



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“DESARROLLO Y EVALUACIÓN DEL EFECTO LUBRICANTE DE
NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS DE ESTEARATO DE MAGNESIO,
COMPRITOL®ATO 888 (BEHENATO DE GLICERILO) Y GELUCIRE®44/14
(GLICÉRIDOS DE LAUROIL POLIOXIL-32) COMO EXCIPIENTES DEL
PROCESO DE COMPRESIÓN FARMACÉUTICO”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Lizbeth Martínez Acevedo

Dr. David Quintanar Guerrero
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2019



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

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“DESARROLLO Y EVALUACIÓN DEL EFECTO LUBRICANTE DE
NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS DE ESTEARATO DE MAGNESIO,
COMPRITOL®ATO 888 (BEHENATO DE GLICERILO) Y GELUCIRE®44/14
(GLICÉRIDOS DE LAUROIL POLIOXIL-32) COMO EXCIPIENTES DEL
PROCESO DE COMPRESIÓN FARMACÉUTICO”**

**T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

DOCTORA EN CIENCIAS

P R E S E N T A

M. en C. Lizbeth Martínez Acevedo

**Dr. David Quintanar Guerrero
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM**



Ciudad de México, noviembre de 2019

JURADO ASIGNADO

Presidente	Dra. Helgi Helen Francisca Jung Cook
Vocal	Dra. Luz María Melgoza Contreras
Vocal	Dra. María Josefa Bernad Bernad
Vocal	Dra. Yareli Rojas Aguirre
Secretario	Dr. Gerardo Leyva Gómez

TUTOR

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM

COMITÉ TUTOR

DRA. LUZ MARÍA MELGOZA CONTRERAS
Universidad Autónoma Metropolitana

DR. FRANCISCO HERNÁNDEZ LUIS
Facultad de Química, UNAM

AGRADECIMIENTOS

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

Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT)** por la beca otorgada durante mis estudios de doctorado (**Becario: 294600**) y la beca mixta para movilidad en el extranjero.

Al **Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas, UNAM** por los apoyos otorgados para la asistencia a congresos y la realización de la estancia académica.

A los proyectos **PAPIIT 2019143** y **201717, DGAPA-UNAM; CONACyT CB-221629; CONACyT INFRA 251940** y proyectos internos **PIAPI 001, PIAPI 1647** y **PIAPI 1804** por el financiamiento otorgado durante la realización de este trabajo de investigación.

Al **Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología (COMECyT)** por el apoyo económico para la realización de la estancia académica en la Universidad de Barcelona.

A mi tutor, el **Dr. David Quintanar Guerrero**, por su paciencia, apoyo y consejos brindados para el desarrollo de este proyecto, con quién comparto los logros obtenidos.

A los miembros de mi Comité Tutor, la **Dra. Luz María Melgoza Contreras** y el **Dr. Francisco Hernández Luis**, por sus aportaciones y consejos recibidos en cada una de las evaluaciones semestrales.

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** y **Dra. Luz María Zambrano Zaragoza** de la FES Cuautitlán, UNAM por su colaboración en los estudios de difracción de rayos X y la determinación de la fuerza de eyección de comprimidos.

Al **Dr. Enrique Lima Muñoz** del Instituto de Investigaciones en Materiales, UNAM por su apoyo en las determinaciones de área superficial.

A la **M. en C. Sofía González Gallardo** de la FES Cuautitlán, UNAM y a la **M. en I.Q Alicia del Real López** del laboratorio de microscopía del Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada (CFATA) de la UNAM por su asistencia en los estudios de microscopía electrónica de barrido.

A mi amigo, **Gustavo Vidal Romero**, por compartir esas horas de laboratorio y hacer más ameno el camino.

A mis compañeros de laboratorio y ahora amigos: Eduardo Serrano, Armando Soto, Guillermo Aguas, Alejandro Ortiz, Mauricio Hernández, Gilberto García, Oscar Escalona, Citlalli Alonso, Paulina Fuentes, Cristian Escalona, Lysett Corona, Iván Castrillo y Abraham Ramírez.

DEDICATORIA

Con amor y profunda gratitud dedico este trabajo a mis padres Gregorio y Ofelia, a mis hermanos Fatima y Bruno, quienes permanentemente me apoyaron con espíritu alentador, sin ellos no habría llegado hasta aquí.

De manera especial a mi compañero de aventuras, Moises, por todo su cariño, apoyo y confianza.

PUBLICACIONES Y PRESENTACIONES EN CONGRESOS DERIVADAS DEL PROYECTO DOCTORAL

Publicaciones

- Lizbeth Martínez-Acevedo, María de la Luz Zambrano-Zaragoza, Gustavo Vidal-Romero, Susana Mendoza-Elvira, David Quintanar-Guerrero. **Evaluation of the lubricating effect of magnesium stearate and glyceryl behenate solid lipid nanoparticles in a direct compression process.** *International Journal of Pharmaceutics*. 2018; 545: 170–175.
- Lizbeth Martínez-Acevedo, Paulina Fuentes-Vázquez, David Quintanar-Guerrero. **Lubricantes: Nuevas tendencias en la fabricación de comprimidos.** *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*.

Presentaciones en congresos

- Nanopartículas lipídicas sólidas de behenato de glicerilo y estearato de magnesio como lubricantes farmacéuticos. **Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas**. México, 2016.
- Solid lipid nanoparticles of glyceryl behenate and magnesium stearate as pharmaceutical lubricants in direct compression. **Annual Meeting and Exposition, AAPS** (American Association of Pharmaceutical Scientists). EUA, 2016.
- Proceso verde para la preparación de nanopartículas lipídicas sólidas de estearato de magnesio. **52º Congreso Mexicano de Química SQM**. México, 2017.
- Effect of solid lipid nanoparticles of magnesium stearate on compression properties of microcrystalline cellulose tablets. **11th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology**. España, 2018.
- Evaluación de nanopartículas lipídicas sólidas de estearato de magnesio, behenato de glicerilo y polioxilglicéridos como lubricantes farmacéuticos. **QUIMIUNAM Posgrado en Ciencias Químicas, UNAM**. México, 2018.

Estancia de Investigación

Estancia de investigación bajo la dirección de la Dra. Yolanda Cajal Visa en el Departamento de Físicoquímica, Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, España.

