



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**EVALUACIÓN DEL EFECTO LUBRICANTE DE NANOPARTÍCULAS  
LIPÍDICAS SÓLIDAS A BASE DE ESTEARATOS, BEHENATOS Y  
ÉSTERES DE GLICERILO COMO EXCIPIENTES DEL  
PROCESO DE COMPRESIÓN FARMACÉUTICO.**

INFORME DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRA EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q.F.B. LIZBETH MARTÍNEZ ACEVEDO



TUTOR: DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO

2015



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.

## **JURADO ASIGNADO**

- Presidente:** Dra. María Josefa Bernad Bernad  
(Facultad de Química-UNAM)
- Vocal:** Dra. Luz María Melgoza Contreras  
(UAM-Xochimilco)
- Vocal:** Dra. Patricia Guadarrama Acosta  
(Instituto de Investigaciones en Materiales-UNAM)
- Vocal:** Elizabeth Piñón Segundo  
(FES Cuautitlán-UNAM)
- Secretario:** Dra. Yareli Rojas Aguirre  
(Facultad de Química-UNAM)

## **TUTOR**

**Dr. David Quintanar Guerrero**

---

## **AGRADECIMIENTOS**

A la **Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)** por la formación académica de calidad.

A mi asesor, el **Dr. David Quintanar Guerrero**, por su paciencia, apoyo y consejos brindados para el desarrollo de este proyecto. Con quien además comparto los logros obtenidos.

A los miembros del **Jurado**, por su tiempo, atención y valiosos comentarios que enriquecieron la presentación de este trabajo.

A la **Dra. Ana Leticia Fernández Osorio** de la FES Cuautitlán, UNAM por su colaboración en los estudios de difracción de rayos X.

A la **Dra. Luz María Zambrano Zaragoza** de la FES Cuautitlán, UNAM por su apoyo en la determinación de la fuerza de eyección de comprimidos.

A mis compañeros de laboratorio y ahora amigos: Gilberto García, Gustavo Vidal, Viridiana Llera, Diana Contreras y Sergio Alberto Bernal. A los amigos que han apoyado cada decisión tomada y escuchado todo este tiempo: Carla Jiménez, Estefanía Jalpa, Karla Trejo, Eva Aquino, Victoria López, Armando Navarro y Alfredo Cruz.

**“Por mi raza hablará el espíritu”**

**Dedicado a  
mi querida familia.**

**LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**Laboratorio de Investigación y Posgrado en Tecnología Farmacéutica (L-323),  
Campo 1, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.**

Este trabajo fue presentado en modalidad de cartel:  
QUIMIUNAM.  
Ciudad de México, abril 2015.

**“Elaboración de nanopartículas lipídicas sólidas a base de estearatos, behenatos y ésteres de glicerilo como lubricantes del proceso de compresión farmacéutico.”**

**Congreso Nacional de Biotecnología y Bioingeniería.  
Guadalajara, Jalisco, junio 2015.**

**“Elaboración de nanopartículas lipídicas sólidas a base de estearatos, behenatos y ésteres de glicerilo como lubricantes del proceso de compresión farmacéutico.”**

## **ABREVIATURAS**

<b>ANOVA</b>	<b>Análisis de varianza</b>
<b>FE</b>	<b>Fuerza de eyección</b>
<b>IP</b>	<b>Índice de polidispersidad</b>
<b>IR</b>	<b>Infrarrojo</b>
<b>MP</b>	<b>Materia prima</b>
<b>NLS</b>	<b>Nanopartículas Lipídicas Sólidas</b>
<b>NP's</b>	<b>Nanopartículas</b>
<b>PVAL</b>	<b>Alcohol polivinílico</b>

<b>ÍNDICE</b>	
<b>Introducción</b>	<b>Pág.1</b>
<b>Marco teórico</b>	
<b>1. Nanopartículas Lipídicas Sólidas</b>	<b>Pág.1</b>
<b>1.1. Métodos de preparación</b>	<b>Pág.2</b>
1.1.1. Homogenización a alta presión	Pág.2
1.1.2. Microemulsificación	Pág.2
1.1.3. Emulsificación evaporación	Pág.2
1.1.4. Emulsificación difusión	Pág.3
1.1.5. Nanoprecipitación	Pág.3
<b>2. Compresión</b>	<b>Pág.3</b>
2.1. Etapas del proceso de compresión	Pág.4
<b>3. Lubricación</b>	
3.1. Definición	Pág.5
3.2. Fundamentos	Pág.6
3.3. Lubricantes farmacéuticos	Pág.6
3.3.1. Sales metálicas de ácidos grasos	Pág.7
3.3.1.1. Estearato de magnesio	Pág.7
3.3.2. Ésteres de ácidos grasos	Pág.8
<b>Justificación</b>	<b>Pág.8</b>
<b>Objetivos</b>	
Objetivo general	Pág.8
Objetivos particulares	Pág.8
<b>Hipótesis</b>	<b>Pág.8</b>
<b>Desarrollo experimental</b>	
1. Preparación de Nanopartículas Lipídicas Sólidas de Compritol® ATO 888	Pág.9
2. Preparación de Nanopartículas Lipídicas Sólidas de Gelucire® 44/14	Pág.10
3. Preparación de Nanopartículas Lipídicas Sólidas de estearato de magnesio	Pág.11
4. Identificación de NLS de estearato de magnesio	Pág.12
5. Caracterización de NLS	
5.1. Determinación del tamaño de partícula	Pág.12
6. Aplicación de NLS	
6.1. Compresión de formulación modelo	Pág.13
6.2. Determinación de la fuerza de eyección	Pág.13
7. Análisis estadístico	Pág.13
<b>Resultados y discusión</b>	
1. Preparación de Nanopartículas Lipídicas Sólidas de Compritol®ATO888	Pág.13
2. Preparación de Nanopartículas Lipídicas Sólidas de Gelucire® 44/14	Pág.13
3. Preparación de Nanopartículas Lipídicas Sólidas de estearato de magnesio	Pág.14
3.1. Cantidad de estabilizante	Pág.14
3.2. Velocidad de agitación y velocidad de adición	Pág.15
3.3. Cantidad de lípido	Pág.15
4. Identificación de estearato de magnesio	
4.1. Espectroscopia de IR	Pág.17
4.2. Difracción de rayos X	Pág.18
5. Efecto lubricante de NLS	Pág.19
<b>Conclusiones</b>	<b>Pág.22</b>
<b>Perspectivas</b>	<b>Pág.22</b>
<b>Referencias</b>	<b>Pág.23</b>



## INTRODUCCIÓN

La obtención de materias primas que mejoren los procesos de producción y reduzcan los costos de fabricación de medicamentos abre un importante campo para el desarrollo e investigación de nuevos materiales o la mejora de los ya existentes. Las formas farmacéuticas se componen de uno o más fármacos y excipientes, de estos componentes dependen sus propiedades interparticulares. Interacciones entre dos partículas o una partícula y los equipos de procesamiento tienen influencia en los parámetros de una formulación farmacéutica como densidad, resistencia a la ruptura, uniformidad de la mezcla, características reológicas, granulación, desintegración, compresibilidad, eyección, imperfecciones superficiales, etc. [1]. Por esta razón, los lubricantes tienen un alto impacto en el proceso de fabricación de comprimidos, aunque pequeñas cantidades se añadan a la formulación.

La formación exitosa de un comprimido farmacéutico por compresión de las materias primas sólidas depende de la unión entre partículas a través de interfaces partícula-partícula [2], por consiguiente, depende de la forma, tamaño y electrostática de los excipientes farmacéuticos [3]. La adhesión de partículas es posible, ya sea debido a la presencia de aglutinante o debido al aumento del área de contacto, así una reducción en el tamaño de partícula hasta tamaños nanométricos podría cambiar la capacidad de lubricación de los excipientes utilizados en el proceso de compresión como resultado a una mayor área de contacto disponible para reducir la fricción entre partículas y entre material y las superficies metálicas.

Como una alternativa de la reducción de tamaño de partícula, las nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) han atraído la atención de la industria farmacéutica, cosmética y nutracéutica en los últimos años [4]. Aunque las NLS se han utilizado como sistemas de liberación de fármacos [4, 6], nuestro grupo ha reportado su uso como lubricantes farmacéuticos. De acuerdo a estos antecedentes del Laboratorio de Posgrado e Investigación en Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM el método de emulsificación desplazamiento de disolvente [5, 7, 8] se ha empleado para fabricar NLS de Compritol® 888 ATO (behenato de glicerilo). Entonces, dadas las propiedades físicas y químicas de los materiales lubricantes, en su mayoría materiales hidrofóbicos, sería factible la obtención de NLS.

En este trabajo se propone desarrollar métodos para la obtención de NLS de Compritol® ATO 888 (behenato de glicerilo) y Gelucire® 44/14 (glicéridos de lauroil polioxil-32) por dispersión en caliente y estearato de magnesio por nanoprecipitación de la reacción de estearato de sodio con sulfato de magnesio. Con base en la inexistencia de estudios sobre la aplicación de NLS como lubricantes en compresión directa, se evaluarán los nanosistemas comparándolos con los materiales en su forma comercial, con el propósito de conocer si es posible disminuir la concentración del lípido conservando las propiedades lubricantes o eficientar el proceso de lubricación mediante la aplicación de estas NLS, de tal manera que se impacte menos las propiedades físicas de los comprimidos y principalmente la biodisponibilidad del principio activo.

## MARCO TEÓRICO

### 1. Nanopartículas Lipídicas Sólidas

El término nanopartículas lipídicas sólidas se ha empleado para designar a las nanopartículas obtenidas a partir de lípidos [5]. Los lípidos son usados por su baja toxicidad, alta biodegradabilidad y la posibilidad de modificar la biodisponibilidad de algunos fármacos [6]. Entre estos se encuentran triglicéridos, ácidos

grasos, esteroides y ceras, que combinados con algún estabilizante y agua producen dispersiones estables [4].

### 1.1 Métodos de preparación

Para la obtención de NLS se emplean lípidos que a temperatura ambiente y corporal están en estado sólido, estabilizados por un o una mezcla de tensoactivos. Los principales métodos de preparación de NLS se mencionan a continuación.

#### 1.1.1 Homogenización a alta presión

La técnica de homogenización a alta presión puede ser en caliente o frío, su elección depende de las características físicas y químicas del fármaco. Los tamaños que se obtienen son menores a 500 nm.

Para preparar nanopartículas por la técnica en caliente, el lípido se funde por encima de su punto de fusión y es dispersado bajo agitación en una solución acuosa que contiene el tensoactivo previamente disuelto, esta solución acuosa se encuentra a la misma temperatura que el lípido fundido, en esta etapa se forma una pre-emulsión que es homogenizada con un homogenizador a alta presión, con la subsecuente formación de la nanoemulsión que al ser enfriada a temperatura ambiente forma la nanosuspensión.

En la técnica en frío el lípido fundido es enfriado fomentando la formación de micropartículas en el rango de 50 a 100  $\mu\text{m}$ , posteriormente estas micropartículas son dispersadas en una solución fría que contiene tensoactivo formando una pre-suspensión que es homogenizada a temperatura ambiente.

