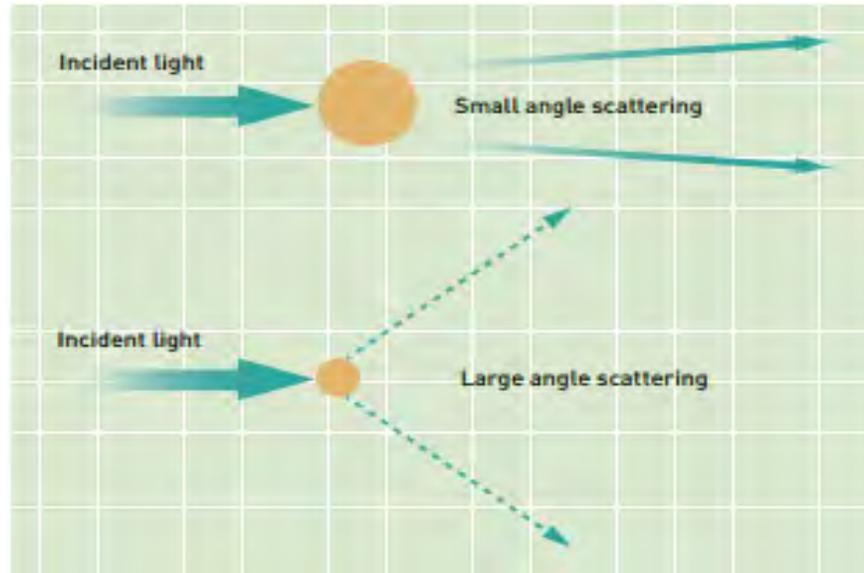


Figura 8. Efecto de un haz de láser al encontrarse con una partícula (Malvern, 2017).

Procedimiento:

1. Identificar un surfactante idóneo para llevar a cabo el mojado del polvo
2. Colocar en el contenedor del Mastersizer 1L de agua
3. Lavar equipo
4. Colocar surfactante y dar lectura
5. Colocar muestra hasta que el equipo indique la lectura
6. Anotar resultados

En la Figura 9 podemos observar el diagrama de flujo que involucra la caracterización del co-procesado con las evaluaciones reológicas mencionadas: tamaño de partícula, propiedades compresivas, velocidad de flujo, densidad (picnómetro) y porosidad, Densidad aparente y consolidada (Índice de Carr) y ángulo de reposo.

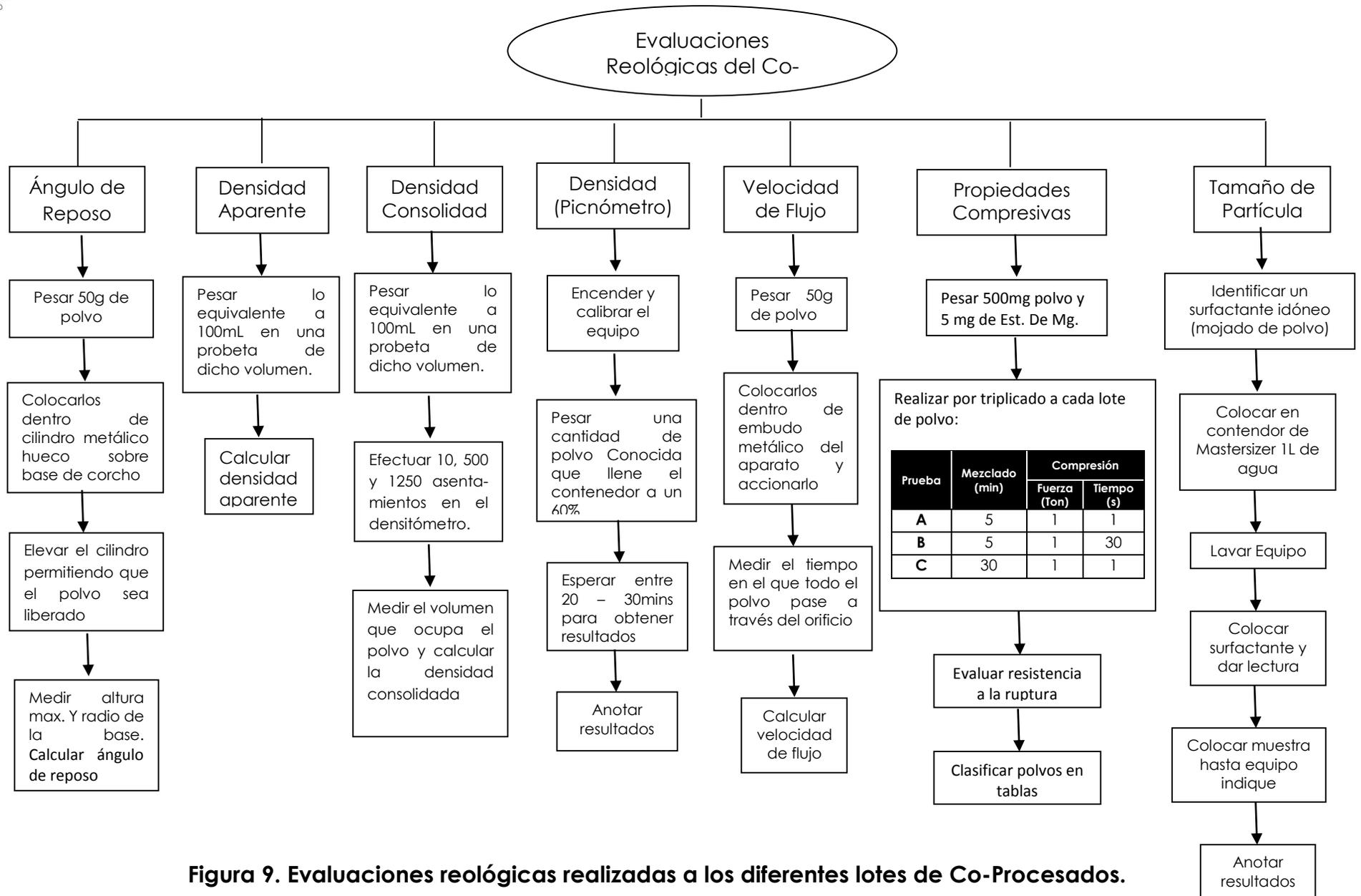


Figura 9. Evaluaciones reológicas realizadas a los diferentes lotes de Co-Procesados.

VI. MATERIALES

- Vasos de precipitado de 1000 y 100 mL
- Agitador de vidrio
- Probetas de 1000 y 100mL
- Cilindro de metal
- Transportador
- Corcho
- Pinzas metálicas
- Soporte Universal
- Termómetro de mercurio
- Pinzas y nueces
- Espátula
- Pizeta
- Barras magnéticas
- Tamiz No. 45

VII. EQUIPOS

- Balanza analítica (BBC32 BOECO, Alemania)
- Balanza granataria (OHAUS, EUA)
- Ultraturrax (T50 Basic, IKA labortechnik, EUA)
- Parrillas eléctricas (Cimatec 2 Termoline, EUA)
- Estufa THELCO (MOD. 16, EUA)
- Densitómetro por golpeo (JEL, Alemania)
- Mastersizer
- Equipo para evaluar Resistencia a la ruptura
- Tableteadora (Carver Press Laboratory, USA)
- pH-metro (Hanna Instruments, Italia)

VIII. MATERIAS PRIMAS

- Dibehenato de Glicerilo (Compritol® 888 ATO, Gattefossé, Francia)
- Poloxámero 188 (Pluronic® F-68, Sigma-Aldrich, México)
- Agua Destilada (Mili-Q)
- Talco Micronizado (Possalc 325, Silblanc, México)
- Estearato de Magnesio

IX. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

9.1. Diseño de Co-procesado mediante NLS de Compritol.

Nuevas calidades de excipientes se pueden obtener al modificar las propiedades fundamentales del polvo lo que deriva en mejoras muy notables como la morfología, tamaño de partícula, forma, área de superficie, porosidad y densidad las cuales determinan la funcionalidad del excipiente en el flujo de mismo, compresibilidad, compactabilidad, tiempo de desintegración y sensibilidad al lubricante (Rojas et al., 2012).

Como estrategia para mejorar las propiedades reológicas del talco, se planteó el uso nanopartículas lipídicas fabricadas a base de behenato de glicerilo (Compritol®) las cuales pueden ser adsorbidas sobre la superficie de las partículas para dar como resultado un co-procesado con características potenciales de ser utilizado como excipiente en formulaciones cosméticas, farmacéuticas o incluso para ser aplicado en algunos dispositivos médicos como guantes de latex.

Los sistemas nanoparticulados obtenidos para la fabricación del co-procesado fueron elaborados por el método de homogenización a alta presión en caliente. Este método ofrece ventajas como la de trabajar con altas concentraciones de materiales lipídicos, es muy reproducible y fácil de escalar por la tecnología bien establecida para su fabricación. Sin embargo, sus desventajas limitan el proceso al demostrar alta polidispersión en el tamaño de partícula y generación de grandes cantidades de calor (Shah et al., 2015)

9. 2. Caracterización de Co-procesado

9.2.1. Tamaño de partícula e Índice de Polidispersión

Para confirmar que los sistemas de NLS respondan a la denominación de nanopartículas, es necesario que el tamaño de partícula obtenido sea menor a $1\mu\text{m}$. Los sistemas obtenidos fueron elaborados por el método de homogenización a alta presión en caliente. Una de las principales ventajas de este método es su reproducibilidad en gran parte por la tecnología tan bien establecida utilizada en la manufactura de los sistemas nanoparticulados. El diámetro promedio de las NLS fabricadas con este método típicamente varían en rangos que van de 50 a 400 nm (Shah et al., 2015). Basándonos en esta cita y en la confirmación del método por Rodríguez Liceaga, 2014, establecemos que el sistema de NLS elaborado se mantiene en el rango “nano”.

Debido a que el co-procesado obtenido después del secado se comportaba como un sólido rígido en los lotes que contenían mayor concentración de NLS (principalmente 7.5 % y 10.0 %) se trató de unificar el tamaño de partícula mediante un tamizado de todos los lotes de co-procesado y talco a través de un tamiz N° 45 el cuál proporciona un tamaño de partícula de aproximadamente $355\mu\text{m}$.

Una vez tamizados los lotes de co-procesado y talco se prosiguió a medir el tamaño de partícula del co-procesado mediante un aparato que trabaja con difracción láser (Master Sizer), obteniendo un diámetro equivalente esférico de las partículas estudiadas. Como se observa en la Figura 10, a medida que se va aumentando el contenido de ceras mediante las NLS adsorbidas al talco, las partículas presentan cada vez mayor diámetro esférico siendo las partículas del lote talco micronizado las que presentan rangos de diámetro menores que van de 2.26 a $78.3\mu\text{m}$, y mayores las

partículas del Lote 10.0 % siendo estos de 32.85 a 348 μ m.