Lugar donde se realizó la tesis

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

ÍNDICE

ÍNDICE	VII
LISTA DE FIGURAS	XIII
LISTA DE TABLAS	XIX
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XXI
RESUMEN.....	XXIII
1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	3
2.1 Nanopartículas.....	3
2.1.1 Nanopartículas Lipídicas Sólidas	3
2.2 Métodos de preparación de NLS.....	4
2.2.1 Nanoprecipitación	4
2.3 Comprimidos.....	5
2.3.1 Procesos de fabricación de comprimidos	5
2.3.1.1 Compresión directa	6
2.3.1.2 Granulación	7
2.4 Excipientes	8
2.4.1 Funcionalidad de los excipientes	9
2.5 Compresión.....	10
2.5.1 Etapas en el proceso de compactación	11
2.5.2 Etapas del proceso de compresión	12
2.5.3 Mecanismo de unión en un comprimido	14
2.6 Lubricación.....	15
2.6.1 Definición.....	15
2.6.2 Fundamentos.....	16
2.6.3 Función de los agentes antifricción.....	18
2.6.3.1 Deslizantes.....	19
2.6.3.2 Antiadherentes.....	20
2.6.3.3 Lubrificantes verdaderos	21
2.6.4 Mecanismos de lubricación.....	21

2.7	Lubricantes farmacéuticos.....	23
2.8	Clasificación de los agentes lubricantes	23
2.8.1	Sales metálicas de ácidos grasos.....	24
2.8.1.1	Estearato de magnesio.....	24
2.8.2	Ácidos grasos, hidrocarburos y alcoholes grasos.....	26
2.8.3	Ésteres de ácidos grasos	27
2.8.4	Alquil sulfatos	28
2.8.5	Polímeros.....	28
2.8.6	Materiales inorgánicos	29
2.9	Efecto de los lubricantes sobre las propiedades de los comprimidos	29
2.9.1	Efecto del lubricante en la resistencia a la ruptura	30
2.9.2	Efecto del mecanismo de deformación del diluyente	31
2.9.3	Efecto del lubricante en la desintegración del comprimido y la disolución del fármaco.....	33
2.9.4	Efecto del lubricante en la biodisponibilidad del principio activo.....	33
2.9.5	Efecto de las propiedades del lubricante en la formación de la película	34
3.	JUSTIFICACIÓN.....	36
4.	HIPÓTESIS	36
5.	OBJETIVO GENERAL	37
6.	OBJETIVOS PARTICULARES.....	37
7.	METODOLOGÍA.....	38
7.1	Materiales y equipos.....	38
7.2	Diagrama experimental	39
7.3	Elaboración de nanopartículas lipídicas sólidas de estearato de magnesio	41
7.3.1	Optimización del método nanoprecipitación/intercambio iónico	41
7.3.1.1	Selección del disolvente	42
7.3.1.2	Efecto de la cantidad de estabilizante y la cantidad de lípido.....	43
7.3.1.3	Efecto de la velocidad de recirculación del antidisolvente y la velocidad de adición del disolvente	43
7.3.1.4	Comparación de sistemas de recirculación	44
7.3.1.5	Prueba de inyecciones sucesivas de estearato de sodio	45
7.4	Elaboración de nanopartículas lipídicas sólidas de Compritol®ATO 888 (behenato de glicerilo)	46
7.5	Elaboración de nanopartículas lipídicas sólidas de Gelucire®44/14 (glicéridos de lauroil polioxil-32) .	47

7.6	Caracterización de nanosistemas	47
7.6.1	Determinación de tamaño de partícula	47
7.6.2	Determinación del potencial zeta	47
7.6.3	Identificación química de NLS de estearato de magnesio	47
7.6.4	Determinación del área superficial específica	48
7.6.5	Medición de la densidad verdadera	48
7.6.6	Morfología	48
7.6.6.1	Dispersión de nanopartículas	48
7.6.6.2	Muestras secas	48
7.7	Propiedades de los polvos	49
7.7.1	Densidad aparente y compactada	49
7.7.2	Relación de Hausner e índice de compresibilidad	49
7.7.3	Ángulo de reposo	50
7.7.4	Densidad verdadera y porosidad	50
7.7.5	Prueba de oposición al flujo	51
7.8	Propiedades de los comprimidos	51
7.8.1	Perfiles de compactación	52
7.8.2	Resistencia a la ruptura	52
7.8.3	Evaluación de la capacidad lubricante	52
7.8.3.1	Perfiles de eyección	52
7.8.3.2	Efecto lubricante	53
7.8.4	Evaluación de la sensibilidad al lubricante (ISL)	53
7.8.5	Relación fuerza de eyección y resistencia a la ruptura	54
7.9	Propiedades físicas de comprimidos de celulosa microcristalina con fármaco	54
7.9.1	Friabilidad	55
7.9.2	Desintegración	55
7.9.3	Disolución del fármaco modelo	55
7.10	Estudios de interacción fármaco-lubricante	56
7.11	Análisis estadístico	56
8.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE NLS DE ESTEARATO DE MAGNESIO	57
8.1	Optimización del método nanoprecipitación/ intercambio iónico	57
8.1.1	Selección del disolvente	57
8.1.2	Efecto de la cantidad de estabilizante y la cantidad de lípido	58
8.1.3	Efecto de la velocidad de recirculación del antidisolvente y la velocidad de adición del disolvente	62
8.1.4	Comparación de sistemas de recirculación de la fase acuosa	65
8.1.5	Prueba de inyecciones sucesivas de estearato de sodio	67
8.2	Caracterización de NLS de estearato de magnesio	69
8.2.1	Identificación química de NLS de estearato de magnesio	70
8.2.1.1	Espectroscopia de infrarrojo (IR)	70
8.2.1.2	Difracción de rayos X	72

8.2.2	Morfología	73
8.3	Propiedades de los polvos	76
8.3.1	Densidad aparente y compactada	76
8.3.2	Índice de compresibilidad (IC), relación de Hausner (RH) y ángulo de reposo	77
8.3.3	Densidad verdadera y porosidad	79
8.3.4	Morfología de las mezclas de polvo (CMC: estearato de magnesio)	79
8.3.5	Prueba de oposición al flujo	81
8.4	Propiedades de los comprimidos	83
8.4.1	Perfiles de compactación	83
8.4.2	Resistencia a la ruptura	85
8.4.3	Evaluación de la capacidad lubricante	88
8.4.3.1	Perfiles de eyección	88
8.4.3.2	Efecto lubricante	91
8.4.4	Evaluación de la sensibilidad al lubricante (ISL)	93
8.4.4.1	Índices de sensibilidad al lubricante (ISL) en función de la concentración de lubricante	93
8.4.4.2	Índices de sensibilidad al lubricante (ISL) en función de la fuerza de compresión	95
8.4.5	Relación fuerza de eyección y resistencia a la ruptura	97
8.4.6	Morfología de mezclas de CMC con NLS de estearato de magnesio	99
8.5	Propiedades físicas de comprimidos de celulosa microcristalina con fármaco	100
8.5.1	Friabilidad	100
8.5.2	Desintegración	101
8.5.3	Disolución de acetaminofén en comprimidos de celulosa microcristalina	102
8.6	Estudios de interacción fármaco-lubricante	106
9.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE NLS DE COMPRITOL®ATO 888 (BEHENATO DE GLICERILO)	109
9.1	Optimización del método dispersión en caliente	109
9.2	Caracterización de NLS de Compritol® ATO 888 (behenato de glicerilo)	110
9.2.1	Morfología	112
9.3	Propiedades físicas de los polvos	113
9.3.1	Densidad aparente y compactada	113
9.3.2	Índice de compresibilidad (IC), relación de Hausner (RH) y ángulo de reposo	114
9.3.3	Densidad verdadera y porosidad	116
9.3.4	Prueba de oposición al flujo	117
9.4	Propiedades de los comprimidos	119
9.4.1	Perfiles de compactación	119
9.4.2	Resistencia a la fractura	121
9.4.3	Evaluación de la capacidad lubricante	123
9.4.3.1	Perfiles de eyección	123