#### 1.1.2 Microemulsificación

Las microemulsiones son fluidos transparentes y termodinámicamente estables. Para preparar NLS por esta técnica se funde el lípido, otra solución que contiene el tensoactivo y cotensoactivo se calienta a una temperatura mayor al punto de fusión del lípido y es adicionada al lípido fundido con agitación en esta fase del proceso se forma la microemulsión, este sistema es dispersado en un medio acuoso a una temperatura entre 2 y 3°C manteniendo la agitación. La rápida cristalización de las gotas de lípido en el medio da la formación de NLS. Los tamaños de NLS obtenidos con esta técnica son menores a 500 nm.

#### 1.1.3 Emulsificación evaporación

En esta técnica el lípido es disuelto en un disolvente inmisible en agua (p. ej. cloroformo o ciclohexano) posteriormente es adicionado a una fase acuosa que contiene un tensoactivo, se forma la emulsión por medio de un homogenizador que reduce el tamaño de gota de la fase orgánica, posteriormente la evaporación del disolvente endurece el lípido, las partículas formadas se recuperan en la fase acuosa por liofilización. Los tamaños de partículas obtenidos por esta técnica son cercanos a 100 nm.

#### 1.1.4 Emulsificación difusión

En el método de emulsificación difusión, un disolvente orgánico con alta miscibilidad en agua se utiliza para disolver el lípido. Este disolvente previamente es saturado con agua para asegurar el equilibrio termodinámico. La disolución de lípido se añade a una solución acuosa con un tensoactivo previamente disuelto para obtener una emulsión. La solución saturada impide la difusión de las gotitas del disolvente en la fase acuosa, por lo que la formación de NLS se obtiene mediante la adición de un exceso de agua a

la emulsión, lo que facilita la difusión de las gotitas de disolvente. Teniendo tamaños de partícula menores a 100 nm [9].

Para la obtención de NLS de Compritol® ATO 888 y Gelucire®44/14 se empleó el método de dispersión en caliente, que surge como una modificación del método de emulsificación difusión. Donde el lípido se funde por arriba de su punto de fusión, una vez fundido se dispersa mediante agitación en una solución acuosa que contiene un tensoactivo disuelto previamente. La temperatura de la fase acuosa es la misma que la empleada para fundir el lípido. Formada la emulsión, esta es homogenizada con agitación a alta eficiencia (sistema rotor-estator). A diferencia del método de emulsificación difusión no se utilizan disolventes orgánicos para la disolución del lípido y no se requiere la adición de un exceso de agua para facilitar la difusión del lípido.

#### 1.1.5 Nanoprecipitación

Para la obtención de NLS de estearato de magnesio se adaptó el método de nanoprecipitación, inicialmente empleado para la producción de nanopartículas poliméricas [10]. Este método requiere un disolvente orgánico miscible en agua (p. ej. acetona, etanol, metanol, isopropanol o N - metilpirrolidona) que se utiliza para disolver el lípido. Esta fase lipídica (que contiene el lípido y fármaco, si es el caso) se añade por inyección a una solución acuosa (llamado antidisolvente) que contiene un tensoactivo y en algunos casos también un codisolvente o mezcla de codisolventes tales como polietileno glicol ó propileno glicol. El disolvente se mezcla con el antidisolvente mediante la agitación del sistema. Partículas lipídicas se forman después de la eliminación completa del disolvente lo que conduce a la precipitación de las nanopartículas. La selección del disolvente y antidisolvente, la relación de volumen, el orden de adición de mezcla de disolvente-antidisolvente y la velocidad de adición, son algunos de los parámetros críticos del proceso de precipitación [11].

## 2. Compresión

Los comprimidos se obtienen al ejercer una fuerza sobre un área expuesta de una determinada cantidad de sólidos contenidos en una cavidad o matriz. Las propiedades de un comprimido son afectadas por la formulación y el método de manufactura, se requieren buenas propiedades de flujo para facilitar el llenado de la matriz, compresibilidad para formar un buen compacto y buenas propiedades antiadherentes para facilitar la expulsión del comprimido [12].

El proceso de compactación se define como la compresión y consolidación de un sistema debido a la aplicación de una carga.

Durante la compresión, el volumen del material es reducido como resultado del desplazamiento de aire. El incremento de fuerza causa una deformación y rearreglo de partículas. La primera etapa de la compactación es una consolidación de polvos. Durante esta las partículas adoptan un orden de empaque más eficiente. La segunda fase es una deformación elástica o reversible. Si durante esta etapa la fuerza se eliminara, el polvo podría retornar por completo y de manera eficiente al estado de empaque. La tercera fase de la compactación es plástica o de deformación irreversible. Si se aplica demasiada fuerza al polvo, se producen fracturas por fragilidad. Si la fuerza se aplica con demasiada rapidez durante la relajación de la fuerza pueden aparecer desuniones y fracturas [13]. La Figura 1 muestra las etapas del proceso de compactación.

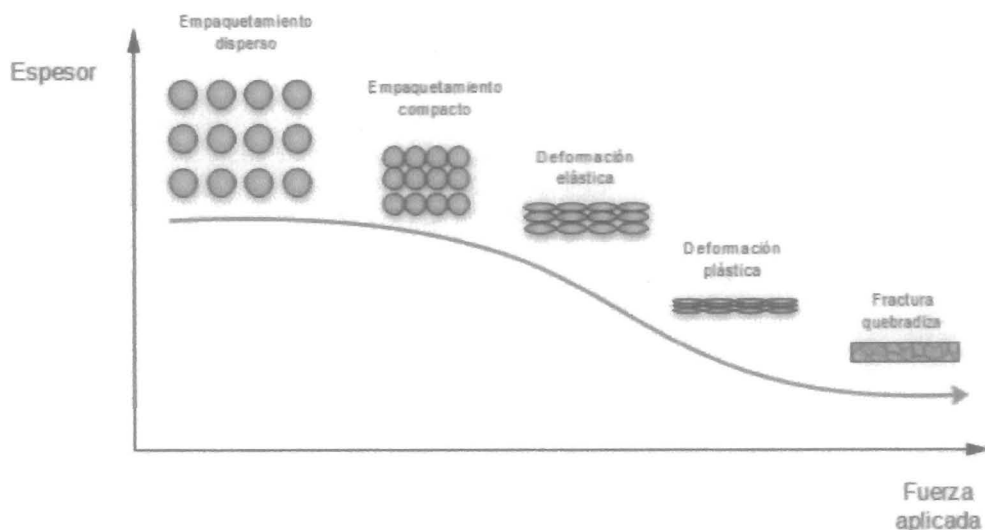


Figura 1. Etapas de compactación del polvo. Modificado de referencia [13].

Las propiedades finales del comprimido se ven afectadas por los mecanismos de consolidación de los polvos (formación de enlaces físicos y químicos) que dependen de la naturaleza del material, área superficial en los puntos de contacto, contaminación (recubrimiento como en el caso de estearato de magnesio) y la distancia interpartícula.

## 2.1 Etapas del proceso de compresión

**Reempaque (acomodamiento):** Es la colocación del polvo en la matriz, asegurándose que el volumen de llenado sea constante y uniforme, de modo que la variación del peso de los comprimidos sea mínima.

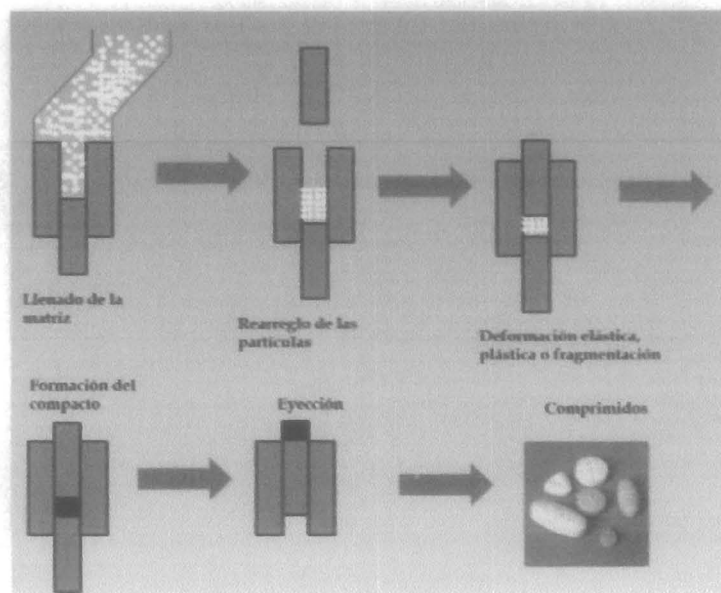
**Deformación de punto de contacto:** Es la fuerza aplicada a un material provocando una deformación plástica. Cuando las partículas se encuentran cerca sin llenar los vacíos entre ellas puede ocurrir un aumento en la fuerza de compresión aplicada causando una deformación en los puntos de contacto, la cual aumenta el área de contacto verdadera y la formación de áreas de unión potencial. Si la deformación desaparece totalmente, entonces es una deformación elástica.

**Fragmentación y/o deformación:** La existencia de una presión alta puede provocar la fractura de las partículas y grietas en el comprimido.

**Mecanismos de enlazamiento:**

1. **Enlazamiento mecánico:** Propone que bajo presión las partículas presentan una deformación frágil plástica o elástica, dando así una interacción de los bordes de las partículas, formando una unión mecánica.
2. **Enlazamiento intermolecular:** Propone que bajo una presión los puntos de contacto nuevos y limpios en su superficie están lo bastante cerca (alrededor de 5 nm) para poder unirse bajo fuerzas de van der Waals.

**Eyección:** Cuando el comprimido es retirado de la matriz, ocurre una elevación de la presión lateral dentro de la pared de la matriz, provocando un desplazamiento elástico del comprimido, aumentando su volumen entre un 2 y un 10 % al salir de la matriz. Una inadecuada lubricación provoca altas fuerzas de eyección. Fuerzas de eyección por debajo de 200 N son óptimas, aunque por arriba de 400 N son comunes; entre 400 y 800 N son consideradas altas [14]. La Figura 2 muestra las etapas del proceso de compresión descritas anteriormente.



**Figura 2.** Etapas del proceso de compresión.

### 3. Lubricación

#### 3.1 Definición

Un lubricante puede reducir la fricción entre partículas durante la densificación y entre el material-pared de la matriz durante la fase de eyección [15]. Un lubricante es todo material que forma una película entre las superficies rozantes de los sólidos, impidiendo el contacto directo de éstas. Un lubricante farmacéutico se refiere a un material que tiene las propiedades de lubricante, deslizando y antiadherente:

- El lubricante puede promover el flujo de partículas, por lo tanto tenemos un llenado reproducible de la matriz y se obtiene una uniformidad en el peso del comprimido. El término **deslizando** es usado para describir esta función.
- El lubricante puede prevenir que las caras del punzón se peguen con las caras del comprimido cuando esta es eyectada de la matriz. Esto se conoce como acción **antiadherente**.
- El lubricante puede prevenir la adhesión entre los lados del comprimido y la pared de la matriz conforme este es eyectado fuera de la matriz por el punzón inferior ascendente. La lubricación es esencialmente la superación de la fricción, y por lo tanto, esta función puede ser descrita como **lubricación**.