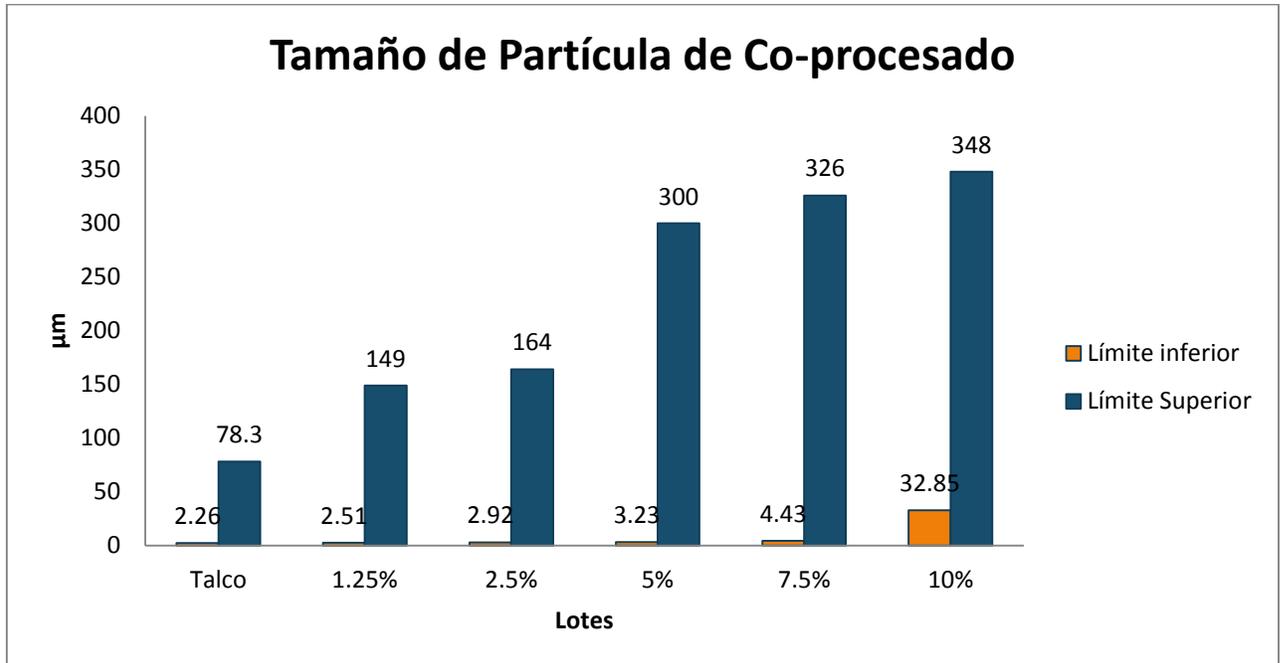
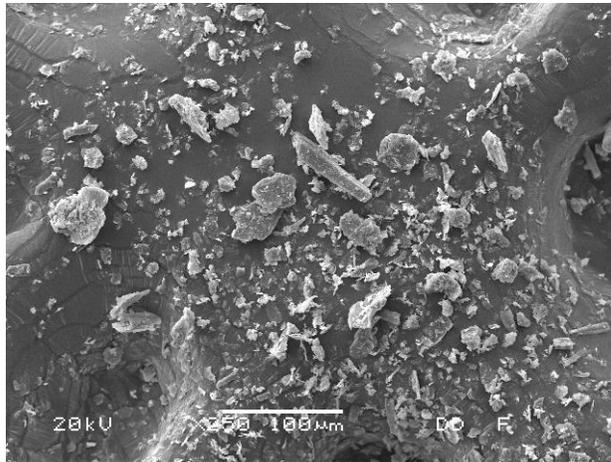


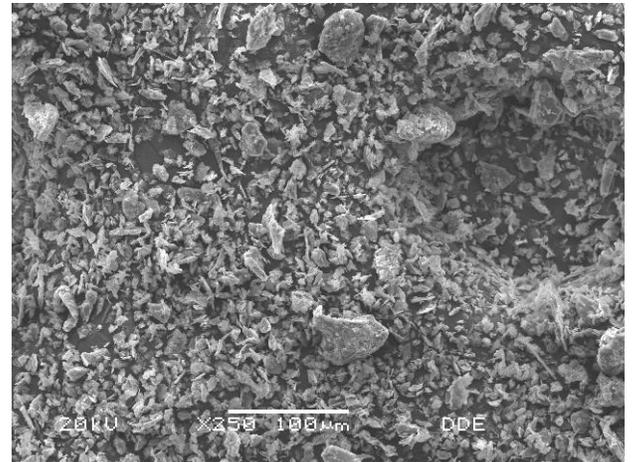
Figura 10. Diámetro esférico del co-procesado determinado por dispersión de luz láser.

Como se observa observar en las micrografías de la figura 11, el tamaño de partícula del talco se vio aumentado por presencia de las NLS de cera en su superficie, lo cual también se comprueba en la Figura 10, con la determinación de tamaño de partícula con el aparato de difracción láser.

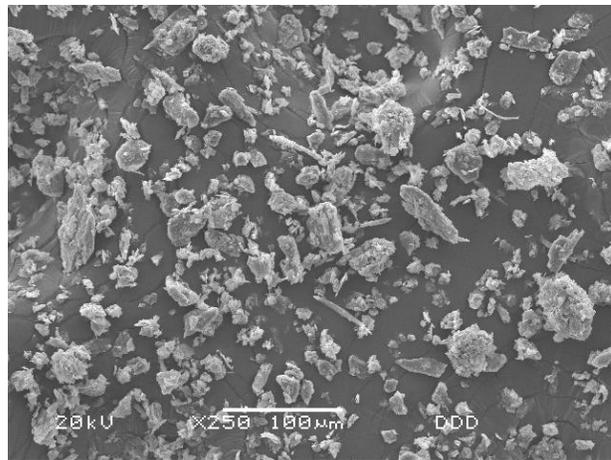
Es evidente el incremento de tamaño de partícula en cada lote que se observa en las micrografías electrónicas de barrido de la figura 10, siendo el lote al 10% de NLS, micrografía F), el que presenta mayor tamaño de partícula sobrepasando los 100 μ m.



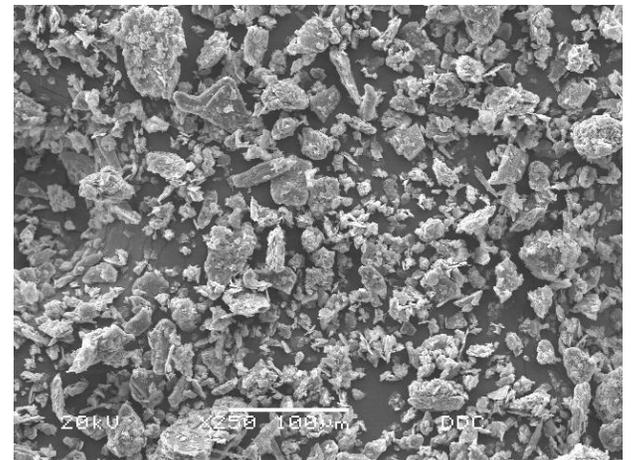
A) Talco



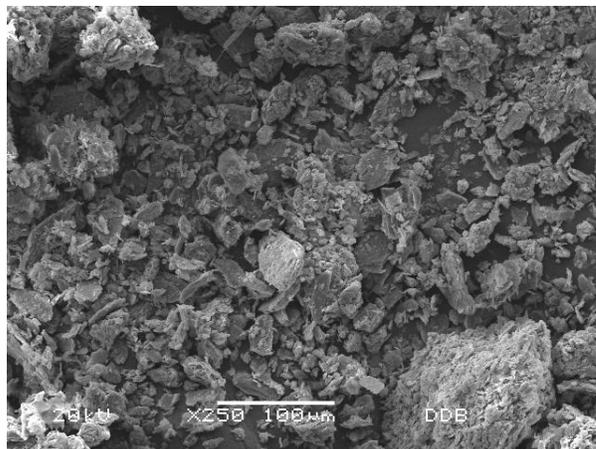
B) Lote 1.25% NLS



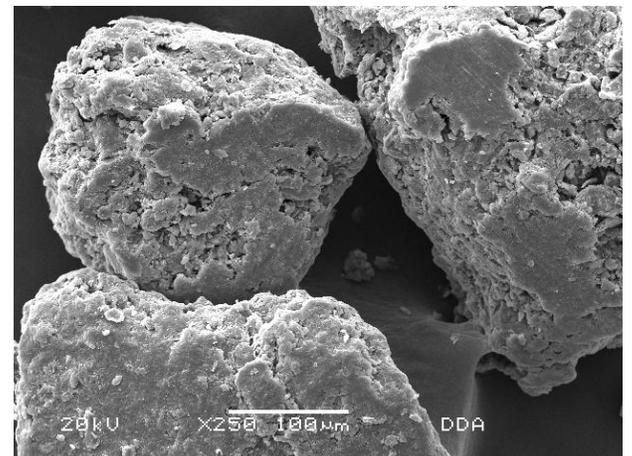
C) Lote 2.5% NLS



D) Lote 5% NLS



E) Lote 7.5% NLS



F) Lote 10% NLS

Figura 11. Micrografías de los 5 lotes de Co-procesados y Talco a un aumento de 250X

A diferencia de este lote, el lote al 1.25% de NLS, micrografía B, y el talco, micrografía A, presentan un tamaño similar, sin embargo, la presencia de las NLS en la superficie de las partículas de talco se empieza a hacer notable al darle una morfología cada vez menos irregular y más granular a las partículas de cada lote de co-procesado al aumentar la concentración de NLS, siendo esta característica morfológica una de las principales razones de mejora de las propiedades reológicas del talco por sí sólo.

9.2.2. Ángulo de Reposo.

La prueba de ángulo de reposo se basa en la formación de ángulo formado por un cúmulo de polvo que fluye hasta estar en contacto con una superficie plana horizontal. Las partículas empiezan a deslizarse cuando el ángulo de inclinación es lo suficientemente grande para vencer las fuerzas de fricción y dejan de fluir cuando el ángulo de inclinación es menor del requerido para superar la adhesión/cohesión. (Aulton & Taylor, 2017)

Este estudio se realizó como parte de la evaluación reológica de los diferentes lotes de co-procesado para determinar fluidez del polvo. Para el cálculo de ángulo de reposo se utilizó como constante el radio siendo este valor de 2.65 cm ya que la base donde caía el polvo era una superficie de corcho con un diámetro definido.