9.4.3.2	Efecto lubricante	125
9.4.4	Evaluación de la sensibilidad al lubricante (ISL).....	127
9.4.4.1	Índices de sensibilidad al lubricante (ISL) en función de la concentración de lubricante	127
9.4.4.2	Índices de sensibilidad al lubricante (ISL) en función de la fuerza de compresión	129
9.4.5	Relación entre fuerza de eyección y la resistencia a la ruptura	131
9.5	Propiedades físicas de comprimidos de celulosa microcristalina con fármaco.....	133
9.5.1	Friabilidad.....	133
9.5.2	Desintegración.....	134
9.5.3	Disolución de acetaminofén en comprimidos de celulosa microcristalina	135
9.6	Interacción fármaco-lubricante	137
10.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE NLS DE GELUCIRE®44/14 (GLICÉRIDOS DE LAUROIL POLIOXIL-32)	139
10.1	Optimización del método de dispersión en caliente.....	139
10.2	Caracterización de NLS de Gelucire®44/14	139
10.2.1	Morfología.....	140
10.3	Propiedades de los polvos	141
10.3.1	Densidad aparente y compactada	141
10.3.2	Índice de compresibilidad (IC), relación de Hausner (RH) y ángulo de reposo.....	142
10.3.3	Prueba de oposición al flujo	144
10.4	Propiedades de los comprimidos	146
10.4.1	Perfiles de compactación de Gelucire®44/14	146
10.4.2	Resistencia a la fractura	148
10.4.3	Evaluación de la capacidad lubricante.....	149
10.4.3.1	Perfiles de eyección	149
10.4.3.2	Efecto lubricante.....	150
10.4.4	Índice de sensibilidad al lubricante (ISL).....	151
10.4.4.1	Índices de sensibilidad al lubricante (ISL) en función de la concentración de lubricante .	151
10.4.4.2	Índices de sensibilidad al lubricante (ISL) en función de la fuerza de compresión.....	152
10.4.5	Relación entre fuerza de eyección y la resistencia a la ruptura.....	154
10.5	Propiedades físicas de comprimidos de celulosa microcristalina con fármaco.....	155
10.5.1	Friabilidad.....	155
10.5.2	Desintegración	156
10.5.3	Disolución de acetaminofén en comprimidos de celulosa microcristalina.....	157
10.6	Interacción fármaco-lubricante	159
	CONCLUSIONES.....	161

PERSPECTIVAS.....	164
REFERENCIAS	165
ANEXOS.....	176
ANEXO 1. Análisis estadístico para la optimización de NLS de estearato de magnesio.....	176
Análisis de varianza (ANOVA) para el efecto de la cantidad de estabilizante y la cantidad de lípido	176
ANOVA para el efecto de la velocidad de adición del lípido y la velocidad de recirculación de la fase acuosa	177
ANOVA para la comparación de sistemas de recirculación	177
ANEXO 2. Análisis estadístico de tabletabilidad de NLS vs MP.....	179
Prueba de comparación de pendientes del gráfico de resistencia a la tensión frente a la presión de compactación (tabletabilidad).....	179
ANEXO 3. Análisis estadístico del efecto de NLS en comparación con su MP sobre la fuerza de eyección y la resistencia a la ruptura.....	180
ANEXO 4. Análisis estadístico del efecto de NLS en comparación con su MP sobre la friabilidad y desintegración de comprimidos de CMC.....	182
ANEXO 5. Factores de similitud y diferencia.....	183
ANEXO 6. PUBLICACIONES	186

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representación de la composición de NLS (17). _____	3
Figura 2. Procesos de fabricación de formas farmacéuticas sólidas. Modificado de referencia (35). _____	8
Figura 3. Etapas de compactación del polvo. Modificado de referencia (44). _____	12
Figura 4. Etapas del proceso de compresión. _____	14
Figura 5. Mecanismos de interacción entre partículas. Modificado de referencia (48). _____	15
Figura 6. Representación de la fuerza de fricción entre las superficies rugosas de las partículas. _____	16
Figura 7. Fuerzas de presión y estrés en un polvo siendo comprimido. Donde P'_1 es la fuerza percibida por el punzón inferior y P' es la fuerza ejercida por el punzón superior, σ_1 es el estrés axial, σ_2 el estrés radial y L la profundidad del sólido en la matriz. Modificado de referencia (54). _____	18
Figura 8. Función de los agentes antifricción en el proceso de compresión. _____	19
Figura 9. Representación esquemática de los mecanismos de lubricación a) por fluidos, y b) lubricación límite. Modificado de referencia (74). _____	22
Figura 10. Representación esquemática de las posibles películas que forma el estearato de magnesio sobre las partículas de excipientes. Película monomolecular (izquierda), monoparticular (centro), monomolecular o monoparticular que cubre las cavidades (derecha). Modificado de referencia (84). _____	26
Figura 11. A) Efecto del tiempo de mezclado sobre la disolución de comprimidos de teofilina con estearato de magnesio. B) Micrografías MEB de la superficie de partículas de almidón a 0, 2.5 y 180 min de tiempo de mezclado. Modificado de referencia (8). _____	30
Figura 12. Adhesión del lubricante con diferentes mecanismos de deformación del diluyente. Modificado de referencia (9). _____	32
Figura 13. Diagrama experimental de la preparación de NLS. _____	39
Figura 14. Diagrama experimental para la determinación del efecto lubricante de NLS. _____	40
Figura 15. Reacción de elaboración de estearato de magnesio. _____	41
Figura 16. Método de nanoprecipitación/intercambio iónico convencional para la obtención de NLS de estearato de magnesio. _____	43
Figura 17. Sistema de recirculación (SR) adaptado al método de nanoprecipitación/intercambio iónico para la obtención de NLS de estearato de magnesio. _____	44

Figura 18. Sistema de tubo Venturi adaptado al método de nanoprecipitación/intercambio iónico para la obtención de NLS de estearato de magnesio. _____	45
Figura 19. Preparación de NLS de Compritol® ATO 888 y Gelucire® 44/14 por el método de dispersión en caliente. _____	46
Figura 20. Determinación del ángulo de reposo en polvos. _____	50
Figura 21. Prueba de oposición al flujo de la mezcla de polvos (CMC-lubricante). _____	51
Figura 22. Texturómetro adaptado con un punzón para la determinación de la fuerza de eyección del comprimido. _____	53
Figura 23. Efecto de la solubilidad de lípido (estearato de sodio) para la elaboración de NLS de estearato de magnesio. _____	58
Figura 24. Efecto de la cantidad de estabilizante y la cantidad de lípido (estearato de sodio) para NLS de estearato de magnesio sobre A) el tamaño de partícula; B) el índice de polidispersidad (IP); C) Eficiencia de producción de NLS. _____	61
Figura 25. Efecto de la velocidad de recirculación y la velocidad de inyección sobre A) el tamaño de partícula; B) el IP; C) la eficiencia de elaboración para NLS de estearato de magnesio. _____	64
Figura 26. A) Tamaño de partícula; B) IP; C) Eficiencia de NLS de estearato de magnesio por el método de nanoprecipitación/intercambio iónico con o sin sistema de recirculación. _____	66
Figura 27. Influencia de inyecciones sucesivas de estearato de sodio para la obtención de NLS de estearato de magnesio por el método de nanoprecipitación/intercambio iónico con el tubo Venturi. _____	67
Figura 28. Espectros de IR para NLS de estearato magnesio. A) Comparación con estearato de sodio; B) Comparación con respecto a la materia prima. _____	71
Figura 29. Caracterización de NPs por 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. _____	73
Figura 30. Micrografía MEB de la dispersión de NLS de estearato de magnesio. Magnificación 15,000X. _____	74
Figura 31. Micrografías MEB de estearato de magnesio. A) y B) Polvo liofilizado de la dispersión de NLS magnificación 650X y 1,800X respectivamente; C) y D) MP de referencia magnificación 650X y 1,800X respectivamente. _____	75