### 3.2 Fundamentos

La función del lubricante consiste en garantizar que la formación y eyección del comprimido pueden producirse con una fricción baja entre el sólido y la pared de la matriz. De tal manera que podemos definir fricción como la fuerza que resiste el deslizamiento de una superficie sólida sobre otra, y es causada por fuerzas de atracción entre las regiones de contacto de las superficies las cuales son siempre microscópicamente irregulares. Los mecanismos para la formación de los cuerpos partícula-partícula, de manera general, pueden ser adhesión y cohesión. Así, las atracciones entre superficies de diferente material son llamadas fuerzas de adhesión y las atracciones interparticulares de superficies del mismo material son llamadas fuerzas de cohesión [16, 17].

En general, la lubricación se relaciona con la reducción de la fricción. La fuerza de fricción es proporcional a la carga aplicada e independiente del área de contacto aparente, se denota por la siguiente ecuación:

$$F_{II} = \mu F_I$$

donde  $F_{II}$ ,  $\mu$ ,  $F_I$  son la fuerza de rozamiento proporcional a la carga externa, el coeficiente de fricción y la fuerza normal aplicada respectivamente. En esta ecuación la fuerza de fricción es proporcional al coeficiente de fricción, definido como la razón entre la fuerza de resistencia a la fricción y la fuerza normal que presionan las superficies. En modelos geométricos o mecánicos donde los entrelazamientos de las superficies ásperas predominantemente contribuyen a la fuerza de fricción, el papel de los lubricantes en la reducción de la fuerza de fricción es llenar estas cavidades superficiales [18]. Sin embargo, las fuerzas de adhesión involucradas entre los excipientes y los principios activos deben ser tomadas en cuenta.

Así la fricción está asociada a la adhesión. La energía de adhesión es la energía requerida para romper dos superficies diferentes. La fricción siempre aumenta con la adhesión entre las superficies. Jannin et al. [19], proponen que las uniones entre las partículas y las paredes de la matriz crecen durante el deslizamiento y los lubricantes previenen este crecimiento, resultando en un decremento en la fricción y las fuerzas de adhesión. Por tanto, si el material tiene la habilidad de reducir las interacciones adhesivas entre la tableta y las paredes de la matriz o la superficie inferior, este material puede ser un buen lubricante. En resumen, la compresión de tabletas es el resultado de un arreglo y deformación de partículas, formación de enlaces interpartículas y la recuperación de elasticidad después de la expulsión del comprimido de la matriz. El penúltimo paso de la compresión es la eyección. La fuerza de eyección es la fuerza necesaria para empujar la tableta de la matriz. Las bases físicas de la fuerza de eyección son las interacciones intermoleculares de la mezcla de polvos. Esta fuerza es la medición de las interacciones adhesivas entre dos superficies. Los enlaces entre los lados de la tableta y las paredes de la matriz se rompen cuando se empuja la tableta de la matriz durante la eyección.

### 3.3 Lubricantes farmacéuticos

Existen cuatro mecanismos de lubricación: lubricación hidrodinámica, elastohidrodinámica, mixta y enlazante. Los primeros tres mecanismos se aplican a lubricantes en fase líquida, por tanto en la industria farmacéutica el mecanismo más común es el último, aplicable a lubricantes sólidos. En la lubricación enlazante, un lubricante forma capas o películas entre las superficies o interfaces para reducir la fricción, donde se da la penetración del lubricante en las superficies ásperas. Estructuralmente

los lubricantes que presentan este mecanismo son moléculas de cadenas largas con grupos terminales como:

- -OH
- -NH<sub>2</sub>
- -COOH
- Iones metálicos como Mg<sup>2+</sup>

Las moléculas con estos grupos terminales pueden ser adsorbidas en las superficies metálicas o por otras partículas para formar una monocapa o multicapas [20]. Entre estas moléculas se encuentran las sales metálicas de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, ácidos grasos, materiales inorgánicos y polímeros. A continuación se mencionan los más importantes.

### 3.3.1 Sales metálicas de ácidos grasos

El estearato de magnesio, calcio y zinc son los más comúnmente empleados de este grupo. En relación a los ácidos grasos, estos presentan bajas temperaturas de fusión mientras que las sales metálicas de ácidos grasos presentan puntos de fusión más altos. Por otro lado, la fricción decrece cuando se incrementa la longitud de la cadena hidrocarbonada, aproximadamente el coeficiente de fricción se reduce de 0.5 a 0.1. Los valores del coeficiente de fricción comúnmente encontrados para lubricantes enlazantes están entre 0.15 y 0.50 [21].

#### 3.3.1.1 Estearato de magnesio

Es el lubricante más comúnmente utilizado, es un polvo blanco, ligero, fino, inodoro o con ligero olor a ácido esteárico, untuoso al tacto. Puede ser derivado de fuentes animales y plantas. Contiene no menos del 4% y no más del 5% de magnesio calculado con referencia a la sustancia seca. La fracción de ácidos grasos contenida es no menos del 40% de ácido esteárico y la suma de ácido esteárico y ácido palmítico no es menor de 90%. Es usado como lubricante, hidrofugante, antiapelmazante, demulcente y aditivo para productos cosméticos y farmacéuticos.

El estearato de magnesio es producido usando hidróxido de sodio para saponificar el ácido graso correspondiente para obtener la forma soluble (sal de sodio), seguido de la adición de la solución de sulfato o cloruro de magnesio para precipitar el estearato de magnesio; o por la reacción de óxido, hidróxido o carbonato de magnesio con ácido esteárico a temperaturas elevadas [22]. Los lotes comerciales del estearato de magnesio pueden consistir en una mezcla de cristales de diferentes formas, monohidratos (agujas), dihidratos (placas), trihidratos (agujas) y material amorfo (fragmentos de cera) [23]. Las evidencias indican que es el área específica y el tamaño de partícula más que la cantidad de estearato de magnesio utilizado lo que afecta la lubricación, la resistencia a la ruptura y el tiempo de disolución del comprimido.

Luego de un mezclado eficiente, las partículas del estearato de magnesio cubren las superficies del sustrato para formar una superficie lubricante. Durante la compresión, la capa lubricante recubre las partículas del sustrato, pero la incorporación de éste dentro de la matriz del comprimido, causa efectos indeseables en las propiedades del producto, disminuyendo la resistencia a la ruptura y retardando el tiempo de disolución [16, 24, 25, 26]. Sin embargo, es el lubricante más comúnmente utilizado.

### 3.3.2 Ésteres de ácidos grasos

En comparación con el estearato de magnesio, los compuestos de ésteres de ácidos grasos tienen menos efectos adversos con respecto a la resistencia a la ruptura del comprimido, disolución y tiempo de desintegración, debido a sus propiedades menos hidrófobas. Entre estos materiales están monoestearato de glicerilo, dibehenato de glicerilo y tribehenato de glicerilo (Compritol® 888 ATO) [19, 27]. Una cantidad igual al 2% (p/p) de Compritol® 888 ATO mostró la misma eficacia de lubricación de 0.75% (p/p) de estearato de magnesio en tabletas de celulosa microcristalina [21]. El Compritol® 888 ATO se compone de una mezcla de mono, di y tri behenatos de glicerol (18, 52 y 28% respectivamente). Se utiliza comúnmente como lubricante en 1.5-3% (p/p) durante el proceso de compresión como una alternativa cuando el estearato de magnesio presenta problemas [20, 28].

### JUSTIFICACIÓN

El desarrollo e investigación de nuevos materiales o la mejora de los ya existentes está orientado a la obtención de materias primas que favorezcan los procesos de producción y reduzcan los costos en la fabricación de medicamentos. En la producción de formas farmacéuticas sólidas, los lubricantes agregados en pequeñas cantidades a la formulación tienen un alto impacto en el proceso de fabricación y pueden influenciar la biodisponibilidad del principio activo, es por ello que se busca mejorar la capacidad lubricante de estearato de magnesio, Compritol® ATO 888 y Gelucire® 44/14 al reducir su tamaño de partícula, con las subsecuentes ventajas tecnológicas y biofarmacéuticas.

### OBJETIVOS

#### OBJETIVO GENERAL

- Evaluar el efecto de nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) de estearato de magnesio, Compritol® ATO 888 (behenato de glicerilo) y Gelucire® 44/14 (glicéridos de lauroil polioxil-32) como lubricantes para el proceso de compresión farmacéutico en relación a sus materias primas convencionales.

#### OBJETIVOS PARTICULARES

- Desarrollar el método de nanoprecipitación para la obtención de NLS de estearato de magnesio.
- Adaptar el método de dispersión en caliente para la elaboración de NLS de Compritol® ATO 888 y Gelucire® 44/14.
- Evaluar el efecto lubricante de los nanosistemas durante la compresión directa de una formulación farmacéutica modelo comparado con la materia prima comercial.

### HIPÓTESIS

Si la reducción en el tamaño de partícula de materiales empleados como lubricantes farmacéuticos en el proceso de compresión directa deja un área de contacto mayor disponible, se formarán mejores películas y en consecuencia se verán incrementadas sus propiedades lubricantes, afectando menos las propiedades físicas del comprimido y la biodisponibilidad del principio activo.



## DESARROLLO EXPERIMENTAL

La Figura 3 muestra la metodología desarrollada en este trabajo, la cual se dividió en dos etapas. La primera etapa consistió en la obtención de NLS de Compritol® ATO 888, Gelucire® 44/14 y estearato de magnesio y la segunda en evaluar el efecto lubricante de los nanosistemas comparados con la materia prima convencional.