De acuerdo con el criterio de interpretación de ángulo de reposo respecto a la fluidez descrito en la Tabla 14, se establece que los lotes "Talco", "1.25%", "2.5%", "5%" y "7.5%" tienen un flujo pobre según los resultados de la Tabla 14. Esto es atribuido a la alta cohesividad de los lotes de co-procesado principalmente atribuida al Compritol.

Tabla 14. Ángulo de reposo por el método de arco tangente

LOTES	1.25%	2.50%	5%	7.50%	10%	Talco
PROMEDIO ALTURA (cm)	3,2	3,775	3,875	3,825	1,775	3
PROMEDIO/RADIO	1,21	1,42	1,46	1,44	0,67	1,13
ÁNGULO DE REPOSO (°)	50,3	54,9	55,6	55,28	33,89	48,54

De forma contraria, el lote de co-procesado "10%" es el que presenta el menor valor de ángulo de reposo igual a 33.89 ° indicado en la Tabla 14 y por lo tanto mejores propiedades de flujo clasificándose como "Bueno" según la Tabla 12 localizadas en el apartado de Metodología. Esto demuestra que es un polvo es poco cohesivo, gracias al alto contenido de cera adsorbido en su superficie.

Como se observa en la Figura 12, la tendencia de los lotes de co-procesado es mantenerse en un rango de entre 48° a 55° donde podemos establecer, según la Tabla 12, que son polvos con flujo "Pobre", mientras que el lote "10%" baja abruptamente en el valor de ángulo de reposo mostrando que es el menos cohesivo y el que comprende un mejor flujo.

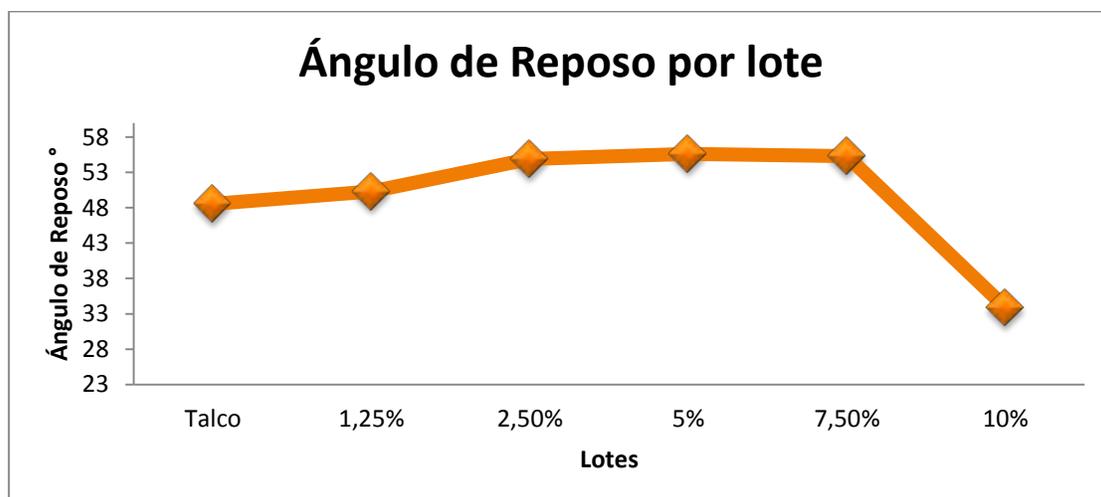


Figura 12. Tendencia de ángulo de reposo en los distintos lotes de co-procesado.

Los materiales granulados pueden dividirse en dos categorías: cohesivos y no cohesivos. Con los materiales granulados no cohesivos, como es el caso del lote de co- procesado "10%", las interacciones entre los gránulos son principalmente relacionadas a la repulsión estática y a las fuerzas de fricción. De esta forma, sus propiedades macroscópicas del sólido se verán afectadas por la geometría de los gránulos (forma y DTP), como se puede observar en la sección IX.2.1., las partículas tienden a ser más esféricas y de mayor tamaño en el lote "10%" permitiendo mejorar las propiedades de flujo en comparación con los demás lotes, y por sus propiedades de superficie (Lumay et al., 2012).

Cuando las fuerzas cohesivas entre los gránulos son mayores al peso de un gránulo, las propiedades macroscópicas son fuertemente influenciadas por la cohesión dentro del empaque. Por consiguiente, cuando los gránulos son cada vez más pequeños, las propiedades macroscópicas del sólido están regidas principalmente por fuerzas cohesivas inducidas por puentes líquidos, cargas eléctricas, interacciones Van der Waals e interacciones magnéticas dipolo – dipolo (Lumay et al., 2012), como es el caso de los lotes "Talco", "1.25%", "2.5%", "5%" y "7.5%".

9.2.3. Velocidad de Flujo Dinámico

A nivel industrial, la importancia de tener buenas propiedades de flujo en una formulación recae en las necesidades intrínsecas que surgen de la producción de la misma a gran escala, así como su almacenamiento y distribución. En el caso de fabricación de comprimidos, el contar con un buen flujo del granulado permite mantener la uniformidad de peso en cada tableta, reproducibilidad en el llenado de las matrices de la tableteadora y reducción del aire interparticular ya que un flujo irregular promueve esta condición al igual que el exceso de partículas finas en las paredes de las

matrices que generan problemas de lubricación y contaminación cruzada mediante la prueba de velocidad de flujo dinámica se evaluó la capacidad de flujo de los polvos influenciada por la fricción entre las partículas. A través de la vibración ejercida sobre el contenedor empleado, es posible simular la vibración que se produce en una máquina tableteadora para la fabricación de lotes a gran escala (Chávez, 2007).

Al colocar los diferentes lotes de co-procesado (1.25%, 2.5%, 5%, 7.5%, 10%) y de talco en el flujómetro, se observó que el único lote que fluyó con facilidad fue el lote "10%" ya que los demás permanecían estáticos en el contenedor a pesar de las vibraciones emitidas por el aparato.

En la Tabla 15 se pueden observar los resultados de esta prueba que indican el tiempo en el que fluyeron 50g del polvo, así como la velocidad de flujo.

Tabla 15. Flujo a partir de prueba de flujo dinámico (embudo)

Lote	Tiempo (s)			Promedio	Flujo (g/seg)
10%	67	65	75	69	0,725

NOTA: Los Lotes: 1.25%, 2.5%, 5%, 7.5% y Talco no fluyeron

Como se discutió en la sección anterior, XII.2.2., la presencia de fuerzas cohesivas (atracción entre superficies similares) y adhesivas (atracción entre superficies diferentes) a nivel molecular produce una tendencia entre las partículas a aglomerarse entre ellas y a adherirse a superficies en las que tengan contacto.

Estas propiedades están regidas principalmente por fuerzas de Van der Waals inespecíficas, que a su vez incrementan al disminuir el tamaño de partícula (Aulton & Taylor, 2017). Es por esta razón que las propiedades

cohesivas y adhesivas no se ven expresadas en el co-procesado del lote "10%" ya que es un gránulo con tamaño de partícula mayor a los demás y una forma geométrica de sus partículas con tendencia esférica, por lo que su flujo es bueno.

9.2.4. Densidad aparente y consolidada (Índice de Carr)

Para la determinación de la densidad aparente y consolidada, se siguió el procedimiento mencionado en la Farmacopea Europea 7.0 (Council of Europe, 2010). El número de golpes establecidos para obtener el volumen consolidado del polvo fueron 10, 500 y 1250, tomando lectura en cada uno (Tabla 16) tomando como punto de inicio un volumen de 100mL para todas las mediciones. En el caso del talco se aumentó el número de golpes hasta que el volumen de este permaneciera constante en el contenedor (probeta).

Tabla 16. Densidad Aparente y Consolidada de Polvos (talco y lotes de co-procesados)

Lotes	Peso Promedio/ 100mL (g)	ρ Aparente (g/mL)	V Consolidado (mL)				Promedio V_f (mL)	ρ Consolidada (g/mL)	Índice de Carr
			V_{10}	V_{500}	V_{1250}	V_{2050}			
1.25%	50,6	0,506	95	75	74		74,667	0,678	25,33
			96	75	75				
			95	76	75				
2.5%	50,867	0,509	95	78	77		76,333	0,666	23,67
			94	78	77				
			96	76	75				
5.0%	50,4	0,504	95	77	77		76,333	0,660	23,67
			94	77	76				
			94	77	76				
7.5%	54,667	0,547	95	79	78,5		79,500	0,688	20,5
			95	80	80				
			95	80	80				
10%	63,067	0,631	94	89	89		89,000	0,709	11
			94	88	88				
			94	90	90				
Talco	47,067	0,471	95	77	65	64	63,333	0,743	36,67
			95	78	66	65			
			95	77	63	61			

Con los datos de densidad aparente y consolidada se puede calcular el Índice de Carr (como se describe en el procedimiento de la sección V.3.2), parámetro que determina fluidez y cohesividad del material, así como la porosidad, parámetro del que hablaremos más adelante.

En base a los resultados mostrados en la Tabla 16, indican que el valor calculado de densidades varía en cada material analizado. Se puede apreciar mejor este comportamiento en las Figuras 13 y 14.