- Figura 32.** Micrografías MEB de las mezclas de polvo de CMC: estearato de magnesio. **A)** Mezcla de CMC con 0.25% de MP; **B)** Mezcla de CMC con 4% de MP; **C)** Mezcla de CMC con 0.25% de NLS; **D)** Mezcla de CMC con 4% de NLS. Magnificación 700X. _____ 80
- Figura 33.** Efecto de la concentración de lubricante sobre la fuerza de fricción en polvos de celulosa microcristalina con estearato de magnesio. **A)** NLS; **B)** MP. Fuerza de fricción expresada como % Torque a diferentes velocidades. _____ 82
- Figura 34.** Perfiles de compactación para comprimidos de celulosa microcristalina con estearato de magnesio a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4%. **A)** NLS; **B)** MP. _____ 84
- Figura 35.** Efecto de la concentración de lubricante sobre la resistencia a la fractura para comprimidos de celulosa microcristalina con estearato de magnesio. **A)** Aplicación del lubricante como polvo liofilizado; **B)** Aplicación del lubricante en dispersión. _____ 87
- Figura 36.** Efecto de la concentración de lubricante sobre la fuerza de eyección para comprimidos de celulosa microcristalina con estearato de magnesio. **A)** Aplicación del lubricante como polvo liofilizado; **B)** Aplicación del lubricante en dispersión. _____ 90
- Figura 37.** Porcentaje de reducción en la fuerza de eyección para comprimidos de celulosa microcristalina con estearato de magnesio. **A)** Aplicación del lubricante como polvo liofilizado; **B)** Aplicación del lubricante en dispersión. _____ 92
- Figura 38.** Índices de sensibilidad al lubricante (ISL) en la resistencia a la ruptura de comprimidos de celulosa microcristalina con estearato de magnesio. **A)** Aplicación del lubricante como polvo liofilizado; **B)** Aplicación del lubricante en dispersión. _____ 94
- Figura 39.** Coeficientes de sensibilidad al lubricante en función de la fuerza de compresión para estearato de magnesio. **A)** NLS; **B)** MP. _____ 96
- Figura 40.** Relación entre fuerza de eyección y resistencia a la fractura (FE/RF) para comprimidos de celulosa microcristalina con estearato de magnesio. **A)** Aplicación del lubricante como polvo liofilizado; **B)** Aplicación del lubricante en dispersión. _____ 98
- Figura 41.** Micrografías MEB de las mezclas de polvo de CMC: NLS estearato de magnesio. **A)** Mezcla de CMC con 0.25% de NLS como polvo liofilizado; **B)** Mezcla de CMC con 4% de NLS como polvo liofilizado; **C)** Mezcla de CMC con 0.25% de NLS como dispersión; **D)** Mezcla de CMC con 4% de NLS como dispersión. Magnificación 1,500X. _____ 99
- Figura 42.** Prueba de friabilidad para comprimidos de CMC con estearato de magnesio a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4%. _____ 100

- Figura 43.** Comparación del tiempo de desintegración de comprimidos de celulosa microcristalina con estearato de magnesio a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4% como NPs y MP. _____ 102
- Figura 44.** Efecto de estearato de magnesio a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4% en la disolución de comprimidos de acetaminofén (100 mg). **A)** NLS; **B)** MP. _____ 105
- Figura 45.** Estudio de interacción fármaco-lubricante obtenido por calorimetría diferencial de barrido (DSC) para estearato de magnesio. **A)** NLS; **B)** MP. Termogramas de celulosa microcristalina (CMC); acetaminofén; mezcla física (1:1) de NLS o MP de estearato de magnesio y acetaminofén; mezcla de polvos empleada para comprimir (Formulación NP en **A** y Formulación MP en **B**). _ 108
- Figura 46.** Efecto de la cantidad de estabilizante sobre el tamaño de partícula y el IP para la elaboración de NLS de behenato de glicerilo. _____ 110
- Figura 47.** Micrografías MEB de behenato de glicerilo. **A) y B)** Polvo liofilizado de la dispersión de NLS magnificación 100X y 650X; **C) y D)** MP de referencia magnificación 100X y 650X. _____ 112
- Figura 48.** Efecto de la concentración de lubricante sobre la fuerza de fricción en polvos de celulosa microcristalina con Compritol®ATO 888. _____ 118
- Figura 49.** Perfiles de compactación para comprimidos de celulosa microcristalina con Compritol®ATO 88 a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4%. **C)** NLS; **D)** MP. _____ 120
- Figura 50.** Efecto de la concentración de lubricante sobre la resistencia a la fractura para comprimidos de celulosa microcristalina con Compritol®ATO 888. **C)** Aplicación del lubricante como polvo liofilizado; **D)** Aplicación del lubricante en dispersión. _____ 122
- Figura 51.** Efecto de la concentración de lubricante sobre la fuerza de eyección para comprimidos de celulosa microcristalina con Compritol®ATO 888. **C)** Aplicación del lubricante como polvo liofilizado; **D)** Aplicación del lubricante en dispersión. _____ 124
- Figura 52.** Porcentaje de reducción en la fuerza de eyección para comprimidos de celulosa microcristalina con Compritol®ATO 888. **C)** Aplicación del lubricante como polvo liofilizado; **D)** Aplicación del lubricante en dispersión. _____ 126
- Figura 53.** Índices de sensibilidad al lubricante (ISL) en la resistencia a la ruptura de comprimidos de celulosa microcristalina con Compritol®ATO 888. **C)** Aplicación del lubricante como polvo liofilizado; **D)** Aplicación del lubricante en dispersión. _____ 128
- Figura 54.** Coeficientes de sensibilidad al lubricante en función de la fuerza de compresión para Compritol®ATO 888. **C)** NLS; **D)** MP. _____ 130