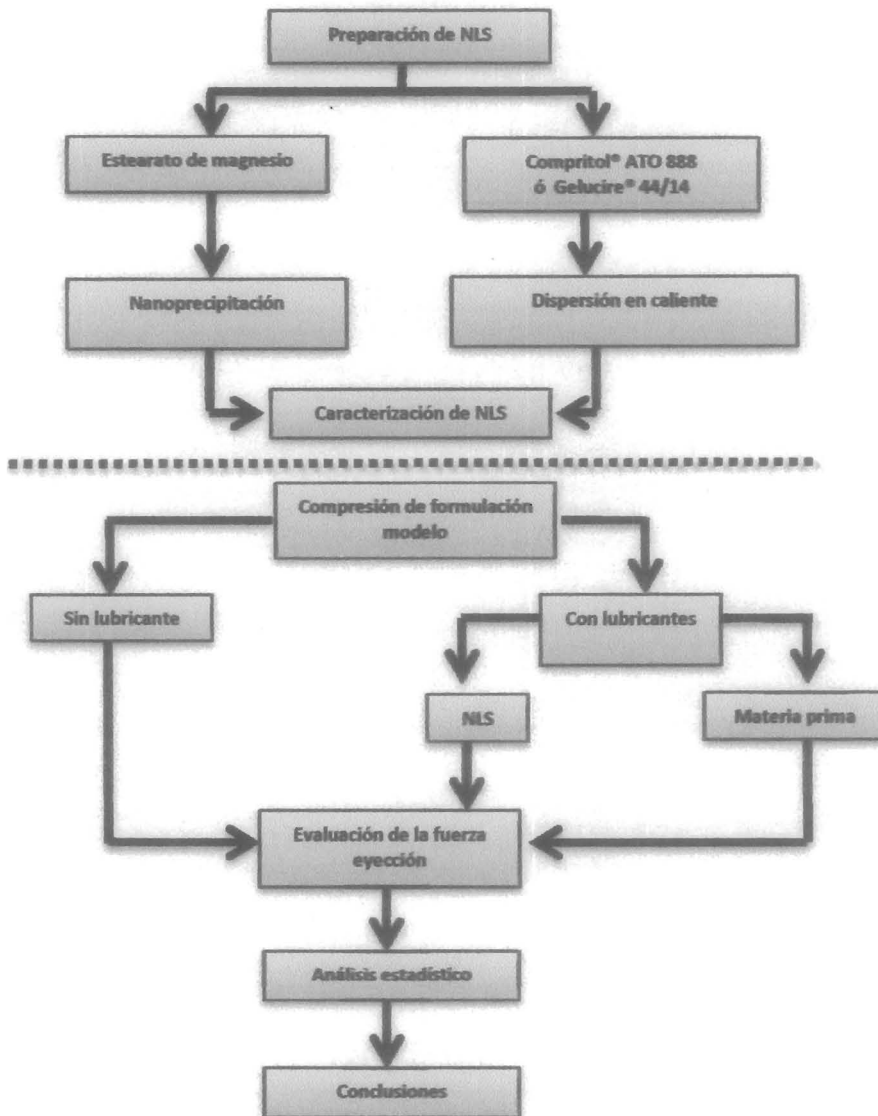


Figura 3. Metodología para la obtención de NLS como lubricantes farmacéuticos.

### 1. Preparación de nanopartículas lipídicas sólidas de Compritol® ATO 888

La elaboración de NLS de Compritol® ATO 888 se realizó por el método de dispersión en caliente (Figura 4), para ello se funde el lípido a 90°C (el punto de fusión de Compritol® ATO 888 es 70°C) y se disuelve el estabilizante PVAL (polivinil alcohol) en agua caliente manteniendo la temperatura de 90°C. Una vez fundido el lípido se agrega a la fase acuosa con agitación magnética a 800 rpm por 5 minutos,

pasado el tiempo se homogeniza con el sistema rotor estator (Ultraturrax T18, IKA LABORTECHNIK) a 11,000 rpm por tres ciclos de 5 min con reposo de 3 min entre cada ciclo. El sistema se enfría con hielo a 5°C terminado el último ciclo de agitación, después se mide el tamaño de partícula.

Se llevó a cabo la optimización de la cantidad de estabilizante, probando las concentraciones de 0.25, 0.50, 1, 2, 2.5, 3 y 5% de PVAL. La formulación óptima fue la siguiente:

**Tabla 1.** Composición de NLS de Compritol® ATO 888.

Componente	Cantidad (% p/p)
Compritol ATO 888	4
Estabilizante PVA	1
Agua	95

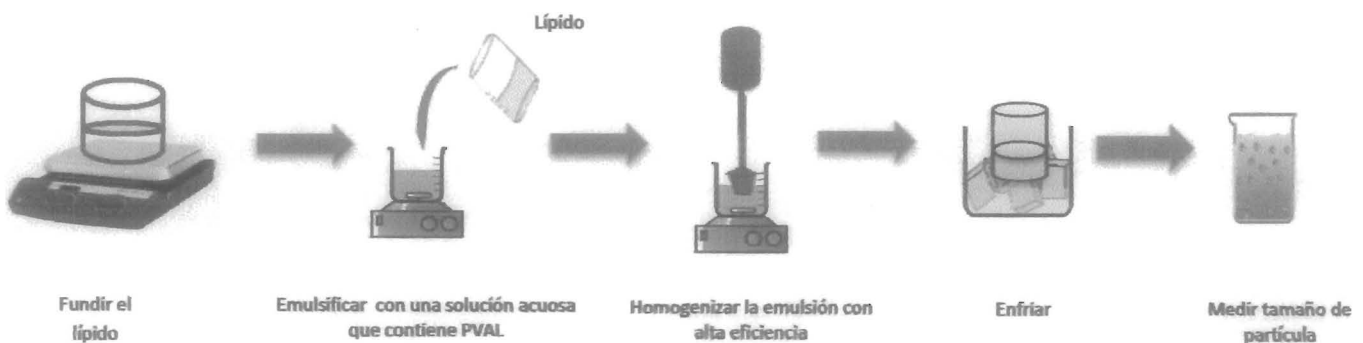
## 2. Preparación de nanopartículas lipídicas sólidas de Gelucire® 44/14

La elaboración de NLS de Gelucire® 44/14 se hace por el método de dispersión en caliente (Figura 4), se funde el lípido a 65°C (el punto de fusión de Gelucire® 44/14 es 44°C) y se disuelve el estabilizante PVAL (polivinil alcohol) en agua caliente manteniendo la temperatura de 65°C. Una vez fundido el lípido se agrega a la fase acuosa con agitación magnética a 800 rpm por 5 minutos, pasado el tiempo se homogeniza con el sistema rotor estator (Ultraturrax T18, IKA Labortechnik) a 11,000 rpm por tres ciclos de 5 min con reposo de 3 min entre cada ciclo. El sistema se enfría con hielo a 5°C terminado el último ciclo de agitación, después se mide el tamaño de partícula.

Se llevó a cabo la optimización de la cantidad de estabilizante, probando las concentraciones de 0.25, 0.50, 1, 2, 2.5, 3 y 5% de PVAL. La formulación óptima fue la siguiente:

**Tabla 2.** Composición de NLS de Gelucire® 44/14

Componente	Cantidad (% p/p)
Gelucire 44/14	8
Estabilizante PVA	2
Agua	90



**Figura 4.** Preparación de NLS de Compritol® ATO 888 y Gelucire® 44/14 por el método de dispersión en caliente.

### 3. Preparación de nanopartículas lipídicas sólidas de estearato de magnesio.

La elaboración de NLS de estearato de magnesio se realizó por el método de nanoprecipitación de la reacción de estearato de sodio con sulfato de magnesio, empleando PVAL como estabilizante. La reacción se muestra en la Figura 5.

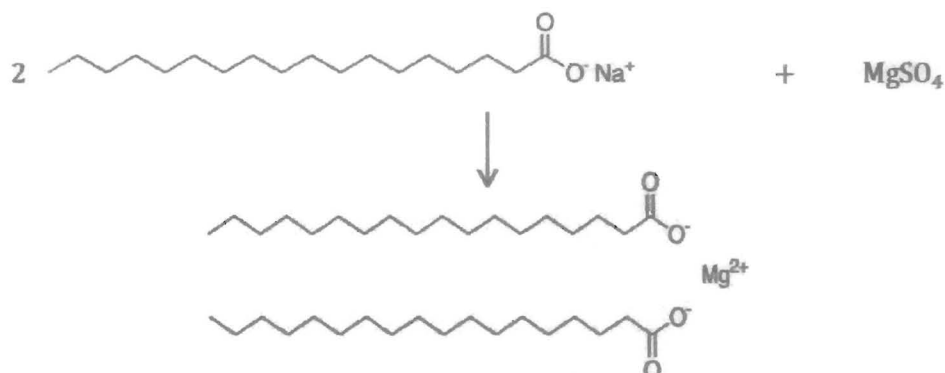


Figura 5. Reacción de elaboración de estearato de magnesio.

El método consiste en usar como antidisolvente agua caliente a 53°C y como disolvente etanol en las mismas condiciones de temperatura. Se solubilizan 400 mg de estearato de sodio en 40 mL de disolvente (etanol a 53°C), este es inyectado sobre el antidisolvente que contiene 250 mg de sulfato de magnesio en 100 mL de agua caliente y PVAL al 0.1% p/p a una velocidad de adición de 2 mL/min. La velocidad de agitación fue de 1200 rpm. Una vez terminada la adición del disolvente, se continúa la agitación por 15 min. El sistema se deja enfriar a temperatura ambiente para luego determinar el tamaño de partícula. El proceso de nanoprecipitación de partículas de estearato de magnesio se muestra en la Figura 6.

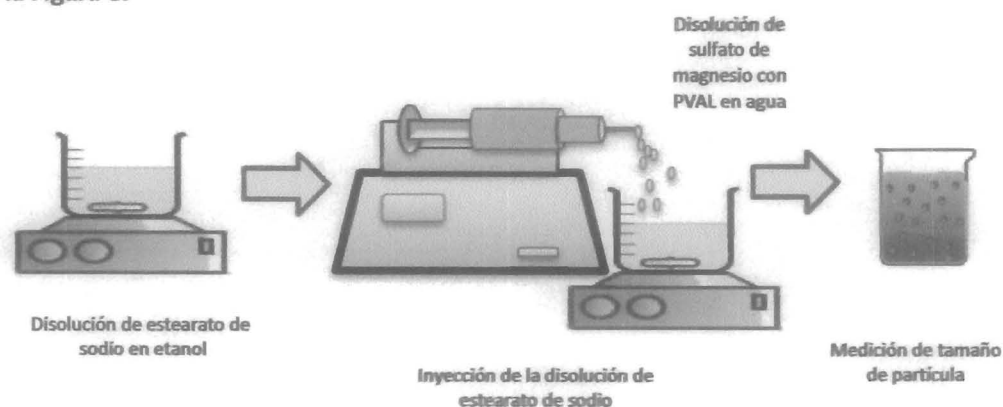


Figura 6. Preparación de NLS de estearato de magnesio por el método de nanoprecipitación.

Para la determinación de las condiciones del método de nanoprecipitación mencionadas con anterioridad se optimizaron los parámetros mostrados en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Optimización del método de nanoprecipitación para la preparación de NLS de estearato de magnesio.

Parámetro estudiado		Velocidad de adición (mL/min)	Velocidad de agitación (rpm)	% PVAL	Cantidad de estearato de sodio (mg)	Cantidad de sulfato de magnesio (mg/mL)
Velocidad de adición de disolución de estearato de sodio (mL/min)	1, 2 y 4.	NA	1200	1	200	2.5
Velocidad de agitación (rpm)	200, 400, 800, 1200, 11000, 16000 y 19000.	2	NA	1	200	2.5
Cantidad de estabilizante (% PVAL)	0.10, 0.25, 0.50, 1, 2, 3 y 5.	2	1200	NA	200	2.5
Cantidad de estearato de sodio (mg)	50, 100, 150, 200 y 250.	2	1200	0.1	NA	2.5

Se realizó un diseño factorial de  $2^k$  para determinar si la velocidad de adición de la disolución de estearato de sodio y la velocidad de agitación influyen en el proceso de nanoprecipitación de partículas de estearato de magnesio. Se eligieron tres niveles de cada factor, para la velocidad de adición: 1, 2 y 4 mL/min y para la velocidad de agitación: 11000, 16000 y 19000 rpm. Dado que los resultados no mostraron diferencia estadísticamente significativa sobre el tamaño de partícula, se estudiaron velocidades de agitación más bajas: 200, 400, 800 y 1200 rpm, cambiando el sistema de agitación rotor-estator a agitación magnética.