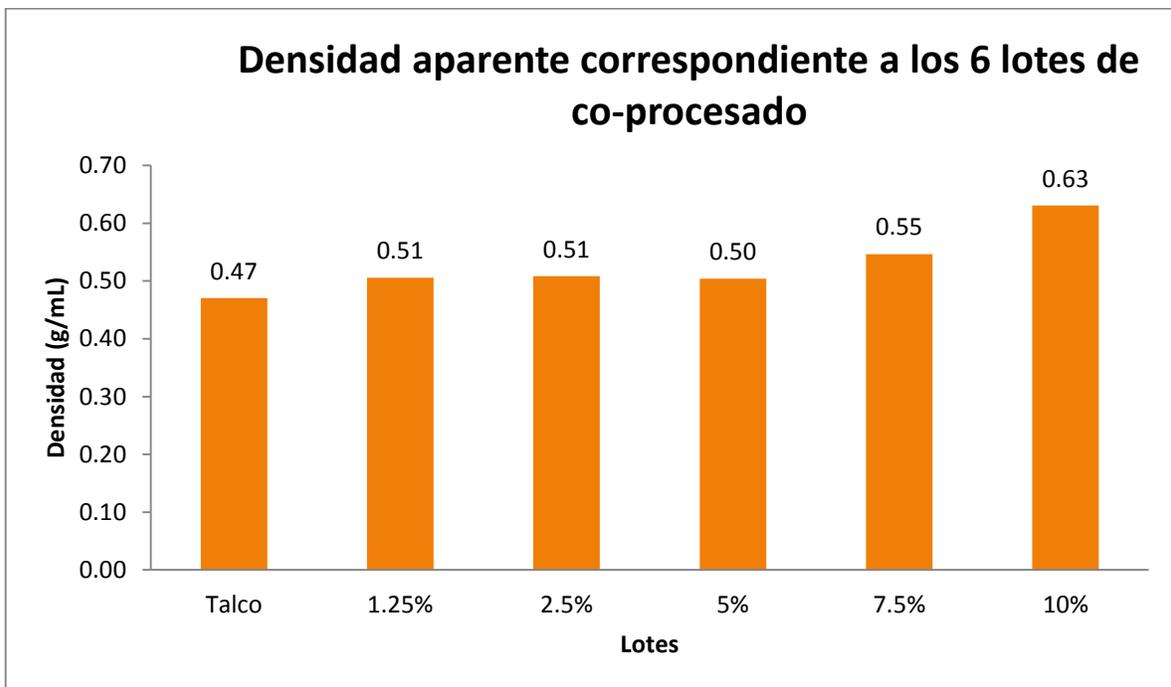


Figura 13. Densidades aparentes de cada lote de co-procesado

En cuanto las densidades aparentes de los distintos lotes mostradas en la figura 13 se muestra un ligero aumento a partir del lote "7.5%" ya que los lotes "Talco", "1.25%", "2.5%" y "5%" tienen valores de densidad muy similares. El lote "10%" es el material más denso ya que tiene mayor cantidad de masa por la misma unidad de volumen debido a que al

ser un gránulo genera un lecho más compacto cuando se coloca en la probeta.

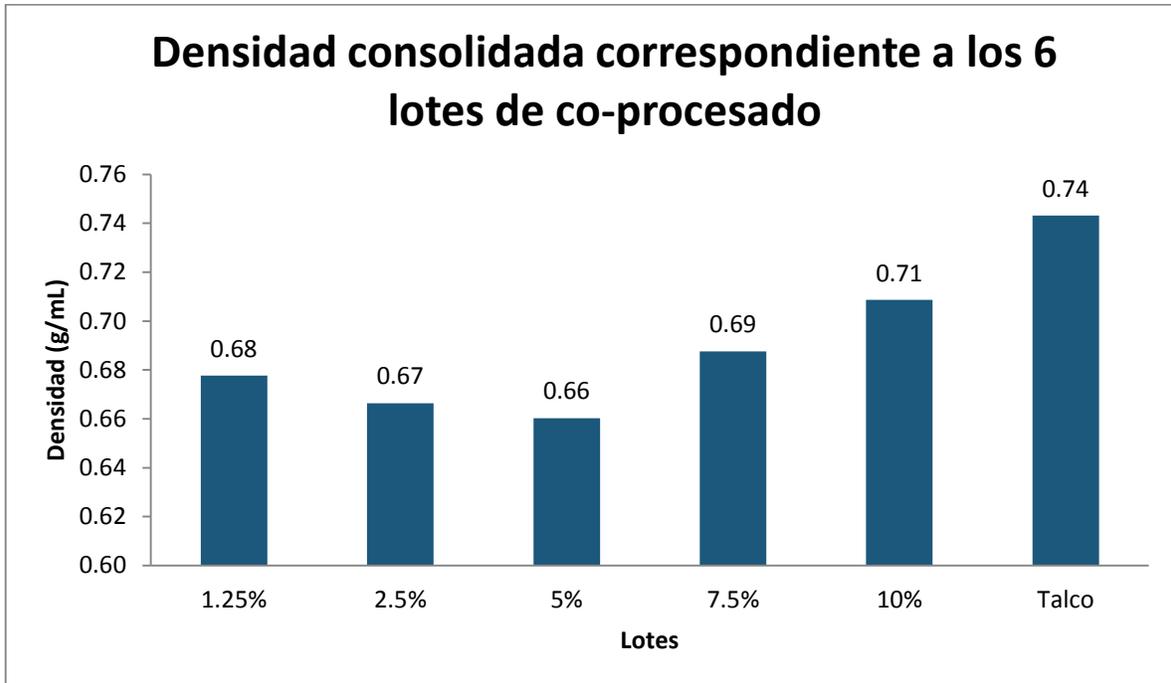


Figura 14. Densidades consolidadas de cada lote de co-procesado

En la Figura 14 se observa un comportamiento similar al de la Figura 13 donde se presenta un incremento a partir del lote "7.5%", sin embargo, en esta prueba el lote "Talco" es el material más denso, situación lógica tomando en cuenta que el talco, al tener un tamaño de partícula muy pequeño y fino puede acomodarse entre los espacios vacíos del cúmulo de material mejor que materiales con mayor tamaño de partícula y partículas con formas más regulares que generen más volumen. Cabe mencionar que para determinar la densidad de un material se necesitan de aparatos más precisos como el picnómetro de aire.

Tomando en cuenta los datos de densidad aparente y consolidada de la Tabla 16, se calculó la diferencia entre ambas densidades, datos que

se observan en la Tabla 17, con el motivo de mostrar la variación que se presentó entre ambas densidades. El lote de “Talco” es el que tuvo mayor diferencia y el lote “10%” el que menos.

La estructura de un polvo cohesivo como es el caso del Talco, colapsará significativamente (0.27g/mL de diferencia), mientras que en los polvos muy fluidos, lote “10%”, con lechos de partículas originalmente bastante densos, reducen su volumen aparente de forma poco significativa en comparación con los sólidos cohesivos (0.08 g/mL). Confirmando así las propiedades poco cohesivas y buen flujo del lote “10%”.

Tabla 17. Diferencia entre densidad aparente y densidad consolidada de cada lote

LOTE	DIFERENCIA (g/mL)
Talco	0,27
1.25%	0,17
2.5%	0,16
5%	0,16
7.5%	0,14
10%	0,08

Como se mencionó, el índice de Carr es un parámetro fundamental en esta prueba y de gran utilidad. Existe una relación entre Índice de Carr y ángulo de reposo que nos ayuda a clasificar el flujo del polvo como se muestra en la Figura 9. Dicha grafica se llevó a cabo con los datos de Índice de Carr y ángulo de reposo de cada lote de co- procesado y talco.

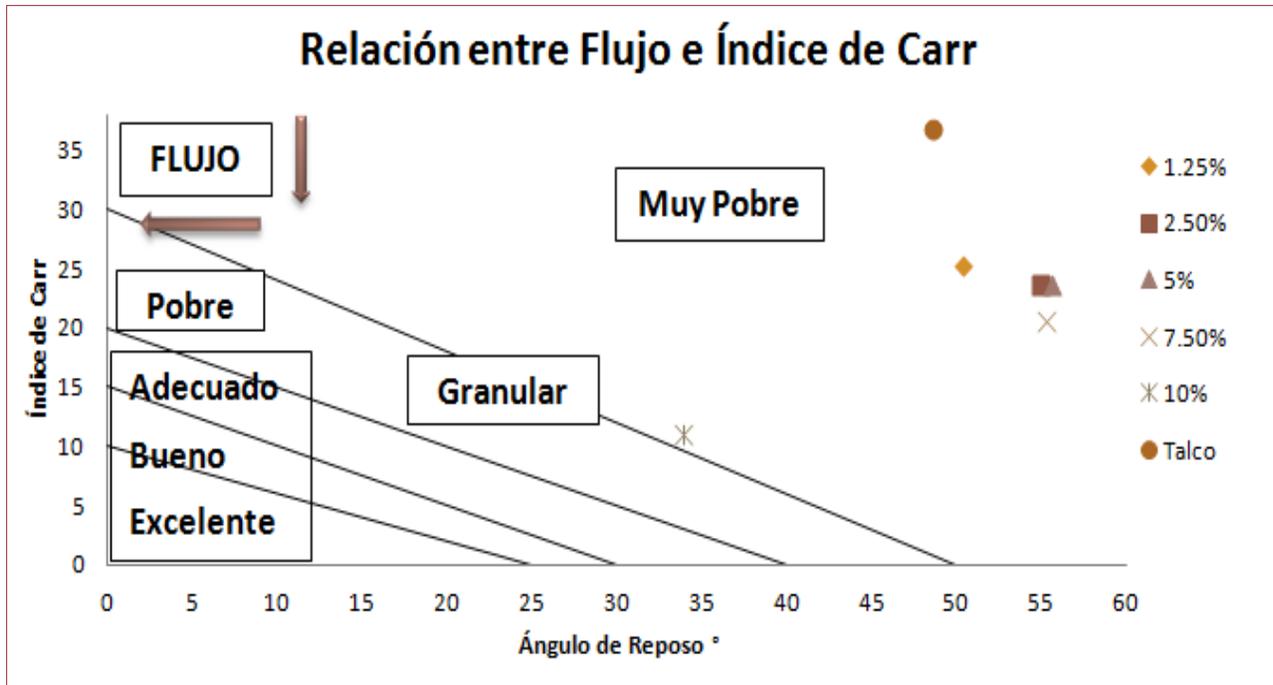


Figura 15. Clasificación de flujo a partir de relación entre Índice de Carr y ángulo de reposo

En la Figura 15, la forma en la que se expresa el flujo es de arriba hacia abajo en el eje de las ordenadas, y de derecha a izquierda en el eje de las abscisas, por lo que entre más tiendan a 0 los valores calculados mejores propiedades de flujo tendrán los materiales.

Como podemos observar en la Figura 15, el Talco (indicado con un marcador de círculo) presenta las peores propiedades de flujo de todos los materiales ubicándose en la zona de flujo "Muy Pobre". Los lotes "1.25%", "2.5%", "5%" y "7.5%" se encuentran en la misma zona que el talco pero ligeramente más abajo en el eje de las ordenadas en este orden: Lote "1.25%", "2.5%" y "5%" a la misma altura y Lote "7.5%" que concuerda con la concentración de NLS.