Figura 55. Relación entre fuerza de eyección y resistencia a la fractura (FE/RF) para comprimidos de celulosa microcristalina con Compritol®ATO 888. C) Aplicación del lubricante como polvo liofilizado; D) Aplicación del lubricante en dispersión. _____	132
Figura 56. Prueba de friabilidad para comprimidos de CMC con Compritol®ATO 888 a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4%. _____	133
Figura 57. Comparación del tiempo de desintegración de comprimidos de celulosa microcristalina con Compritol®ATO 888 a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4% como NPs y MP. _____	134
Figura 58. Efecto de Compritol®ATO 888 a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4% en la disolución de comprimidos de acetaminofén (100 mg). C) NLS; D) MP. _____	136
Figura 59. Estudio de interacción fármaco-lubricante obtenido por calorimetría diferencial de barrido (DSC) para Compritol®ATO 888. C) NLS; D) MP. Termogramas de celulosa microcristalina (CMC); acetaminofén; mezcla física (1:1) de NLS o MP de Compritol®ATO 888 y acetaminofén; mezcla de polvos empleada para comprimir (Formulación NP en C y Formulación MP en D). _	138
Figura 60. Micrografía MEB de la dispersión de NLS de Gelucire®44/14. Magnificación 2,500X.	140
Figura 61. Efecto de la concentración de lubricante sobre la fuerza de fricción en polvos de celulosa microcristalina con Gelucire® 44/14. E) NLS; F) MP. _____	145
Figura 62. Perfiles de compactación para comprimidos de celulosa microcristalina con Gelucire®44/14 a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4%. E) NLS; F) MP. _____	147
Figura 63. Efecto de la concentración de lubricante sobre la resistencia a la fractura para comprimidos de celulosa microcristalina con Gelucire®44/14. _____	148
Figura 64. Efecto de la concentración de lubricante sobre la fuerza de eyección para comprimidos de celulosa microcristalina con Gelucire® 44/14. _____	149
Figura 65. Porcentaje de reducción en la fuerza de eyección para comprimidos de celulosa microcristalina con Gelucire®44/14. _____	150
Figura 66. Índices de sensibilidad al lubricante (ISL) en la resistencia a la ruptura de comprimidos de celulosa microcristalina con Gelucire®44/14. _____	151
Figura 67. Coeficientes de sensibilidad al lubricante en función de la fuerza de compresión para Gelucire® 44/14. E) NLS; F) MP. _____	153
Figura 68. Relación entre fuerza de eyección y resistencia a la fractura (FE/RF) para comprimidos de celulosa microcristalina con Gelucire®44/14. _____	154

- Figura 69.** Prueba de friabilidad para comprimidos de CMC con Gelucire® 44/14 a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4%. _____ 155
- Figura 70.** Comparación del tiempo de desintegración de comprimidos de celulosa microcristalina con Gelucire®44/14 a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4% como NPs y MP. _____ 156
- Figura 71.** Efecto de Gelucire®44/14 a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4% en la disolución de comprimidos de acetaminofén (100 mg). **E)** NLS; **F)** MP. _____ 158
- Figura 72.** Estudio de interacción fármaco-lubricante obtenido por calorimetría diferencial de barrido (DSC) para Gelucire®44/14. **E)** NLS; **F)** MP. Termogramas de celulosa microcristalina (CMC); acetaminofén; mezcla física (1:1) de NLS o MP de estearato de magnesio y acetaminofén; mezcla de polvos empleada para comprimir (Formulación NP en **E** y Formulación MP en **F**). _____ 160

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Métodos para la elaboración de NLS. Modificado de referencia (23).	4
Tabla 2. Clasificación de los lubricantes más ampliamente usados en comprimidos farmacéuticos (10,77).	24
Tabla 3. Estudios reportados del efecto de estearato de magnesio en la resistencia a la ruptura y tiempo de desintegración (96).	34
Tabla 4. Factores de proceso optimizados para la elaboración de NLS de estearato de magnesio. 42	
Tabla 5. Factores óptimos para la elaboración de NLS de estearato de magnesio.	68
Tabla 6. Caracterización de NLS de estearato de magnesio como lubricante farmacéutico.	69
Tabla 7. Resultados de densidad aparente y compactada para el estearato de magnesio.	76
Tabla 8. Resultados de IC, RH y ángulo de reposo de estearato de magnesio.	78
Tabla 9. Resultados de densidad verdadera y porosidad de estearato de magnesio.	79
Tabla 10. Caracterización de NLS de Compritol®ATO 888 (behenato de glicerilo) como lubricante farmacéutico.	111
Tabla 11. Resultados de densidad aparente compactada y no compactada de Compritol®ATO 888.	113
Tabla 12. Resultados de IC, RH y ángulo de reposo de Compritol® ATO 888.	115
Tabla 13. Resultados de densidad verdadera y porosidad de Compritol®ATO 888.	116
Tabla 14. Caracterización de NLS de Gelucire®44/14 (glicéridos de lauroil polioxil-32) como lubricante farmacéutico.	140
Tabla 15. Resultados de densidad aparente y compactada de Gelucire®44/14.	141
Tabla 16. Resultados de IC, RH y ángulo de reposo de Gelucire®44/14.	143
Tabla 17. Valores de P para la comparación de pendientes del gráfico de resistencia a la tensión frente a la presión de compactación de estearato de magnesio.	179
Tabla 18. Valores de P para la comparación de pendientes del gráfico de resistencia a la tensión frente a la presión de compactación de Compritol® ATO 888.	179
Tabla 19. Valores de P para la comparación de pendientes del gráfico de resistencia a la tensión frente a la presión de compactación de Gelucire® 44/14.	179
Tabla 20. Valores de P para la comparación de estearato de magnesio como polvo liofilizado de las pruebas de fuerza de eyección, efecto lubricante, ISL y resistencia a la ruptura.	180

Tabla 21. Valores de P para la comparación de estearato de magnesio como dispersión de las pruebas de fuerza de eyección, efecto lubricante, ISL y resistencia a la ruptura.....	180
Tabla 22. Valores de P para la comparación de Compritol®ATO 88 como polvo liofilizado de las pruebas de fuerza de eyección, efecto lubricante, ISL y resistencia a la ruptura.....	181
Tabla 23. Valores de P para la comparación de Compritol®ATO 88 como dispersión de las pruebas de fuerza de eyección, efecto lubricante, ISL y resistencia a la ruptura.....	181
Tabla 24. Valores de P para la comparación de Gelucire®44/14 de las pruebas de fuerza de eyección, efecto lubricante, ISL y resistencia a la ruptura.	181
Tabla 25. Valores de P para la comparación de NLS vs MP de estearato de magnesio, Compritol®ATO 888 y Gelucire®44/14 de las pruebas de friabilidad y desintegración.....	182
Tabla 26. Valores del factor de diferencia de los perfiles de disolución de acetaminofén con diferentes concentraciones de estearato de magnesio.....	184
Tabla 27. Valores del factor de diferencia de los perfiles de disolución de acetaminofén con diferentes concentraciones de Compritol®ATO 888.....	184
Tabla 28. Valores del factor de diferencia de los perfiles de disolución de acetaminofén con diferentes concentraciones de Gelucire®44/14.....	184
Tabla 29. Valores del factor de similitud de los perfiles de disolución de acetaminofén con diferentes concentraciones de estearato de magnesio.	185
Tabla 30. Valores del factor de similitud de los perfiles de disolución de acetaminofén con diferentes concentraciones de Compritol®ATO 888.	185
Tabla 31. Valores del factor de similitud de los perfiles de disolución de acetaminofén con diferentes concentraciones de Gelucire®44/14.	185

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
®	Marca registrada
°C	Centígrado
ANOVA	Análisis de varianza
AR	Ángulo de reposo
BET	Brunauer-Emmet-Teller
CMC	Celulosa microcristalina
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
EstMg	Estearato de magnesio
f1	Factor de diferencia
f2	Factor de similitud
FE	Fuerza de eyección
FE/RF	Fuerza de eyección/Resistencia a la fractura
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
FF	Fuerza de fricción
h	Hora
IC	Índice de compresibilidad
IP	Índice de polidispersidad
IR	Infrarrojo
ISL	Índice de sensibilidad al lubricante
kN	Kilonewton
L	Litro
LSS	Lauril sulfato de sodio
MEB	Microscopía electrónica de barrido (SEM en inglés)
min	minutos
MP	Materia prima
MPa	Megapascal
N	Newton