#### 4. Identificación de NLS de estearato de magnesio

Las muestras de NLS se sometieron a un proceso de centrifugado-lavado, para después ser liofilizadas por 48 h (Labonco®, USA). El polvo obtenido se empleó para las pruebas de espectroscopia de IR y difracción de rayos X, empleando la materia prima de estearato de magnesio como referencia.

#### 5. Caracterización de NLS

##### 5.1 Determinación de tamaño de partícula

El tamaño de partícula fue determinado por la técnica de dispersión dinámica de luz (Coulter® N4, Coulter, Florida, USA), las mediciones fueron realizadas a un ángulo fijo de 90° por 180 segundos a 25°C. Dichas condiciones estandarizadas previamente como un procedimiento interno del laboratorio. Las dispersiones fueron diluidas con agua destilada y medidas por triplicado.

#### 6. Aplicación de NLS

##### 6.1 Compresión de formulación modelo

La formulación consistió en la mezcla de celulosa microcristalina, Avicel® PH-200 (diluyente) y lubricante. El peso del polvo para formar la tableta fue de 400 mg y el tiempo de mezclado fue 5 minutos para cada concentración a probar. Se realizó el estudio de la materia prima y las NLS a las concentraciones de 1, 2, 3 y 4% para los tres materiales. Se estudió el método de aplicación de NLS, como polvo liofilizado y como dispersión. La aplicación en polvo consistió en la mezcla de NLS, equivalente a la concentración a estudiar y diluyente. Como dispersión, las NLS fueron atomizadas sobre el diluyente.

## 6.2 Determinación de la fuerza de eyección

La fuerza de eyección fue medida en un texturometro (Texturometer CT13, Brookfield, USA) con una celda de carga de 25,000 g. Las mediciones se realizaron por triplicado a 2 mm/s. Los polvos fueron comprimidos en una tableteadora monopunzónica (Carver Laboratory Press, Perkin Elmer, USA) con una fuerza de compresión de 500 Kgf, manteniendo la fuerza por 15 segundos.

## 7. Análisis estadístico de la fuerza de eyección

Los valores se han reportado como el promedio  $\pm$  la desviación estándar de la fuerza de eyección. Se empleó un análisis de varianza (ANOVA) para comparar la diferencia entre las medias de los resultados usando el software STATGRAPHICS® Centurion XVI (Statpoint Technologies, INC.) Se acepta que existe diferencia entre las medias estadísticamente significativa si  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 1. Preparación de NLS de Compritol® ATO 888

La Figura 7 muestra que al aumentar la cantidad de PVAL el tamaño de partícula aumenta, obteniéndose tamaños de partícula nanométricos a las concentraciones por debajo de 2.5% de estabilizante. El incremento en el tamaño puede atribuirse al incremento de la viscosidad del sistema conforme se agrega más estabilizante, logrando tamaños nanométricos pero con sistemas que presentaron la separación de fase después de 30 días de elaboración, hecho que comprueba que demasiado estabilizante provoca la separación del sistema debido a su alta viscosidad.

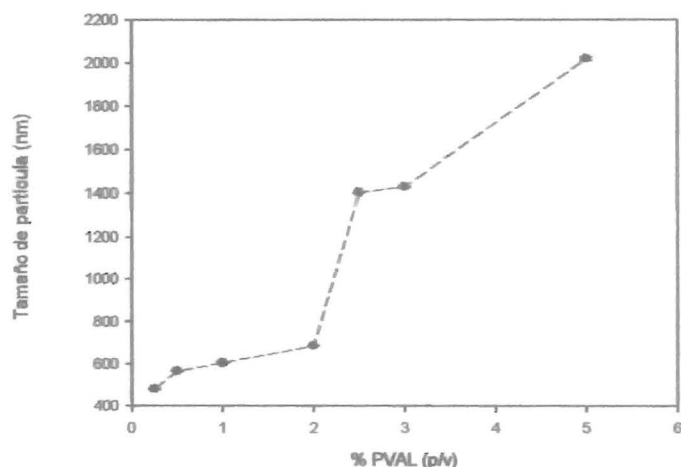


Figura 7. Efecto de estabilizante sobre el tamaño de partícula para NLS de Compritol® ATO 888.

### 2. Preparación de NLS de Gelucire® 44/14

La Figura 8 muestra que al aumentar la cantidad de PVAL el tamaño de partícula aumenta, obteniéndose tamaños de partícula nanométricos para todas las concentraciones de PVAL estudiadas. Aunque el aumento en el tamaño no es tan elevado como en el caso de Compritol, estos sistemas presentaron menor estabilidad física provocándose la separación del sistema a los dos días de su elaboración.

Cantidades de estabilizante por arriba de 2% dan como resultado el rápido incremento de la viscosidad del sistema, hecho que se atribuye también a la naturaleza semisólida del Gelucire.

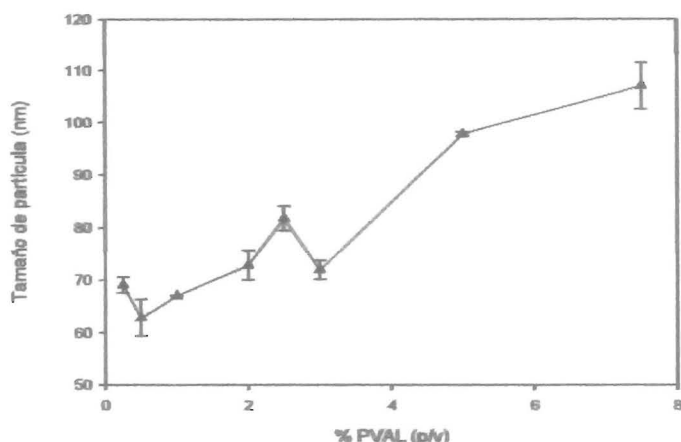


Figura 8. Efecto de estabilizante sobre el tamaño de partícula para NLS de Gelucire® 44/14.

### 3. Preparación de NLS de estearato de magnesio por nanoprecipitación. 3.1 Cantidad de estabilizante

La Figura 9 muestra el efecto de la cantidad de estabilizante sobre el tamaño de partícula, se observa que al aumentar la cantidad de PVAL el tamaño de partícula aumenta, obteniéndose tamaño de partícula menor a las concentraciones por debajo de 2% de estabilizante. Aunque se obtuvieron dispersiones de talla nanométrica en todas las concentraciones probadas, se nota un incremento en la viscosidad al aumentar la cantidad de PVAL. Por lo que se emplearon cantidades por debajo de 0.5% de PVAL, logrando dispersiones estables.

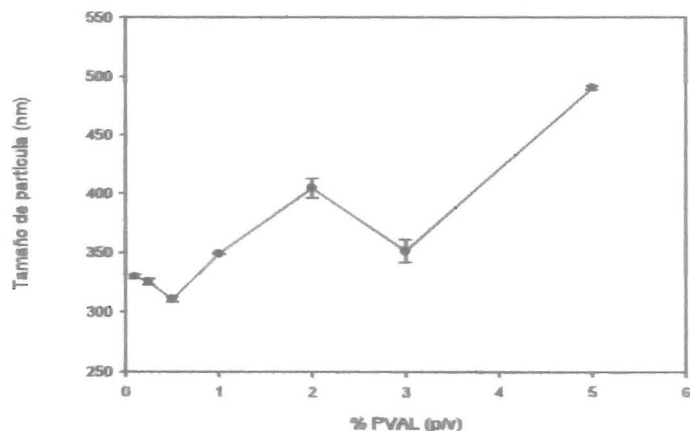


Figura 9. Efecto de estabilizante sobre el tamaño de partícula para NLS de estearato de magnesio.

### 3.2 Velocidad de agitación y velocidad de adición

Se realizó un diseño factorial de  $2^k$  para determinar si la velocidad de adición de la solución de estearato de sodio y la velocidad de agitación influyen en el proceso de nanoprecipitación de partículas de estearato de magnesio. Los resultados no mostraron diferencia estadísticamente significativa sobre el tamaño de partícula, de tal manera que se estudiaron velocidades de agitación de 200, 400, 800 y 1200 rpm cuyo resultado se muestra en la Figura 10. Se obtuvieron tallas nanométricas al emplear estas velocidades de agitación, resultado que se atribuye a la mejor difusión del disolvente cuando es agregado en el vórtice del antidisolvente formado durante la agitación. Por lo tanto, se favorece mejor la formación de las NLS de estearato de magnesio cuando la difusión del disolvente se da en el centro de agitación que emplear velocidades de agitación por arriba de 10000 rpm.

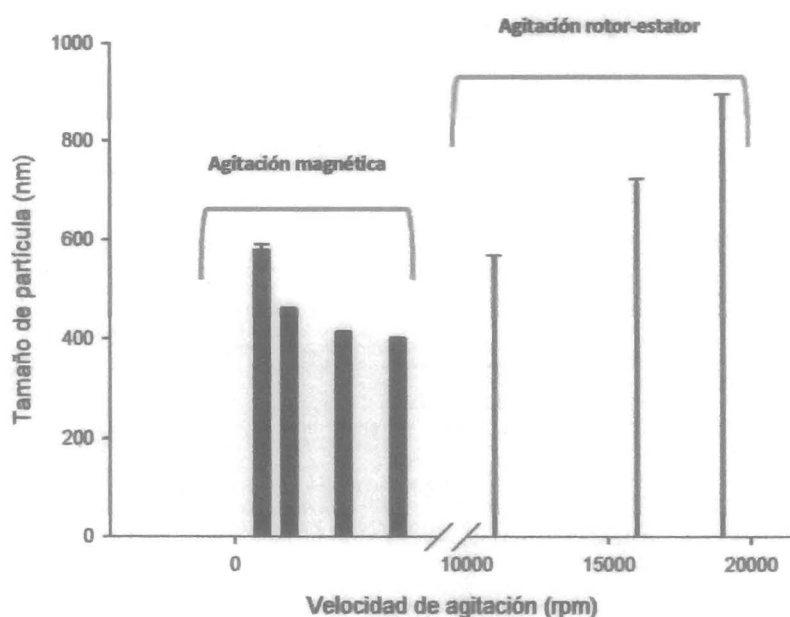
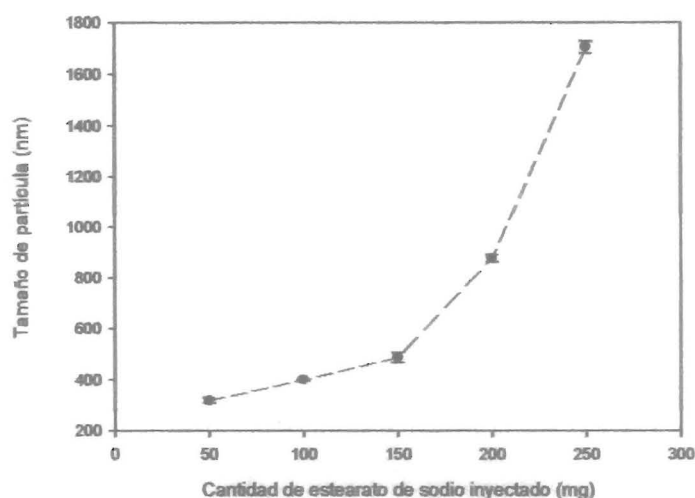


Figura 10. Efecto de la velocidad de agitación sobre el tamaño de partícula para NLS de estearato de magnesio.