En el caso del lote "10%" podemos observar que se encuentra en una zona que refleja mejores condiciones de flujo en comparación con los demás

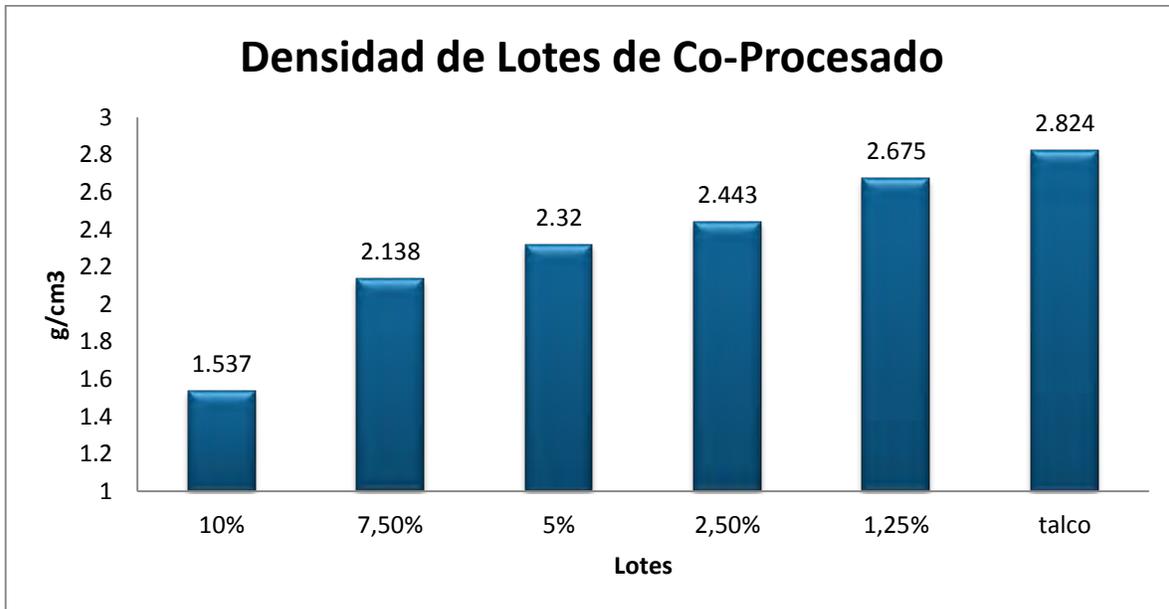


Figura 17. Densidad de cada lote de co- procesado y talco determinada con picnómetro de aire

Cómo se observa en la Figura 17, el material más denso es el talco y el menos el lote de co- procesado "10%". Reuniendo información de otras pruebas podemos establecer que una cierta cantidad de talco, por su tamaño de partícula reducido que va de 2.26 a 78.3 μ m según la Figura 10 y la forma irregular de la superficie de sus partículas, Figura 11 (F), ocupará menor volumen que los demás lotes debido al acomodo de sus partículas en los espacios interparticulares, siempre y cuando se haya comprimido su masa eliminando así los espacios vacíos del polvo.

Caso contrario, el lote "10%" de co-procesado al tener un mayor tamaño de partícula con partículas con tendencia esférica ocupan un lugar definido que promueve los espacios interparticulares resultando en que la masa de este lote ocupe una mayor unidad de volumen.

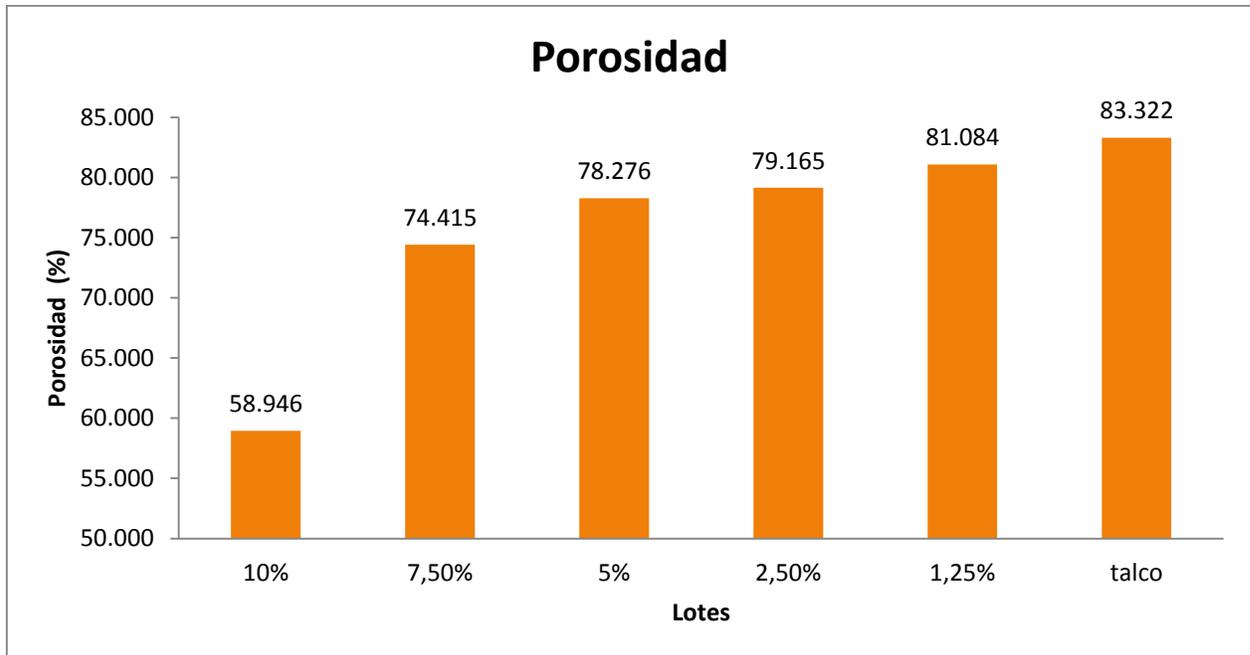


Figura 18. Porosidad de cada lote de co- procesado y talco

Tomando en cuenta el volumen aparente de los lotes, podemos observar en la Figura 18 que el material más poroso es el talco y el menos poroso es el lote de co-procesado "10%". El tamaño tan fino de partícula del talco promueve que el aire se incorpore fácilmente entre sus partículas. Es por esto que ante la presencia de movimiento constante en este material, su volumen decrece muy considerablemente desplazando el aire interno que contiene (densidad aparente y consolidada sección V.3.2.). De forma contraria, el lote de co-procesado al 10%, al ser un material de tipo granular, con partículas con tendencia esférica y un mayor tamaño en las mismas, permite contener una cantidad menor de aire con una variación menor ocupando espacios definidos en el polvo como tal.

Así, podemos determinar que los materiales que proporcionan mayor masa por unidad de volumen siguen este orden:

$$\text{Talco} > 1.25\% > 2.5\% > 5\% > 7.5\% > 10\%$$

Siguiendo el mismo orden para indicar los materiales más porosos

De esta manera podemos afirmar que la cantidad de NLS adsorbidas al talco es indirectamente proporcional a su densidad y porosidad.

9.2.6. Propiedades Compresivas

Para obtener una formulación eficiente de un compacto es importante conocer las propiedades compresivas de cada polvo (Osamura et al., 2016) y en esta prueba se evaluó la compactabilidad de los diferentes polvos que se define como la capacidad de un material para formar aglomerados coherentes o compactos mecánicamente fuertes después de su compresión y puede ser evaluada a través de los valores de resistencia a la ruptura del comprimido (Samayoa-Sandoval & Villafuerte-Robles, 2013)

Los 7 diferentes lotes utilizados en esta prueba se fabricaron de la siguiente manera: lote "Compritol" se mezclaron compritol más estearato de magnesio, los lotes 10%, 7.5%, 5%, 2.5%, 1.25% utilizando el lote de co-procesado correspondiente más estearato de magnesio y por último el lote "Talco" donde se mezcló únicamente talco y estearato de magnesio. En la tabla 18 podemos observar parámetros de monitoreo de la fabricación de los comprimidos como son el peso, diámetro y grosor de los mismos.

Tabla 18. Propiedades compresivas de Polvos (Co-procesados y Talco)

Lotes	Prueba	Peso (g)	Diámetro (cm)	Grosor (mm)	RR (Kg)	Observaciones	Interpretación
Compritol	A	0,8862	1,3074	71,501	1,6	Se quiebran por la mitad	Plástico
	B	0,9126	1,2992	75,946	3,2		
	C	0,9574	1,2979	76,962	3,1		
10%	A	0,9217	1,2252	47,625	19,1	No se quiebra. Comprimido resistente	Plástico
	B	0,9688	1,2928	56,083	18,8		
	C	0,9635	1,2903	49,53	14,8		

7.5%	A	0,9102	1,2948	34,925	15,6	Se desgastan de los lados; no se quiebran	Plástico
	B	0,9493	1,3005	36,271	16,8		
	C	0,9426	1,2954	35,687	14,2		
5%	A	0,966	1,3053	35,8902	10,7		Plástico
	B	0,9611	1,3076	34,4932	9,2		
	C	0,9108	1,3028	45,72	10,5		
2.5%	A	0,9151	1,3017	32,131	10,7	Se quiebran por láminas	Elástico
	B	0,9754	1,3017	34,036	10,4		
	C	0,8958	1,3004	31,369	9,2		
1.25%	A	0,9671	1,303	33,578	7,2	Se quiebran por láminas	Elástico
	B	0,9175	1,3043	31,242	4,8		
	C	0,7608	1,3055	29,21	4,3		
Talco	A	0,7382	1,3036	34,29	0	Quebradizos	Elástico
	B	0,939	1,2909	27,686	1,9		
	C	0,9615	1,3106	34,671	1,7		

Los datos de grosor mostrados en la tabla 18 muestran una tendencia decreciente que va del lote de "Compritol" que presenta mayor grosor, pasando por los lotes de co-procesado 10% a 1.25%, hasta el lote "Talco", el cual presenta el menor grosor. Este comportamiento se puede apreciar con mayor detalle en la Figura 19.

Como ya se explicó en la sección 9.2.5, la ocupación espacial de los lotes tiende a ser esférica al aumentar la concentración de NLS, es por esta razón que al aplicar una fuerza de compresión los comprimidos serán más gruesos a diferencia de los comprimidos que tienen más concentración de talco donde el acomodo de partículas amorfas e irregulares es mayor dejando muy pocos espacios entre sí.