NLS	Nanopartículas lipídicas sólidas
NPs	Nanopartículas
p/p	Peso/peso
p/v	Peso/volumen
P-188	Poloxámero 188
PEG	Polietilenglicol
PVAL	Alcohol polivinílico
r²	Coefficiente de determinación
RH	Relación de Hausner
rpm	Revoluciones por minuto
s	segundos
SR	Sistema de recirculación
TP	Tamaño de partícula
TV	Tubo Venturi
UV-vis	Ultravioleta- visible
α	Nivel de confianza
ϵ	Porosidad

RESUMEN

En el presente trabajo de investigación se describe la elaboración de nanopartículas lipídicas sólidas de tres materiales: estearato de magnesio, behenato de glicerilo (Compritol®ATO 888) y polioxilglicéridos (Gelucire®44/14) para su posterior uso como lubricantes farmacéuticos en el proceso de compresión directa. La preparación de nanopartículas de estearato de magnesio se basó en el desarrollo y optimización del novedoso método de nanoprecipitación/intercambio iónico mediante la reacción del estearato de sodio con sulfato de magnesio y la elaboración de nanopartículas de Compritol®ATO 888 y Gelucire®44/14 se realizó mediante la adaptación del método de dispersión en caliente.

Los tamaños de partícula obtenidos para los nanosistemas estudiados fueron de 240, 300 y 220 nm con índices de polidispersidad de 0.153, 0.548 y 0.848 para estearato de magnesio, behenato de glicerilo y polioxilglicéridos respectivamente. Los espectros de IR y la difracción de rayos X demostraron la presencia de nanopartículas de estearato de magnesio con respecto a un lote de referencia.

Obtenidos los nanosistemas, se procedió a su aplicación como lubricantes en una formulación modelo de compresión directa, para determinar si la reducción en el tamaño de partícula mejora la capacidad lubricante de los materiales. Los resultados de esta investigación demostraron que las nanopartículas de behenato de glicerilo y estearato de magnesio redujeron la fuerza de eyección entre 15 y 30% en comparación con su materia prima. Adicionalmente, la incorporación de estos materiales en la formulación mostró una disminución en la fuerza de fricción de las mezclas de polvos comparado con el polvo sin lubricar.

Se sabe que los lubricantes pueden disminuir la resistencia a la fractura de los comprimidos, retardar el tiempo de desintegración y disolución de los fármacos. Al estudiar el efecto de la concentración de lubricante sobre la resistencia a la ruptura y la tabletabilidad de los comprimidos, se observó que el uso de los nanosistemas afectó en menor medida estas propiedades, dando como resultado comprimidos más resistentes y con mejor tabletabilidad que la materia prima.

El efecto de las nanopartículas lipídicas sólidas sobre la desintegración y disolución de comprimidos de celulosa microcristalina con acetaminofén fue el resultado más notable. Para el caso particular

del estearato de magnesio, las nanopartículas en la formulación alcanzan el 80% de fármaco disuelto a los 30 min, mientras que la materia prima no rebasa el 60%. Además, mantienen el tiempo de desintegración en el intervalo de concentraciones estudiadas.

Los porcentajes de disolución de acetaminofén con nanopartículas de Compritol®ATO 888 alcanzaron más del 80%, por arriba del 2% las nanopartículas mejoraron la tasa de disolución en comparación con su materia prima.

Para el caso de Gelucire®44/14, la disolución del fármaco fue más rápida al incrementar la cantidad de polioxilglicéridos, alcanzado el 100% a los 10 min, sin observar diferencia con su materia prima. El uso de este material se ha propuesto como lubricante alternativo a los efectos negativos que presenta el estearato de magnesio.

Los resultados de este trabajo son los primeros reportes del uso de nanopartículas lipídicas sólidas como lubricantes farmacéuticos, su importancia radica en que la reducción en el tamaño de partícula parece conservar los parámetros de calidad de los comprimidos sin perder su capacidad lubricante logrando excipientes que permitan el desarrollo de mejores formulaciones, favorezcan la eficiencia y reduzcan el costo de la producción de medicamentos.

ABSTRACT

This research describes the development of solid lipid nanoparticles of three materials: magnesium stearate, glyceryl behenate (Compritol®ATO 888) and polyoxyl glycerides (Gelucire®44/14) for later use as pharmaceutical lubricants in the direct compression process. The preparation of the nanoparticulate systems was based on the development and optimization of the novel nanoprecipitation/ion exchange method by reacting sodium stearate with magnesium sulfate to prepare magnesium stearate nanoparticles and adapting the hot dispersion method to prepare the Compritol®ATO 888 and Gelucire®44/14 nanoparticles.

The particle sizes obtained for the nanosystems studied were 240, 300 and 220 nm with polydispersity index of 0.153, 0.548 and 0.848 for magnesium stearate, glyceryl behenate and polyoxyl glycerides respectively. IR spectra and X-ray diffraction demonstrated the presence of the magnesium stearate nanoparticles comparing with a reference lot.

Once the nanosystems were obtained, they were applied as lubricants in a direct compression model formulation to determinate whether the reduction in particle size improves the lubricating capacity of the materials. The results of this research showed that the glyceryl behenate and magnesium stearate nanoparticles reduced the ejection force between 15 and 30% compared to their raw material. Additionally, the incorporation of these materials into the formulation showed a decrease in the frictional force of the powder mixtures compared to the unlubricated powder.

It is known that lubricants can decrease the hardness of the tablets, delay the disintegration and dissolution time of the drugs. When studying the effect of the lubricant concentration on the hardness and the tableability of the tablets, it was observed that the use of nanosystems affected these properties to a lesser extent, resulting in more resistant and better compressible tablets than their raw material.

The effect of solid lipid nanoparticles on the disintegration and dissolution of microcrystalline cellulose tablets with acetaminophen was the most notable result. Specifically, for magnesium stearate, the nanoparticles in the formulation reached 80% dissolved drug at 30 min, while the raw material did not exceed 60%. Besides, they maintain the disintegration time in the range of concentrations studied.

The dissolution percentages of acetaminophen with Compritol®ATO 888 nanoparticles reached more than 80%, above 2% the nanoparticles improved the dissolution rate compared to their raw material.

In the case of Gelucire®44/14, the dissolution was faster by increasing the amount of polyoxyl glycerides, reached 100% at 10 min, without observing any difference with its raw material. The use of this material has been proposed as an alternative lubricant to the negative effects of magnesium stearate.

The results of this work are the first reports of the use of solid lipid nanoparticles as pharmaceutical lubricants, its importance is that the reduction in particle size seems to preserve the quality parameters of the tablets without losing their lubricated capacity, achieving excipients that allow the development of better formulations, favor efficiency and reduce the cost of drug production.

1. INTRODUCCIÓN

Recientemente, ha crecido el interés en desarrollar y mejorar materiales que reduzcan los costos y el tiempo de los procesos farmacéuticos. Adicionalmente, la tendencia a convertir los procesos de fabricación de formas farmacéuticas sólidas en compresión directa ha incrementado la demanda de materiales que hagan posible o mejoren estos procesos, haciendo que los excipientes sean un mercado creciente en la industria farmacéutica. Las formas farmacéuticas contienen más de un componente (principio activo más excipientes) cuya eficacia depende de sus propiedades superficiales (1).