### 3.3 Cantidad de lípido

Para determinar la cantidad de lípido a usar se realizaron inyecciones sucesivas de la disolución de estearato de sodio en etanol. La relación obtenida se muestra en la Figura 11.



**Figura 11.** Efecto de la inyección de estearato de sodio sobre el tamaño de partícula para NLS de estearato de magnesio.

Se observa un incremento en el tamaño de partícula con relación a la cantidad adicionada de estearato de sodio, logrando tamaños nanométricos hasta la adición de 200 mg de estearato de sodio. Inyectar más de 200 mg de estearato de sodio da como resultado la formación de partículas de alrededor 1.7  $\mu\text{m}$ .

El resumen de la optimización para la elaboración de NLS y la caracterización de los tres lípidos estudiados se muestra en la tabla 4.

**Tabla 4.** Parámetros óptimos para la obtención de NLS de estearato de magnesio, Compritol® ATO 888 y Gelucire® 44/14.

NLS	Parámetros óptimos					
	Método de elaboración	PVAL (%)	Velocidad de agitación (rpm)	Cantidad de lípido (g) en 100 mL	Tamaño promedio (nm) (n=3)	IP (n=3)
Compritol® ATO 888	Dispersión en caliente	1	11000	4	456.4 $\pm$ 6.57	0.35 $\pm$ 0.03
Gelucire® 44/14	Dispersión en caliente	2	11000	8	111.5 $\pm$ 4.40	0.93 $\pm$ 0.08
Estearato de magnesio	Nanoprecipitación	0.1	1200	0.4	329.6 $\pm$ 1.60	0.09 $\pm$ 0.02

Los materiales evaluados presentan tamaños por debajo de 500 nm con IP pequeños que representan distribuciones de tamaño homogéneas.



#### 4. Identificación de NLS de estearato de magnesio

##### 4.1 Espectroscopia de Infrarrojo

Se realizó la comparación de NLS de estearato de magnesio con estearato de sodio para determinar si la reacción de nanoprecipitación de estearato de magnesio se llevó a cabo. Los resultados se muestran en la Figura 12 a), los espectros de IR presentan diferencia en el rango menor a  $800\text{ cm}^{-1}$ , esta diferencia se atribuye al número de cadenas hidrocarbonadas unidas a cada catión, teniendo dos cadenas unidas al  $\text{Mg}^{2+}$  y solo una al  $\text{Na}^+$ . De tal manera que las NLS obtenidas no contienen impurezas de estearato de sodio indicando que la reacción se produjo.

Los espectros de IR de la Figura 12 b) demuestran la presencia de NPs de estearato de magnesio con respecto a un lote de estearato de magnesio de materia prima (MP). Los bandas obtenidas alrededor de  $1700\text{-}1750\text{ cm}^{-1}$  representan el enlace C=O del grupo estearato, mientras que los observados a  $2800\text{-}2900\text{ cm}^{-1}$  corresponden al enlace C-H de la cadena hidrocarbonada [29].

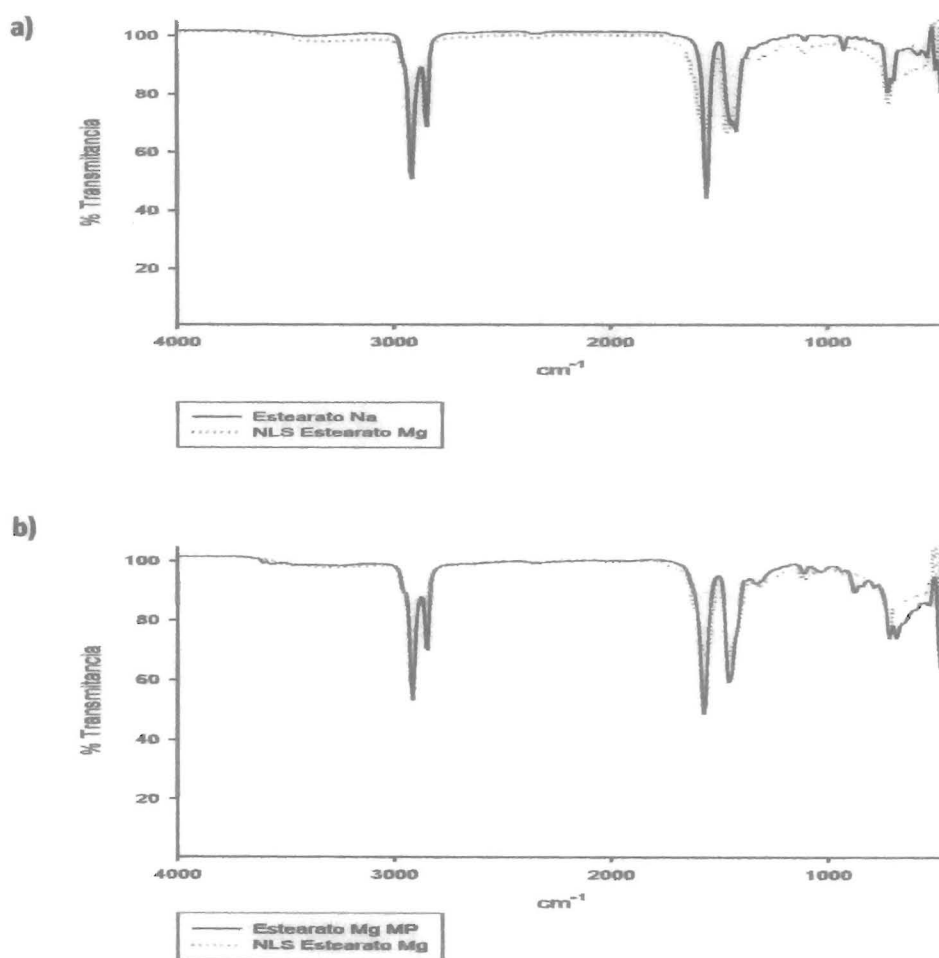


Figura 12. Espectros de IR. a) Comparación de NLS de estearato magnesio con estearato de sodio, b) Comparación NLS de estearato de magnesio con respecto a la materia prima.

#### 4.2 Difracción de rayos

Los difractogramas obtenidos, Figura 13 a) muestran la comparación de NPs de estearato de magnesio con estearato de sodio para determinar si la reacción de nanoprecipitación se efectuó. Al superponer los difractogramas de estearato de sodio y magnesio se encontraron diferencias en el rango 20 a 25° de la escala 2-Theta, por lo que las NP's obtenidas no corresponden a estearato de sodio, confirmando que la reacción se llevó a cabo. Los difractogramas de la Figura 13 b) muestran NPs de estearato de magnesio comparadas con un lote de materia prima de estearato de magnesio como referencia, observando la coincidencia en los picos.

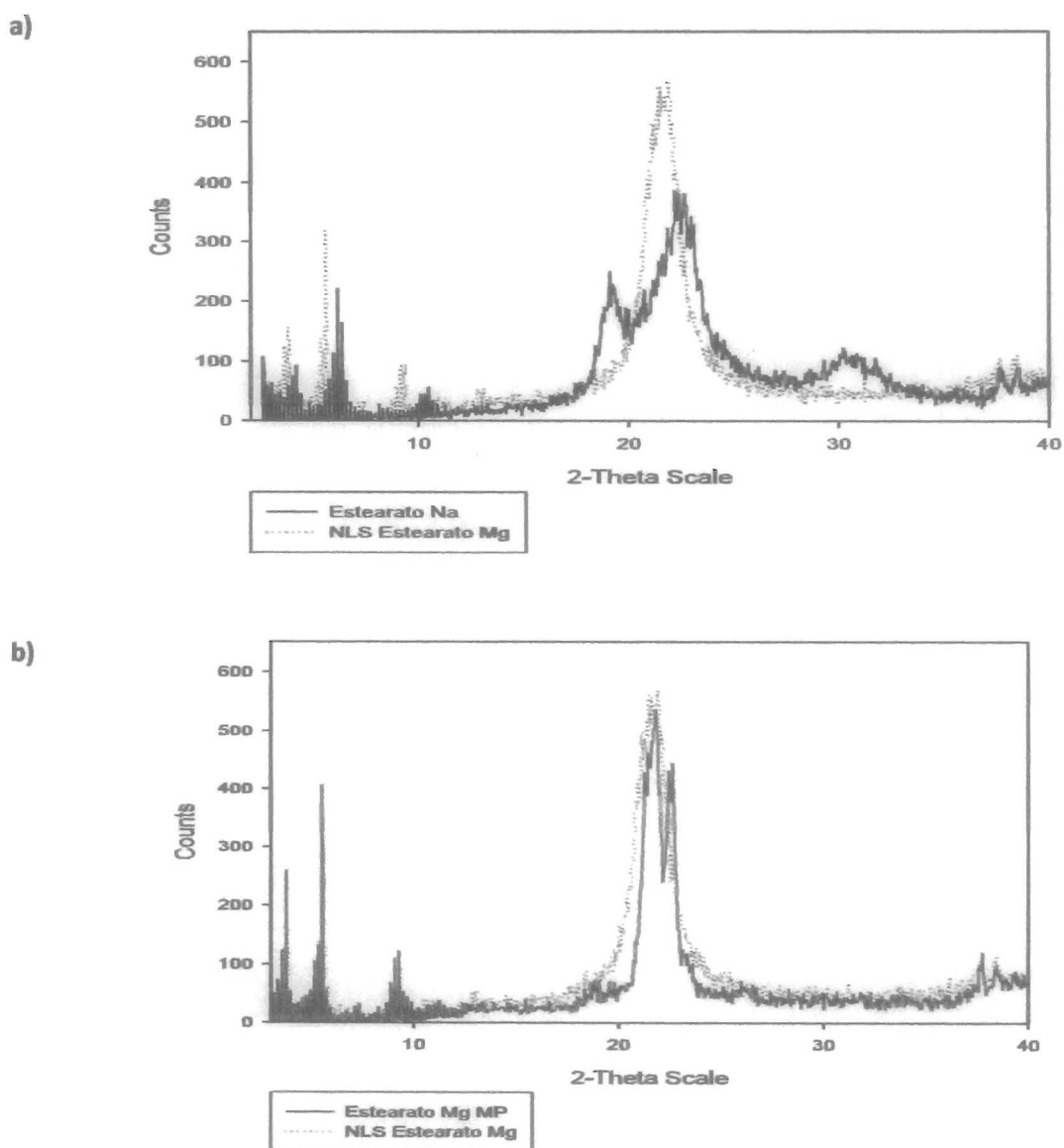


Figura 13. Difracción de Rayos X. a) Comparación de NLS de estearato magnesio con estearato de sodio, b) Comparación NLS estearato de magnesio con respecto a la materia prima.