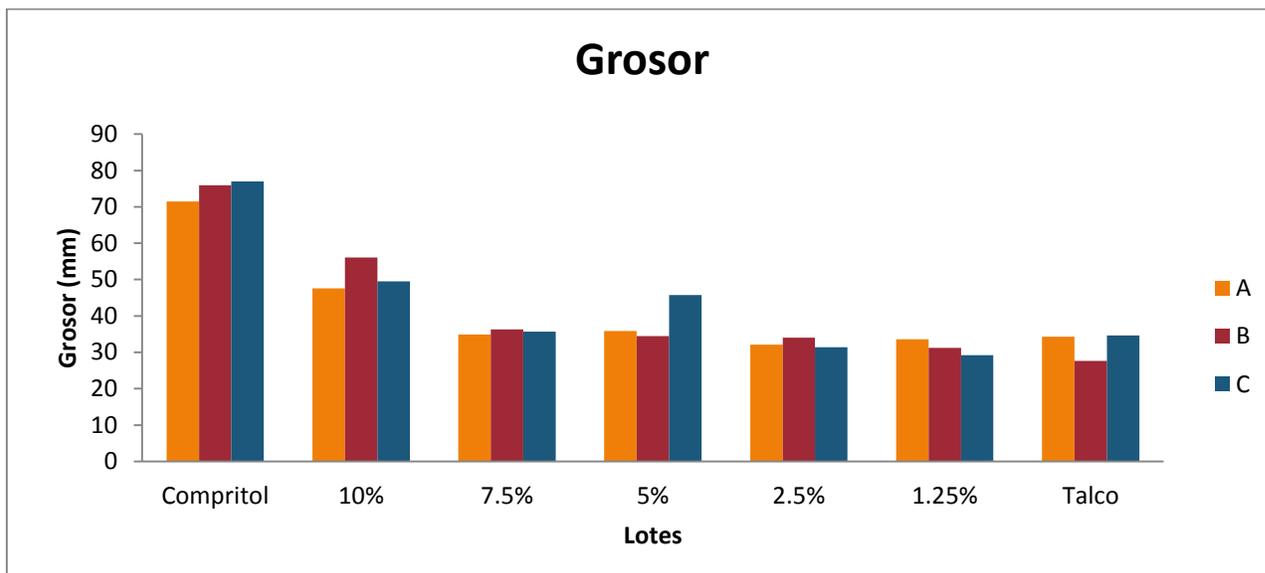


Figura 19. Grosor de comprimidos según cada lote bajo condiciones variables de mezclado y compresión.

En cuanto a los valores de resistencia a la ruptura, observamos los diferentes comportamientos de los lotes trabajados mostrando diferencias elásticas por parte del talco y plásticas en los lotes 5%, 7.5%, 10% y "Compritol". En el apartado de observaciones de la tabla 18, (ver Anexo/ Propiedades Compresivas) se aprecia que a pesar de que el Compritol muestra un comportamiento plástico y el talco elástico, la mezcla de la cera (Compritol) y el talco generan un comprimido más resistente que los comprimidos fabricados con estos materiales sin mezclar.

El hecho de que los polvos tengan un alto grado de deformación plástica significa que el área de contacto entre partículas puede incrementarse eficientemente, por lo que a su vez la deformación plástica es una propiedad deseada para obtener una buena compactabilidad (Tsfai and Goran, 1999). Comprimidos formulados a base de excipientes lipídicos muestran buenas propiedades fisicoquímicas en términos de dureza,

espesor, uniformidad, friabilidad y resistencia a la ruptura (Rosiaux et al., 2015). De forma contraria, la deformación elástica es indeseable para obtener una Buena compactabilidad (David and Augsburger, 1977). Por lo que al agregar mayor cantidad de cera al talco aumentamos el grado de compactabilidad de los comprimidos.

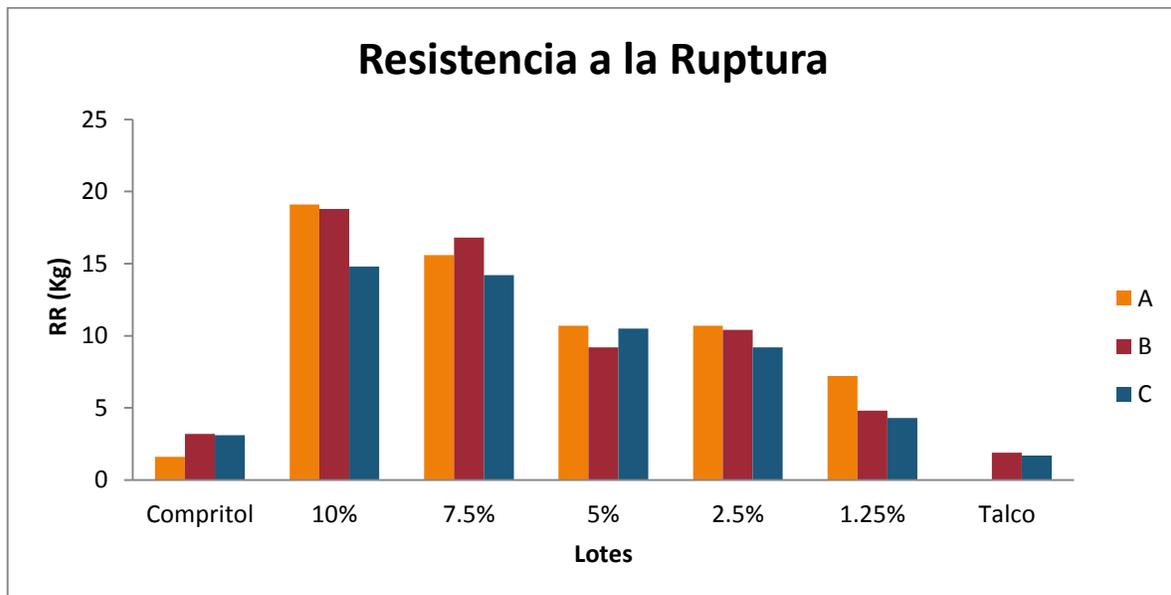


Figura 20. Resistencia a la ruptura bajo condiciones variables de mezclado y compresión

En la Figura 20 se aprecia un comportamiento creciente de la resistencia a la ruptura en este orden: "Talco", "Compritol", "1.25%", "2.5%", "5%", "7.5%" y "10%", siendo este último el lote que presenta comprimidos más compactos.

Igualmente podemos observar que de forma generalizada, las condiciones de mezclado establecidas (Tabla 13): 5 mins prueba A, 5 mins prueba B y 30 mins prueba C, afectan el grado de compactación de los comprimidos ya que en los lotes de polvos puros: "Compritol" y "Talco" son muy parecidos los valores de RR en cualquiera de las tres pruebas, sin embargo, en los

demás lotes hay una tendencia a disminuir los valores de RR en la prueba C con respecto a la prueba A y a la B. Esto debido al grado de incorporación de los materiales al momento de mezclarse (Barling, Morton, & Hapgood, 2015), siendo la prueba C la que indica mayor tiempo de mezclado (30 mins). De esta forma la cera (Compritol) al estar mejor incorporado con el talco, este último parece disociar los efectos de compactabilidad que provee la cera disminuyendo sus valores de RR con respecto a las pruebas A y B.

9.3. Aplicaciones

Un co-procesado de esta naturaleza permite optimizar procesos de fabricación mediante la aplicación de la compresión directa como opción para la manufactura de formas cosméticas sólidas, como son los polvos compactos. De igual manera, el escalamiento industrial es viable ya que los equipos rotor-estator en el sector cosmético son comercialmente utilizados para la fabricación de emulsiones.

Una de las aplicaciones cosméticas más atractivas de este co-procesado es para las formas cosméticas sólidas dependientes del color ya que permitiría una mejor estabilidad y por lo tanto una mayor vida de anaquel. Durante el proceso, se evitaría aplicar calor al mezclado evitando la etapa de enfriamiento que puede propiciar la separación de los colorantes y/o pigmentos utilizados en la formulación. En el caso de una formulación con el presente co-procesado facilitaría la incorporación de los pigmentos por dos razones principales: 1, se realizaría un mezclado en frío y 2, la materia lipofílica permite una mejor incorporación de los pigmentos minimizando la posibilidad de separación de los mismos a corto o largo plazo.

X. CONCLUSIONES

Se desarrolló y caracterizó un co-procesado a base de nanopartículas lipídicas sólidas de Compritol® 888 (Behenato de Glicerilo) mediante el método de homogeneización a alta presión en caliente determinando que a mayor proporción de ceras utilizadas en las formulaciones de los lotes de co-procesado cambian las propiedades reológicas del talco micronizado. Se estableció que el lote de co-procesado al 10% de NLS presentó propiedades que mostraron su funcionalidad dentro de procesos de fabricación de cosméticos siendo estas el mayor rango de tamaño de partícula de todos los lotes que va de los 32.85 μm a los 348 μm derivando en una apariencia final del co-procesado de tipo granular. Adicionalmente presentó los valores más bajos de ángulo de reposo de 33.80° e Índice de Carr de 11%, lo cual indica que el polvo demostró tener un buen flujo. Seguido a esto, tras el análisis de las propiedades compresivas, densidad y porosidad del lote en cuestión, se determinó que el material es de tipo plástico y menos denso (1.537g/mL) y poroso (58.946%) que los demás lotes por lo que se establece que cuenta con una alta capacidad para formar compactos.

XI. PERSPECTIVAS

Como propósito a corto plazo para dar continuidad a este trabajo, se plantea llevar a cabo la caracterización del co-procesado a un rango de concentraciones de NLS de Compritol® 888 que oscilen entre las dos concentraciones con mejores propiedades reológicas demostradas en este trabajo con el fin de determinar una concentración óptima para su aplicación.

Tomando en cuenta perspectivas futuras, se pretende ahondar en la optimización de procesos a través del análisis del método de fabricación del co-procesado o la búsqueda de otras técnicas para ser desempeñadas con el objetivo de mejorar tiempos de proceso, energía utilizada y aplicabilidad en la industria. Tomando en cuenta técnicas potencialmente escalables en la industria, el secado por aspersion repunta como primera opción.

Finalmente, como segunda perspectiva a futuro, se busca profundizar en el estudio toxicológico del co-procesado para determinar la inocuidad en sus posibles aplicaciones cosméticas, específicamente en el área de las formas cosméticas dependientes de color.