Entre los excipientes empleados en la producción de formas farmacéuticas sólidas, se encuentran los lubricantes. Dado que las interacciones superficiales entre dos partículas, o entre una partícula y el equipo de procesamiento, influyen en parámetros como densidad, resistencia del comprimido, uniformidad de la mezcla, características de flujo, granulación y la desintegración, entre otros (2), los lubricantes tienen un alto impacto en los procesos de fabricación, aunque solo se agregan pequeñas cantidades a la formulación.

La formación exitosa de compactos mediante la compresión de la mezcla de polvos depende de la unión entre partículas a través de las interfaces partícula-partícula (3); en consecuencia, la forma, el tamaño de las partículas y las fuerzas atractivas de los excipientes juegan un papel importante (4). Debido a que la adhesión de partículas se hace posible por la presencia de un aglutinante o un área mayor de contacto, reducir el tamaño de partícula podría modificar la capacidad lubricante de los materiales utilizados en el proceso de compresión, ya que se dispone de un área de contacto más grande para reducir la fricción entre partículas y la fricción entre el comprimido y las superficies metálicas de los equipos de procesamiento.

La función del lubricante es reducir la fricción entre partículas durante la fase de compactación y la fricción entre el material y la pared de la matriz durante la fase de expulsión (5). El lubricante más utilizado es el estearato de magnesio, pero se ha demostrado que tiene efectos adversos en cuanto al tiempo de desintegración, tiempo de disolución, la resistencia a la ruptura e incompatibilidades con ciertos fármacos (6–10). Dados estos efectos negativos del estearato de magnesio, es necesario el empleo de lubricantes alternativos con propiedades menos hidrofóbicas como los ésteres de ácidos grasos.

Estos materiales incluyen el monoestearato de glicerilo, dibehenato de glicerilo y tribehenato de glicerilo (Compritol®ATO 888) (11), el cual se usa comúnmente como lubricante alternativo entre 1.5 y 3% p/p durante el proceso de compresión cuando el estearato de magnesio presenta problemas (12,13). Los polioxilglicéridos (Gelucire®44/14) se han empleado como sistema de liberación de fármacos, pero su uso como lubricante no ha sido reportado, proponiéndose en este trabajo como una alternativa novedosa de lubricante.

En los últimos años, se ha empleado la nanotecnología para añadir o mejorar la funcionalidad de los excipientes, como una opción para la reducción del tamaño de partículas se han utilizado las nanopartículas lipídicas sólidas (NLS), las cuales han atraído cada vez más la atención de las industrias farmacéutica, cosmética y nutracéutica (14). Aunque las NLS se han utilizado como sistemas de administración de fármacos (15,16), no se ha reportado su uso como lubricantes farmacéuticos.

En este proyecto, se ha propuesto el uso de nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) de estearato de magnesio, behenato de glicerilo (Compritol®ATO 888) y polioxilglicéridos (Gelucire®44/14) como lubricantes farmacéuticos con el propósito fundamental de conseguir un proceso de lubricación eficiente que afecte en menor medida las propiedades físicas de los comprimidos y la biodisponibilidad del principio activo. El método de dispersión en caliente se empleó para producir NLS de Compritol®ATO 888 y Gelucire®44/14, mientras que las nanopartículas de estearato de magnesio se prepararon por el nuevo método de nanoprecipitación/intercambio iónico basado en la reacción del estearato de sodio con sulfato de magnesio, determinando las ventajas tecnológicas de los nanosistemas en comparación con su materia prima en una formulación modelo de compresión directa.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Nanopartículas

Durante las últimas tres décadas, la nanotecnología se ha introducido como un nuevo campo interdisciplinario de la ciencia que inició de la investigación y del desarrollo de las nanoestructuras. El área de investigación más atractiva es el desarrollo de nanomateriales con aplicaciones biomédicas y farmacéuticas, específicamente en administración de fármacos, biosensores y bioimagen. En el área farmacéutica, las nanopartículas (NPs) pueden definirse como partículas sólidas coloidales que contienen una sustancia activa y se producen mecánica o químicamente. El tamaño de partícula oscila entre 100 y 1000 nm (17–19).

2.1.1 Nanopartículas Lipídicas Sólidas

El término nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) se ha empleado para designar las nanopartículas obtenidas a partir de lípidos (17,20). Los lípidos son usados por su baja toxicidad, alta biodegradabilidad y la posibilidad de modificar la biodisponibilidad de algunos fármacos (21). Entre estos se encuentran los triglicéridos (tricaprina, trilaurina, trimiristina, tripalmitina, triestearina); acilgliceroles (monoestearato, behenato, palmito-estearato de glicerilo); ácidos grasos (ácido esteárico, palmítico, decanóico y behénico); ceras (palmitato de cetilo) y complejos cíclicos como la ciclodextrina y los para-acil-calix-arenos, los cuales se combinan con algún estabilizante (fosfolípidos, copolímeros de óxido de etileno-óxido de propileno, copolímeros de óxido de etileno y sorbitan/óxido de propileno, etc.) y agua para dar lugar a dispersiones estables (14,22). La Figura 1 muestra de manera general la composición de una nanopartícula lipídica sólida.

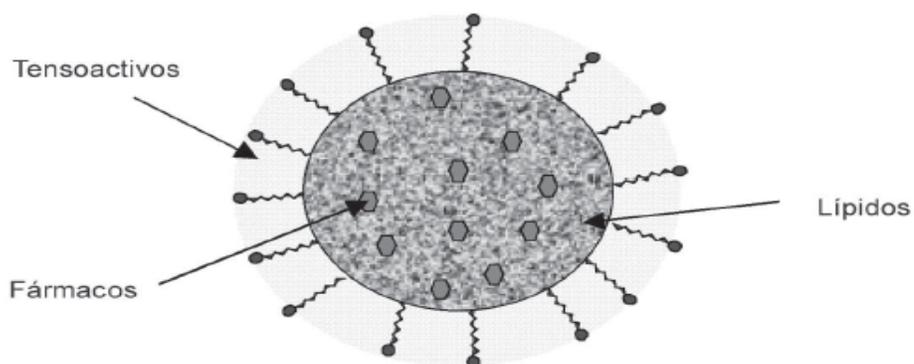


Figura 1. Representación de la composición de NLS (17).

2.2 Métodos de preparación de NLS

Para la obtención de NLS se emplean lípidos que a temperatura ambiente y corporal están en estado sólido, estabilizados por tensoactivos o mezcla de ellos. Los principales métodos de obtención de NLS se muestran en la Tabla 1 (23,24).

Tabla 1. Métodos para la elaboración de NLS. Modificado de referencia (23).