### 5. Efecto lubricante de NLS

Los resultados de la determinación de la fuerza de eyección (FE) para NLS comparadas con la materia prima (MP) se muestran en las Figuras 14 y 15. El análisis ANOVA mostro diferencia estadística al 3 y 4% de concentración de lubricante en la formulación, cuando las NP's se agregan en dispersión para el caso de Compritol® ATO 888. Mientras que, para el estearato de magnesio se encontró diferencia estadísticamente significativa entre NLS y MP a todas las concentraciones probadas. Aunque al 1% las FE determinadas son mayores que la MP, se observa una disminución a partir de 2% de NLS. En ambos casos, se observan mayores FE cuando las NP's se agregan como polvo liofilizado. Lo que comprueba que la forma de aplicación juega un papel sumamente importante, de tal manera que la diferencia encontrada puede atribuirse a una mejor incorporación a la celulosa microcristalina cuando se dispersan en agua los nanosistemas, dada la porosidad del diluyente que permite la formación de una mejor película.

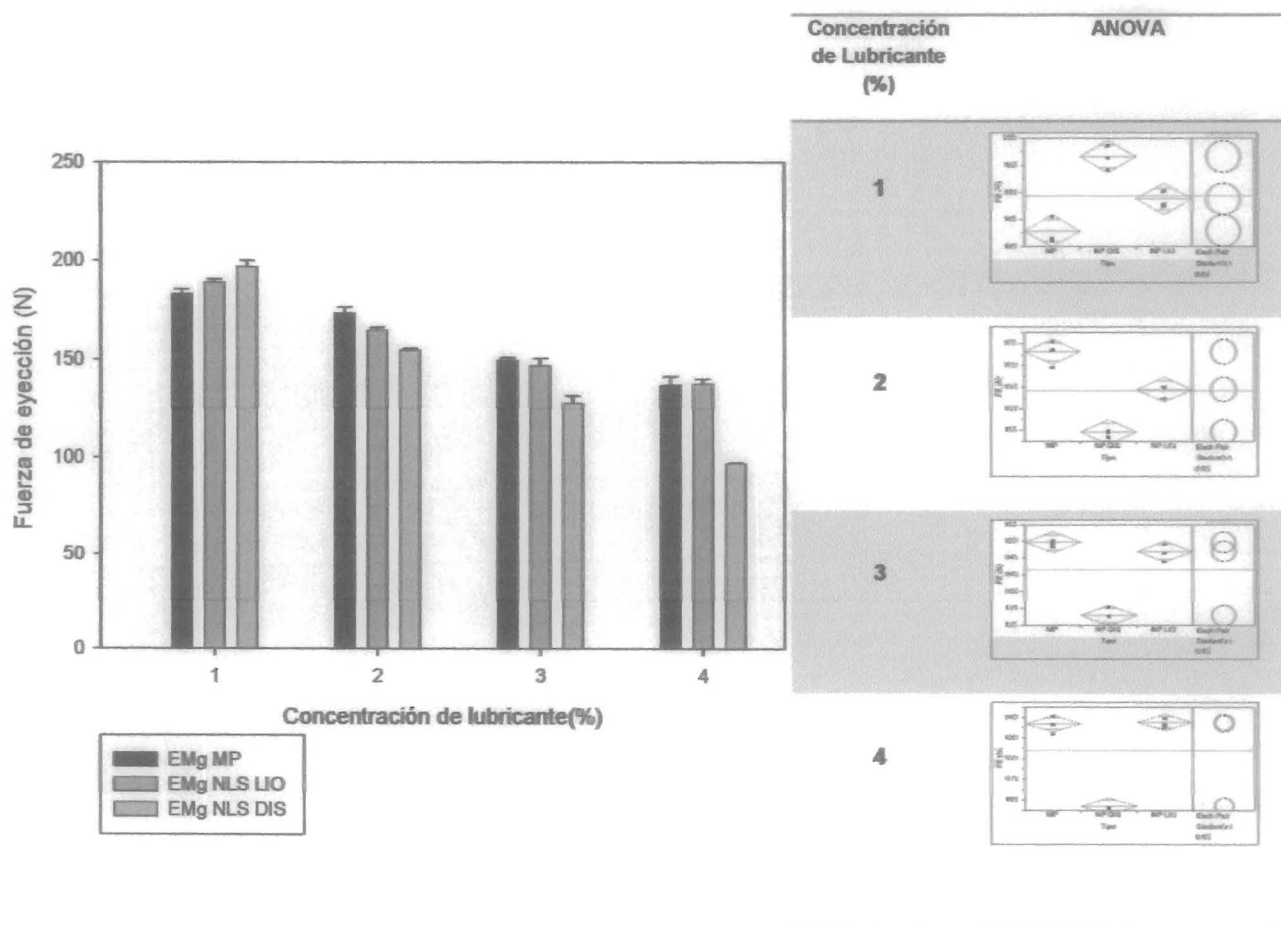


Figura 14. Efecto Lubricante de NLS de estearato de magnesio vs MP.

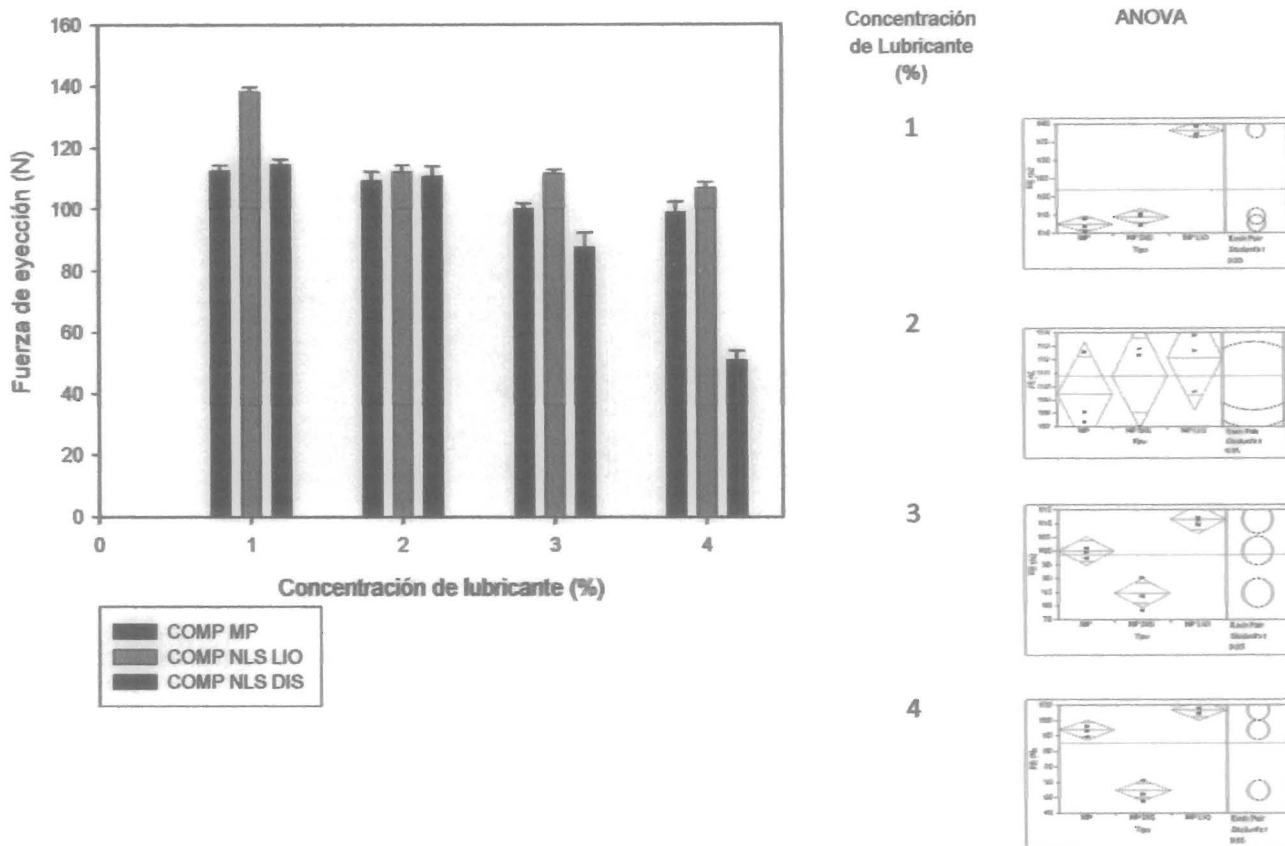


Figura 15. Efecto Lubricante de NLS de Compritol® ATO 888 vs MP.

En el caso particular del Gelucire® 44/14, se tienen FE elevadas para la concentración de 4% comparadas con las obtenidas para la MP de estearato de magnesio al 1%, que son las mediciones más altas determinadas en el equipo. El resto de las concentraciones no pudo ser determinado dada la sensibilidad del mismo. Por lo tanto, se concluye que este material no presenta mejores propiedades lubricantes con respecto a los lubricantes convencionales.

Las Figuras 16 y 17 muestran la influencia de la cantidad de lubricante sobre la fuerza de eyección durante el proceso de compresión directa para comprimidos de Avicel® PH 200 con estearato de magnesio ó Compritol® ATO 888. Se observa la disminución de la FE al aumentar la concentración de lubricante, ya que se tienen más partículas disponibles para formar la película permitiendo la disminución en la fricción debida al rompimiento de las fuerzas de adhesión pared metálica-tableta. Sin embargo, una mayor área de contacto libre por efecto de la reducción en el tamaño de partícula sugiere la mejora en la capacidad lubricante para ambos materiales, determinada por la tendencia de la línea de NLS DIS que muestra FE por debajo de la MP. Con esta reducción se ve incrementada la capacidad lubricante de estearato de magnesio y Compritol® ATO 888 lo que mejoraría el proceso de compresión, ya que podría emplearse menor cantidad de NP's con efecto mayor que la MP, lo que impactaría en

menor medida las propiedades físicas de los comprimidos y la biodisponibilidad del principio activo, en particular para el estearato de magnesio que presenta más efectos sobre estas propiedades que Compritol® ATO 888. Roblot-Truepel y Puisieux [18] sugieren que la forma de distribución de las partículas de lubricante sobre las superficies determina la eficiencia en la reducción de la fricción. Para el caso del estearato de magnesio concluyen la formación de una película uniforme y continua, que llena las cavidades de los materiales. Al aplicar los lubricantes en forma de NLS quizá se esté favoreciendo el acomodo de las partículas en estas cavidades incrementando su capacidad de reducir la fricción, como resultado de esto se observa la disminución en la FE para el estearato de magnesio y Compritol® ATO 888.