XII. REFERENCIAS

De acuerdo a Mendeley APA

1. Abd-Allah, F. I., Dawaba, H. M., Samy, A. M., & Nutan, M. T. (2014). Application of solvent injection method to develop stable, sustained release solid lipid nanoparticles of curcumin. *International Journal of Development Research*, 4(12), 2734–2742. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/312655249_Application_of_solvent_injection_method_to_develop_stable_sustained_release_solid_lipid_nanoparticles_of_curcumin
2. Aburahma, M. H., & Badr-eldin, S. M. (2014). Compritol 888 ATO: a multifunctional lipid excipient in drug delivery systems and nanopharmaceuticals. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 11(12), 1865–1883. <http://doi.org/10.1517/17425247.2014.935335>
3. Anurova, M. N., Bakhrushina, E. O., & Demina, N. B. (2015). Review of Contemporary Gel-Forming Agents in the Technology of Dosage Forms. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 49(9), 627–634. <http://doi.org/10.1007/s11094-015-1342-5>
4. Aulton, M. E., & Taylor, K. M. G. (Eds.). (2017). *Aulton's Pharmaceutics E-Book: The Design and Manufacture of Medicines* (5th ed.). China: Elsevier Health Sciences. Retrieved from https://books.google.com.mx/books?id=HXfODgAAQBAJ&source=gb_s_navlinks_s
5. Barling, D., Morton, D. a V, & Hapgood, K. (2015). Pharmaceutical dry powder blending and scale-up: Maintaining equivalent mixing conditions using a coloured tracer powder. *Powder Technology*, 270(PB), 461–469. <http://doi.org/10.1016/j.powtec.2014.04.069>
6. Bernad, M. J. (n.d.). Facultad de Química. Retrieved March 2, 2017, from http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Tema2-Parte1-Polvos_15159.pdf
7. Boonme, P., Souto, E. B., Wuttisantikul, N., Jongjit, T., & Pichayakorn, W. (2013). Influence of lipids on the properties of solid lipid nanoparticles from microemulsion technique. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 115(7), 820–824. <http://doi.org/10.1002/ejlt.201200240>
8. Buey, C. de S., & García, M. R. (2012). Scribd. Retrieved January 7, 2015, from <https://www.scribd.com/doc/86918433/PESO-ESPECIFICO-POROSIDAD-PICNOMETRO-HELIO>
9. Butani, D., Yewale, C., & Misra, A. (2016). Topical Amphotericin B solid lipid nanoparticles: Design and development. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 139(1), 17–24. <http://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.07.032>

10. Chattopadhyay, P., Shekunov, B. Y., Yim, D., Cipolla, D., Boyd, B., & Farr, S. (2007). Production of solid lipid nanoparticle suspensions using supercritical fluid extraction of emulsions (SFEE) for pulmonary delivery using the AERx system. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(6), 444–453. <http://doi.org/10.1016/j.addr.2007.04.010>
11. Chaudhari, P. D., Phatak, a a, & Desai, U. (2012). A Review : Coprocessed Excipients-An Alternative to Novel Chemical Entities. *International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences*, 1(4), 1480–1498. Retrieved from www.ijpcsonline.com
12. Chávez, M. N. (2007). *Aplicación de un diseño "SIMPLEX CENTROIDE" para el desarrollo de una formulación de tabletas de tabletas por compresión directa con el empleo de tres diluentes - aglutinantes(PARTECK® SI 400, LACTOPRESS SPRAY-DRIED® Y AVICEL® PH-200)*. Universidad Nacional Autónoma de México. Retrieved from [http://132.248.9.34/pd2008/0626952/0626952.pdf#search="Ángulo de reposo"](http://132.248.9.34/pd2008/0626952/0626952.pdf#search=)
13. Chirio, D., Gallarate, M., Peira, E., Battaglia, L., Serpe, L., & Trotta, M. (2011). Formulation of curcumin-loaded solid lipid nanoparticles produced by fatty acids coacervation technique. *Journal of Microencapsulation*, 28(6), 537–548. <http://doi.org/10.3109/02652048.2011.590615>
14. Chowdary, K. P. R., & Ramya, K. (2013). Recent Research on Co-Processed Excipients for Direct Compression-A Review. *International Journal of Comprehensive Pharmacy*, 04(02), 1–5.
15. Council of Europe. (2010). Bulk density and tapped density of powders. In *European pharmacopoeia 7.0* (7th ed., pp. 305 – 308). Estrasburgo: Council of Europe. Retrieved from <http://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/EP7/DATA/20934E.PDF>
16. Daro, N., Moulet, L., Penin, N., Paradis, N., Létard, J. F., Lebraud, E., ... Guionneau, P. (2017). Spray-drying to get spin-crossover materials. *Materials*, 10(60), 1–13. <http://doi.org/10.3390/ma10010060>
17. De Navarre, M. G. (1962). *The Chemistry and Manufacture of Cosmetics*. Florida: Princeton.
18. Draelos, Z. D. (2011). Reinvigorating cosmetic dermatology with the nanoparticle revolution. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 10(4), 251–252. <http://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2011.00591.x>
19. Dragicevic, N., & Maibach, H. I. (Eds.). (2016). *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Nanocarriers* (1st ed.). Alemania: Springer. Retrieved from <https://books.google.com.mx/books?id=zB1aCwAAQBAJ&pg=PA181&dq=Swiss+Cellular+White+Intensive+Ampoules&hl=en&sa=X&ved=0ahUKEwjepjjjPnMAhWr5oMKHR0DAeIQ6AEIGjAA#v=onepage&q=solid%20lipid&f=false>

20. Eraga, S. O., Arhewoh, M. I., Uhumwangho, M. U., & Iwuagwu, M. A. (2015). Characterisation of a novel, multifunctional, co-processed excipient and its effect on release profile of paracetamol from tablets prepared by direct compression. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(9), 768–772. <http://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.07.008>
21. Gallarate, M., Battaglia, L., Peira, E., & Trotta, M. (2011). Peptide-loaded solid lipid nanoparticles prepared through coacervation technique. *International Journal of Chemical Engineering*, 2011, 1–6. <http://doi.org/10.1155/2011/132435>
22. Ganesan, P., & Narayanasamy, D. (2017). Lipid nanoparticles: Different preparation techniques, characterization, hurdles, and strategies for the production of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for oral drug delivery. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 6(May), 37–56. <http://doi.org/10.1016/j.scp.2017.07.002>
23. Gao, S., & McClements, D. J. (2016). Formation and stability of solid lipid nanoparticles fabricated using phase inversion temperature
24. method. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 499, 79–87. <http://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2016.03.065>
25. GATTEFOSSÉ. (2010). GATTEFOSSÉ. Retrieved August 23, 2016, from <http://www.gattefosse.com/en/applications/compritol-888-ato.html>
26. Gonnissen, Y., Verhoeven, E., Peeters, E., Remon, J. P., & Vervaet, C. (2008). Coprocessing via spray drying as a formulation platform to improve the compactability of various drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 69(1), 320–334. <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.11.009>
27. Hadkar, U. B. (2008). *Physical Pharmacy* (9th editio). Pune: Nirali Prakashan.
28. Jani, R., & Patel, D. (2015). Hot melt extrusion: An industrially feasible approach for casting orodispersible film. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(4), 292–305. <http://doi.org/10.1016/j.ajps.2015.03.002>
29. Juttulapa, M., Piriyaarasarth, S., Takeuchi, H., & Sriamornsak, P. (2017). Effect of high-pressure homogenization on stability of emulsions containing zein and pectin. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12(1), 21–27. <http://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.09.004>
30. Lohani, A., Verma, A., Joshi, H., Yadav, N., & Karki, N. (2014). Nanotechnology-Based Cosmeceuticals. *ISRN Otolaryngology*, 2014, 1–14. <http://doi.org/10.1155/2014/843687>
31. Lumay, G., Boschini, F., Traina, K., Bontempi, S., Remy, J. C., Cloots, R., & Vandewalle, N. (2012). Measuring the flowing properties of powders and grains. *Powder Technology*, 224, 19–27. <http://doi.org/10.1016/j.powtec.2012.02.015>

32. Mahajan, P. S., Mahajan, K. B., & Darekar, A. B. (2015b). A Review on Solid Lipid Nanoparticles (SLN): An Advanced Treatment Modality. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(9), 3698–3712.
[http://doi.org/http://dx.doi.org.pbidi.unam.mx:8080/10.13040/IJPSR.0975-8232.6\(9\).3698-12](http://doi.org/http://dx.doi.org.pbidi.unam.mx:8080/10.13040/IJPSR.0975-8232.6(9).3698-12)
33. Mallol, J. (2005). *Densificación y Flujo de Lechos de Partículas de Cuarzo*. Castellón de la Plana: Universidad Jaume.
34. Malvern. (2017). Malvern. Retrieved March 14, 2017, from <http://www.malvern.com>
35. Mehnert, W., & Mäder, K. (2012). Solid lipid nanoparticles: Production, characterization and applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(SUPPL.), 83–101. <http://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.021>
36. Nadavadekar, P., & Koliyote, S. (2014). Coprocessed Excipients for Orally Disintegrating Dosage Form. *International Journal of Pharma Research & Review*, 3(4), 95–100. Retrieved from <http://ijpr.in/Data/Archives/2014/april/0303201401.pdf>
37. Osamura, T., Takeuchi, Y., Onodera, R., Kitamura, M., Takahashi, Y., Tahara, K., & Takeuchi, H. (2016). Characterization of tableting properties measured with a multi-functional compaction instrument for several pharmaceutical excipients and actual tablet formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 510(1), 195–202. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.05.024>
38. Patel, H., & Gohel, M. (2016). A review on developement of multifunctional co-processed excipient. *Journal of Critical Reviews*, 3(2), 48–54. Retrieved from <http://innovareacademics.in/journals/index.php/jcr/article/view/11811/5247>
39. Puglia, C., & Bonina, F. (2012). Lipid nanoparticles as novel delivery systems for cosmetics and dermal pharmaceuticals. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 9(4), 429–441. <http://doi.org/10.1517/17425247.2012.666967>
40. Pusapati, R. T., Kumar, K., Rapeti, S. S., & Murthy. (2014). Development of co-processed excipients in the design and evaluation of atorvastatin calcium tablets by direct compression method. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 4(2), 102 – 106. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4083533/>
41. Quintanar, G. Compresión. Material no publicado.
42. Raj, S., Jose, S., Sumod, U. S., & Sabitha, M. (2012). Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 4(3), 186–193. <http://doi.org/10.1007/s11051-014-2792-5>

43. Roberts, M., Vellucci, D., Mostafa, S., Miolane, C., & Marchaud, D. (2012). Development and evaluation of sustained-release Compritol® 888 ATO matrix mini-tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 38(9), 1068–1076. Retrieved from <http://content.ebscohost.com.pbidi.unam.mx/>
44. Rodríguez Liceaga, M. F. (2014). *Desarrollo y evaluación de un co-procesado a base de talco y nanopartículas lipídicas sólidas para la elaboración de maquillaje facial*. Universidad Nacional Autónoma de México.
45. Rojas, J. (2015). Co-Processing Technologies. In A. S. Narang & S. H. S. Boddu (Eds.), *Excipient Design by Co-Processing for Direct Compression Applications* (pp. 589–612). Springer. Retrieved from <https://link-springer-com.pbidi.unam.mx:2443/book/10.1007/978-3-319-20206-8>
46. Rojas, J., Buckner, I., & Kumar, V. (2012). Co-processed excipients with enhanced direct compression functionality for improved tableting performance. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 38(10), 1159–1170. <http://doi.org/10.3109/03639045.2011.645833>
47. Rosiaux, Y., Jannin, V., Hughes, S., & Marchaud, D. (2015). Solid Lipid Excipients as Matrix Agents for Sustained Drug Delivery. In A. S. Narang & S. H. Boddu (Eds.), *Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery* (Vol. 1, pp. 237–271). Springer. http://doi.org/10.1007/978-3-319-20206-8_1
48. Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (Eds.). (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6ta ed.). Londres: Pharmaceutical Press.
49. Samayoa-Sandoval, L., & Villafuerte-Robles, L. (2013). Compactabilidad como un parámetro de funcionalidad del excipiente GalenIQ 720. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas*, 44(3), 34–45.
50. Sapro, M., Mayya, Y. S., & Venkataraman, C. (2017). Engineering of layered, lipid-encapsulated drug nanoparticles through spray-drying. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 154, 178–185. <http://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.03.037>
51. Shah, R., Eldridge, D., Palombo, E., & Harding, I. (2015). Production Techniques. In *Lipid nanoparticles: Production, characterization and stability* (pp. 23–43). Melbourne: Springer. <http://doi.org/10.1007/978-3-319-10711-0>
52. Shanmugam, S. (2015). Granulation techniques and technologies: Recent progresses. *BiolImpacts*, 5(1), 55–63. <http://doi.org/10.15171/bi.2015.04>