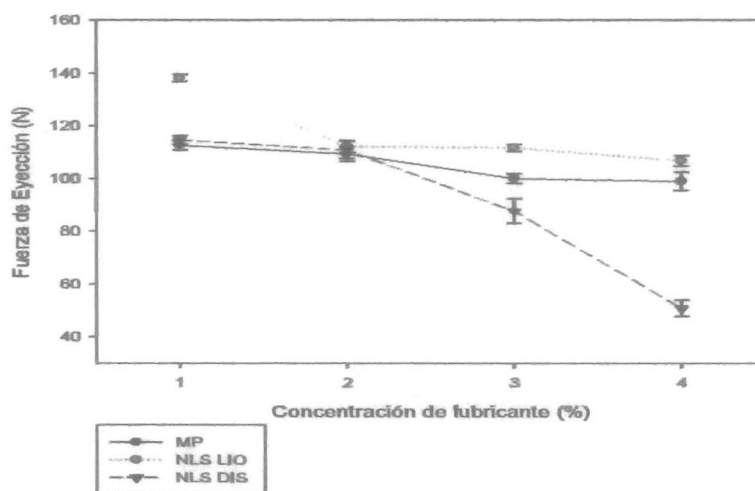


Figura 16. Efecto de la concentración de Compritol® ATO 888 sobre la FE como NLS (lío filizado y dispersión) y MP

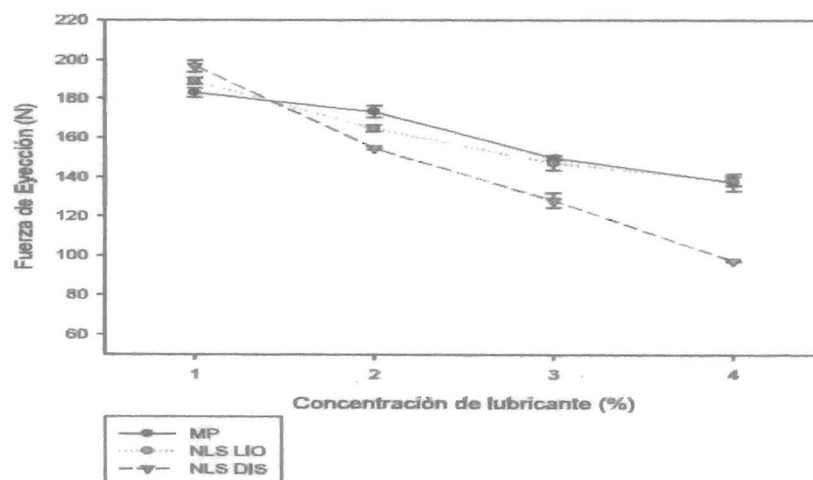


Figura 17. Efecto de la concentración de estearato de magnesio sobre la FE como NLS (lío filizado y dispersión) y MP.

## CONCLUSIONES

- Esta es la primera vez que se reporta el uso de estearato de magnesio como NLS. En este trabajo se desarrolló el método de nanoprecipitación para la obtención de NLS de estearato de magnesio con tamaños de partícula alrededor de 300 nm con 0.1% de PVAL, como estabilizante. A una velocidad de adición de estearato de sodio de 2 mL/min y velocidad de agitación de 1200 rpm.
- La elaboración de NLS de Compritol® ATO 888 (behenato de glicerilo) y Gelucire® 44/14 (glicéridos de lauroil polioxil-32) se llevó a cabo por el método de dispersión en caliente. Empleando 1 y 2% de PVAL respectivamente y una velocidad de agitación de 11,000 rpm. Teniendo tamaños de partícula de aproximadamente 400 y 100 nm para Compritol® ATO 888 y Gelucire® 44/14.
- La evaluación el efecto lubricante de los nanosistemas durante la compresión directa de una formulación farmacéutica modelo mostró un incremento entre 15 y 30% en la capacidad lubricante de estearato de magnesio y Compritol® ATO 888, con respecto a la materia prima comercial a concentraciones por arriba de 2%.
- A pesar de que Gelucire® 44/14 no presentó mejores propiedades lubricantes al estar formulado como NPs que los lubricantes convencionales, los resultados de Compritol® ATO 888 y de estearato de magnesio son prometedores, ya que su uso como NLS para el proceso de lubricación farmacéutico no ha sido documentado.
- Con el incremento de la capacidad lubricante por la reducción en el tamaño de partícula, se mejoró el proceso de compresión al disminuir las concentraciones comúnmente empleadas de estearato de magnesio y Compritol® ATO 888.

## PERSPECTIVAS

El alcance de este proyecto de investigación pueda ampliarse considerando las siguientes perspectivas:

- Incrementar la eficiencia de producción de los nanosistemas estudiados.
- Evaluar el efecto de NLS de estearato de magnesio, Compritol® ATO 888 y Gelucire® 44/14 en las propiedades físicas de comprimidos, tales como resistencia a la ruptura, tiempo de desintegración y disolución con un fármaco modelo de difícil compresión.
- Mejorar la forma de aplicación de las NLS como liofilizado y como dispersión sobre el diluyente, Avicel® PH 200, con el objetivo de estudiar si es posible la atomización directa de NLS.
- Evaluar el posible escalamiento del proceso de elaboración de NLS de los lípidos estudiados.

## REFERENCIAS

1. Lee J. 2007. Nanoscopic friction behavior of pharmaceutical materials. *International Journal of Pharmaceutics* 340:191-197.
2. Pai D, Haye A, Okos M. 2013. Modeling pharmaceutical compacts tensile strength based on viscoelastic properties. *Powder Technology* 239: 441-450.
3. Pingali K, Mendez R. 2014. Physicochemical behavior of pharmaceutical particles and distribution of additives in tablets due to process shear and lubricant composition. *Powder Technology* 268: 1-8.
4. Mehnert W, Mäder K. 2012. Solid lipid nanoparticles: Production, characterization and applications. *Advanced Drug Delivery Reviews* 64: 83-101.
5. Noriega-Peláez EK, Mendoza-Muñoz N, Ganem-Quintanar A, Quintanar-Guerrero D. 2011. Optimization of the emulsification and solvent displacement method for the preparation of solid lipid nanoparticles. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 37(2): 160-166.
6. Rosiaux Y, Jannin V, Hughes S, Marchaud D. Solid lipid excipients — Matrix agents for sustained drug delivery. 2014. *Journal of Controlled Release* 188:18-30.
7. Quintanar-Guerrero D, Tamayo-Esquivel D, Ganem-Quintanar A, Allémann E, Doelker E. 2005. Adaptation and optimization of the emulsification-diffusion technique to prepare lipidic nanospheres. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 26:211-218
8. Zambrano-Zaragoza ML, Mercado-Silva E, Gutiérrez-Cortez E, Castaño-Tostado E, Quintanar-Guerrero D. 2011. Optimization of nanocapsules preparation by the emulsion-diffusion method for food applications. *LWT - Food Science and Technology* 44: 1362-1368.
9. Camacho E. 2010. Evaluación del uso de nanopartículas lipídicas solidas como modificadores de las propiedades de recubrimientos farmacéuticos acuosos. Tesis de Licenciatura, UNAM.
10. Chan H, Chi Lip Kwok P. 2011. Production methods for nanodrug particles using the bottom-up approach. *Advanced Drug Delivery Reviews* 63: 406-416.
11. D'Addio S., Prud'homme R. 2011. Controlling drug nanoparticle formation by rapid precipitation. *Advanced Drug Delivery Reviews* 63: 417-426.
12. Augsburger L. 2007. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: Tablet Formulation*. USA: Marcel Dekker.
13. Gennaro A. 2003. *Remington Farmacia*. 20ª ed, Vol. 1. Argentina: Médica Panamericana
14. Bodga M. 2007. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: Tablet Compression*. USA: Informa Healthcare.
15. Ugurlu T, Halacoglu MD. 2014. Effects of some lubricants and evaluation of compression parameters on directly compressible powders. *Pharm Dev Technol* 19(3): 347-354.
16. Uchimoto T, Iwao Y, Ikegami Y, Murata T, Sonobe T, Miyagishima A, Itai S. Lubrication properties of potential alternative lubricants, glycerin fatty acid esters, to magnesium stearate. 2010. *International Journal of Pharmaceutics* 386:91-98.
17. Podczeczek F, Miah Y. 1996. The influence of particle size and shape on the angle of internal friction and the flow factor of unlubricated and lubricated powders. *International Journal of Pharmaceutics* 144: 187-194.

18. Roblot-Treupel L, Puisieux F. 1986. Distribution of magnesium stearate on the surface of lubricated particles. *International Journal of Pharmaceutics* 31: 131-136.
19. Jannin V, Bérard V, N'Diaye A, Andrès C, Pourcelot Y. 2003. Comparative study of the lubricant performance of Compritol®888 ATO either used by blending or by hot melt coating. *International Journal of Pharmaceutics* 262:9-45.
20. Li J, Wu Y. 2014. Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. *Lubricants* 2:21-43.
21. Wang J, Wen H, Desai D. 2010. Lubrication in tablet formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 75:1-15.
22. Asgari M, et al. 2007. Semibatch production of pharmaceutical grade magnesium stearate: A statistical approach. *Chemical Engineering Technology* 30 (11): 1512-1518.
23. Phanidhara Rao K. 2005. Impact of Solid-State properties on lubrication efficacy of Magnesium Stearate. *Pharmaceutical Development and Technology* 10:423-437.
24. Aoshima H, Miyagisnima A, Nozawa Y, Sadzuka Y, Sonobe T. 2005. Glycerin fatty acid esters as a new lubricant of tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 293:25-34.
25. Otsuka M, Yamane I, Matsuda Y. 2004. Effects of lubricant mixing on compression properties of various kinds of direct compression excipients and physical properties of the tablets. *Advanced Powder Technol* 15(4):477-493.
26. Llusà M, Levin M, D.Snee R, J.Muzzio F. 2010. Measuring the hydrophobicity of lubricated blends of pharmaceutical excipients. *Powder Technology* 198:101-107.
27. N'Diaye A, Jannin V, Bérard V, Andrès C, Pourcelot Y. 2003. Comparative study of the lubricant performance of Compritol®HD5 ATO and Compritol® 888 ATO: effect of polyethylene glycol behenate on lubricant capacity. *International Journal of Pharmaceutics* 254:263-269.
28. Brubach J.B, Jannin V, Mahler B, Bourgaux C, Lessieur P, Roy P, Ollivon M. 2007. Structural and thermal characterization of glyceryl behenate by X-ray diffraction coupled to differential calorimetry and infrared spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics* 336:248-256.
29. Dyer J. 1965. Applications of absorption spectroscopy of organic compounds. USA: Prentice-Hall.