53. Sosnik, A., & Seremeta, K. P. (2015). Advantages and challenges of the spray-drying technology for the production of pure drug particles and drug-loaded polymeric carriers. *Advances in Colloid and Interface Science*, 223(May), 40–54. <http://doi.org/10.1016/j.cis.2015.05.003>
54. Tiwari, S., & Verma, P. (2011). Microencapsulation technique by solvent evaporation method (Study of effect of process variables). *INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACY & LIFE SCIENCES*, 2(8), 998–1005. Retrieved from <http://www.ijplsjournal.com/issues PDF files/aug 2011/10.pdf>
55. Torcello-Gómez, A., Wulff-Pérez, M., Gálvez-Ruiz, M. J., Martín-Rodríguez, A., Cabrerizo-Vílchez, M., & Maldonado-Valderrama, J. (2014). Block copolymers at interfaces: Interactions with physiological media. *Advances in Colloid and Interface Science*, 206, 414–427. <http://doi.org/10.1016/j.cis.2013.10.027>
56. Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2015). *Principios de Anatomía y Fisiología* (13va ed.). Mexico: Editorial Medica Panamericana. Retrieved from [http://www.medicapanamericana.com.pbidi.unam.mx:8080/VisorEbookV2/Ebook/9786079356705#{"Pagina": "155", "Vista": "Indice", "Busqueda": ""}](http://www.medicapanamericana.com.pbidi.unam.mx:8080/VisorEbookV2/Ebook/9786079356705#{)
57. *U.S. Pharmacopoeia-National Formulary [USP 35 NF 30]*. (2011). [1174] Powder Flow (Vol. 1). Rockville, Md: United States Pharmacopeial Convention. Retrieved from [http://www.drugfuture.com/pharmacopoeia/usp35/PDF/0801-0804 \[1174\] POWDER FLOW.pdf](http://www.drugfuture.com/pharmacopoeia/usp35/PDF/0801-0804 [1174] POWDER FLOW.pdf)
58. Uppuluri, P., Chakraborty, T., Devi, V. K., & Raichur, V. (2014). Preparation of Novel Co-processed Excipient - Study of Flow Properties and Compatibility. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 4(10), 5074–5081. Retrieved from www.ejmanager.com/mnstemps/36/36-1415702019.pdf
59. Villafuerte Robles, L. (2011). Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 42(1), 18–36. Retrieved from <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v42n1/v42n1a3.pdf>
60. Wade, J. B., Martin, G. P., & Long, D. F. (2015). An assessment of powder pycnometry as a means of determining granule porosity. *Pharmaceutical Development and Technology*, 20(3), 257–265. <http://doi.org/10.3109/10837450.2013.860550>

61. Wang, T., Wang, N., Zhang, Y., Shen, W., Gao, X., & Li, T. (2010). Solvent injection-lyophilization of tert-butyl alcohol/water cosolvent systems for the preparation of drug-loaded solid lipid nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 79(1), 254–261. <http://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2010.04.005>
62. Wells, J., (1988). *Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances*. New York: E. Horwood, Halsted,
63. Wu, C.-Y., Armstrong, B., & Vlachos, N. (2012). Characterization of Powder Flowability for Die Filling. *Particulate Science and Technology*, 30(4), 378 – 389. Retrieved from <http://eds.a.ebscohost.com.pbidi.unam.mx:8080/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=f750fabf-816f-4850-987f-d6af59ce0366%40sessionmgr4009&vid=3&hid=4105>
64. Yadav, P., Soni, G., Mahor, A., Alok, S., Singh Prakash, P., & Verma, A. (2014). Solid Lipid Nanoparticles: An Effective and Promising Drug Delivery System - A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Researchs*, 5(3), 1152–1162. [http://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.5\(3\).1152-62](http://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.5(3).1152-62)

XIII.ANEXO

Resumen de Propiedades Reológicas de los lotes de co – procesado y Talco

De acuerdo a las propiedades cualitativas y cuantitativas obtenidas del análisis reológico de los lotes de co-procesado y talco se puede observar que el lote 10% de co-procesado es el lote con mejores propiedades: Al tener una forma de partícula con mayor tendencia esférica que las de los demás lotes y por consiguiente un mayor tamaño de partícula se justifica su flujo granular comprobándolo con su bajo ángulo de reposo e índice de Carr. Es un material poco denso y poco poroso con un comportamiento plástico que le permite mejorar sus propiedades compresivas a comparación de los demás lotes.

Tabla 19. Propiedades Cuantitativas del análisis reológico de los lotes de co-procesado y Talco.

Lotes	Rango de tamaño de partícula (µm)		Ángulo de Reposo (°)	Índice de Carr	Densidad (g/ ml)	Porosidad (%)
Talco	2,26	78,3	48,54	36,67	2,824	83,322
1.25%	2,51	149	50,3	25,33	2,675	81,084
2.5%	2,92	164	54,9	23,67	2,443	79,165
5%	3,23	300	55,6	23,67	2,32	78,276
7.5%	4,43	326	55,28	20,5	2,138	74,415
10%	32,85	348	33,89	11	1,537	58,946

Tabla 20. Propiedades Cualitativas del análisis reológico de los lotes de co-procesado y Talco

Lotes	Forma de partícula	RR	Flujo
Talco	Irregular	Elástico	Muy Pobre
1.25%	Irregular	Plástico /Elástico	Muy Pobre
2.5%	Irregular	Plástico / Elástico	Muy Pobre
5%	Tendencia granular	Plástico	Muy Pobre
7.5%	Tendencia granular	Plástico	Pobre
10%	Granular	Plástico	Granular

Isoterma de Adsorción

Tabla 21. Datos teóricos de adsorción de Compritol al talco de acuerdo a la cantidad de NLS en el medio

LOTES	1.25%	2.5%	5%	7.5%	10%
NLS (g)	125	250	500	750	1000
Compritol adsorbido (g)	12.5	25	50	75	100

Referenciado de (Rodríguez Liceaga, 2014)

Tabla 22. Concentraciones utilizadas para la isoterma de adsorción de NLS de Compritol®.

Concentración	Talco (g)	NLS (g)	Agua (g)	NLS adsorbidas (g)
1	2	0.4	44	0
2	2	0.8	41	0.0350
3	2	1.2	38	0.1236
4	2	1.6	35	0.3248
5	2	2.0	32	0.3799
6	2	2.4	29	0.8088
7	2	2.8	26	1.3724
8	2	3.2	23	1.4486
9	2	3.6	20	1.5447
10	2	4.0	17	1.8485

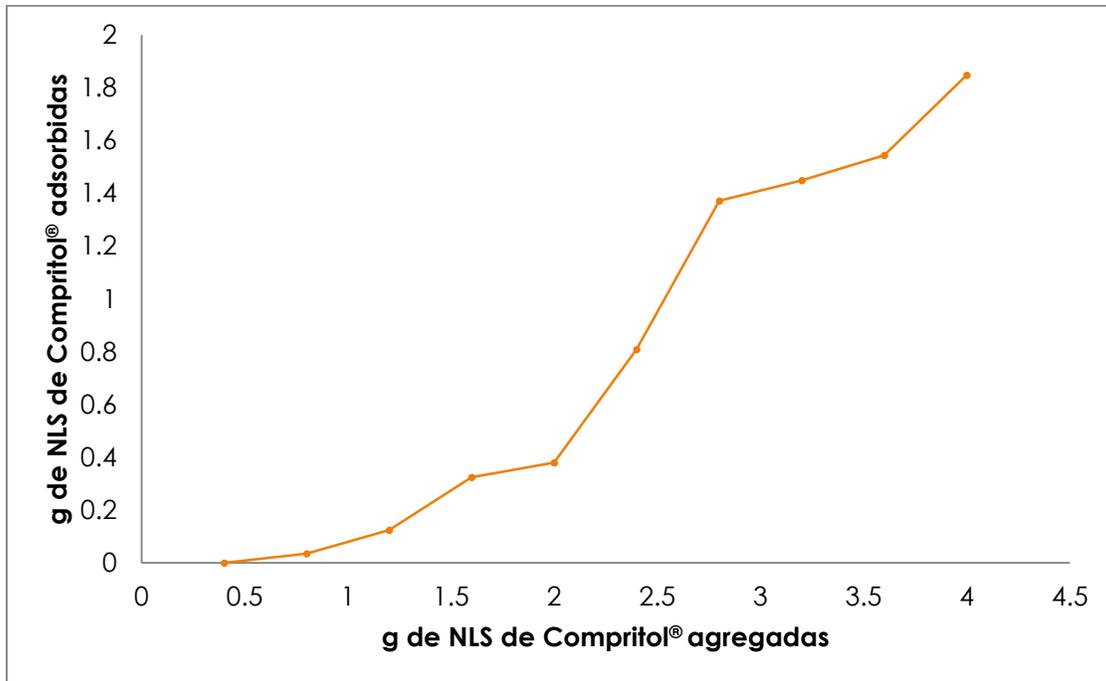


Figura 21. Gráfico de g de NLS de Compritol® adsorbidas $f=(g$ NLS de Compritol® agregadas

Propiedades Compresivas

Cuando los materiales son dúctiles, se deforman modificando su forma (fluido plástico). Los comprimidos fabricados a base de polvos plásticos permanecerán intactos cuando el estrés sea removido.

Los materiales elásticos no presentan cambio permanente tras una fuerza de compresión aplicada pues el material recupera su forma al liberar la carga ejercida. El comportamiento de comprimidos fabricados a base de polvos elásticos es claramente definido por presencia de laminación o descarapelamientos y comúnmente son comprimidos quebradizos.