Método	Características	Tamaño
Homogenización a alta presión	Se alcanzan altas fuerzas de corte que favorecen la reducción de la pre-emulsión. Puede llevarse a cabo en caliente o en frío.	Menores a 500 nm
Emulsificación evaporación	Los componentes lípido y fármaco se disuelven en un disolvente inmisible en agua previamente saturado, emulsificándolo a altas temperaturas con una disolución de tensoactivo en agua saturada. Posteriormente el disolvente se evapora a presión reducida, induciendo la precipitación del lípido.	Menores a 100 nm
Emulsificación difusión	Se utilizan disolventes con alta miscibilidad en agua. Da lugar a la rápida precipitación de las gotas y a la obtención de suspensiones más concentradas.	Menores a 100 nm
Microemulsificación	Se logra debido a la cristalización de las gotas de lípido dentro del medio acuoso.	Variable
Desplazamiento de solvente o nanoprecipitación	Se utilizan disolventes con alta miscibilidad en agua. Da lugar a la rápida precipitación de las gotas en una fase acuosa.	Menores a 300 nm

2.2.1 Nanoprecipitación

Los métodos de precipitación se han utilizado durante mucho tiempo para hacer partículas de tamaño nanométrico, sobre todo para las sustancias inorgánicas como CaSO_4 y CaCO_3 . La nanoprecipitación es el método más empleado por ser fácil de operar y económicamente aceptable (25). En los últimos 20 años, se han publicado trabajos basados en la tecnología de precipitación para la preparación de nanopartículas de sustancias orgánicas. Estos trabajos, pueden clasificarse en cuatro categorías: precipitación por adición de disolvente-antidisolvente, por fluidos

supercríticos, por eliminación del disolvente y por alta energía (26). Para fines prácticos en este trabajo solo se describe el primero.

Entre los diferentes métodos descritos para la preparación de NPs, el método de desplazamiento de solvente (o cambio de solvente, o nanoprecipitación) es un proceso sencillo y rápido que difiere de los métodos basados en emulsión (emulsificación-difusión, emulsión- evaporación y técnicas de extracción), en la que no hay una emulsión precursora. En la práctica, el material hidrófobo (polímero o moléculas lipídicas) se disuelve primero en un disolvente orgánico (generalmente etanol, acetona o THF). Esta disolución, se agrega a una gran cantidad de un no disolvente o antidisolvente (generalmente agua) del material a precipitar, con el cual el disolvente orgánico es miscible en todas las proporciones. La mezcla binaria se convierte en un no disolvente para las moléculas hidrófobas y el sistema evoluciona hacia la separación de fases, lo que lleva a la formación de partículas del material hidrófobo. El disolvente orgánico puede ser eliminado por evaporación. Esta metodología es fácil, pero la principal limitación radica en la posible floculación de partículas y la formación de grandes agregados. Generalmente, se obtienen nanopartículas con una distribución unimodal de tamaño en el intervalo de 50–300 nm (27,28). 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 (29).

2.3 Comprimidos

Los comprimidos son preparados farmacéuticos sólidos que contienen uno o más principios activos. Estos constituyen la forma farmacéutica más administrada por vía oral, brindan una dosificación exacta y poseen buena estabilidad física y química. Los comprimidos se forman de uno o más principios activos y diversos excipientes, se obtienen por compresión de la mezcla de los componentes (30,31).

2.3.1 Procesos de fabricación de comprimidos

Los procesos empleados en la fabricación de comprimidos se pueden clasificar como (32):

- Compresión directa: donde los componentes de la mezcla en polvo poseen compresibilidad inherente.
- Granulación: donde las propiedades de los componentes de la mezcla se modulan para lograr la compresibilidad deseada.

2.3.1.1 *Compresión directa*

La compresión directa es el proceso de fabricación más simple en el cual los excipientes se mezclan y comprimen sin un paso de granulación. Implica muy pocos pasos de fabricación (molienda, mezcla y compresión) y, por lo tanto, es eficiente en cuanto a tiempo y costos.

Posee una alta ventaja sobre otros procesos, no solo por un tiempo de proceso significativamente más corto, sino también por un importante ahorro en los equipos de manufactura. Además, como no hay disolventes ni calentamiento, el riesgo de humedad o degradación por el calor o cambio inducido por la humedad en la forma polimórfica del principio activo se minimiza.

La desventaja radica en que, la composición del polvo debe poseer propiedades directamente compresibles para poder formar un comprimido mediante la simple aplicación de presión. Dado que las propiedades del principio activo se dan y no pueden modificarse, los excipientes deben seleccionarse cuidadosamente, ya que no solamente deben ser directamente compresibles, sino que también deben compensar la baja compresibilidad del fármaco. Además, tienen que poseer una buena capacidad de flujo para asegurar un llenado uniforme de las cavidades de la matriz durante la compresión, eliminando así el riesgo de variación de peso (33). La capacidad de los diluyentes directamente compresibles para combinarlos con materiales no comprimibles es un atributo de calidad importante. Normalmente, el fármaco se considera no compresible. La cantidad de fármaco que se puede incorporar en la formulación para la compresión directa se limita a un máximo de 25%, por lo que el 75% restante se compensa con los excipientes directamente compresibles.

Debido al interés de la industria por formular las formas farmacéuticas sólidas por compresión directa, existen muchos excipientes que se han desarrollado para tener la compresibilidad y la capacidad deseadas para este método de fabricación. El material para compresión directa, más popular y más eficiente, es la celulosa microcristalina (CMC). La red cristalina del material sufre fácilmente una deformación plástica y forma compactos sólidos. Adicionalmente, su afinidad para adsorber agua debido a su estructura porosa facilita la desintegración del comprimido cuando entra en contacto con medios acuosos. Aunque, es insoluble, permite la desintegración lo que la hace adecuada para formulaciones de liberación inmediata. El fosfato de calcio dibásico, también es adecuado para la compresión directa. Fluye libremente y es un material compresible, pero no es soluble y no se desintegra fácilmente. Por lo tanto, las formulaciones tienen que contener desintegrantes para asegurar la desintegración del comprimido.

El tercer ingrediente más popular es la lactosa. Los grados especiales de lactosa anhidra y lactosa monohidrato obtenidos por secado por aspersion poseen una compresibilidad adecuada, ayudan en la desintegración por un mecanismo de erosión, ya que los azúcares se disuelven lentamente en medios acuosos.

2.3.1.2 Granulación

La granulación es un proceso de formación de grandes multipartículas, gránulos, por adherencia de partículas primarias de polvo. Durante este proceso, las partículas de polvo se obligan a unirse entre sí mediante la incorporación de un agente aglutinante. La granulación se realiza por varias razones (34):

- Flujo deficiente y escasa compresibilidad de la mezcla en polvo: los gránulos han mejorado la capacidad de flujo y forman compactos mucho más fuertes cuando se exponen a presión. Este es el resultado de la proximidad de partículas de polvo entre sí dentro del gránulo y la presencia de un agente de unión en cada gránulo.
- Flujo de polvo deficiente: las partículas de tamaño pequeño con propiedades cohesivas no fluyen bien, lo que da como resultado un llenado desigual de las cavidades de la matriz y variación de peso. El aumento del tamaño de partícula por granulación produce menos interacciones interpartícula y el flujo mejora.
- Pobre homogeneidad de la mezcla y susceptibilidad a la segregación del polvo: la granulación puede "bloquear" las pequeñas partículas, lo que da como resultado una mezcla uniforme con una tendencia menor a la segregación. La segregación como resultado de sacudidas y vibraciones de las mezclas de polvo (transferencia de material, polvo en la tolva, máquina de encapsulación). Es impulsado por diferentes densidades y tamaños de partículas de los componentes de la mezcla. Dado que los gránulos tendrán la misma densidad, forma y tamaño serán bastante uniformes, reduciendo la tendencia a la segregación significativamente.
- En la Figura 2 se muestran los procesos más utilizados para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas descritos con anterioridad (35).

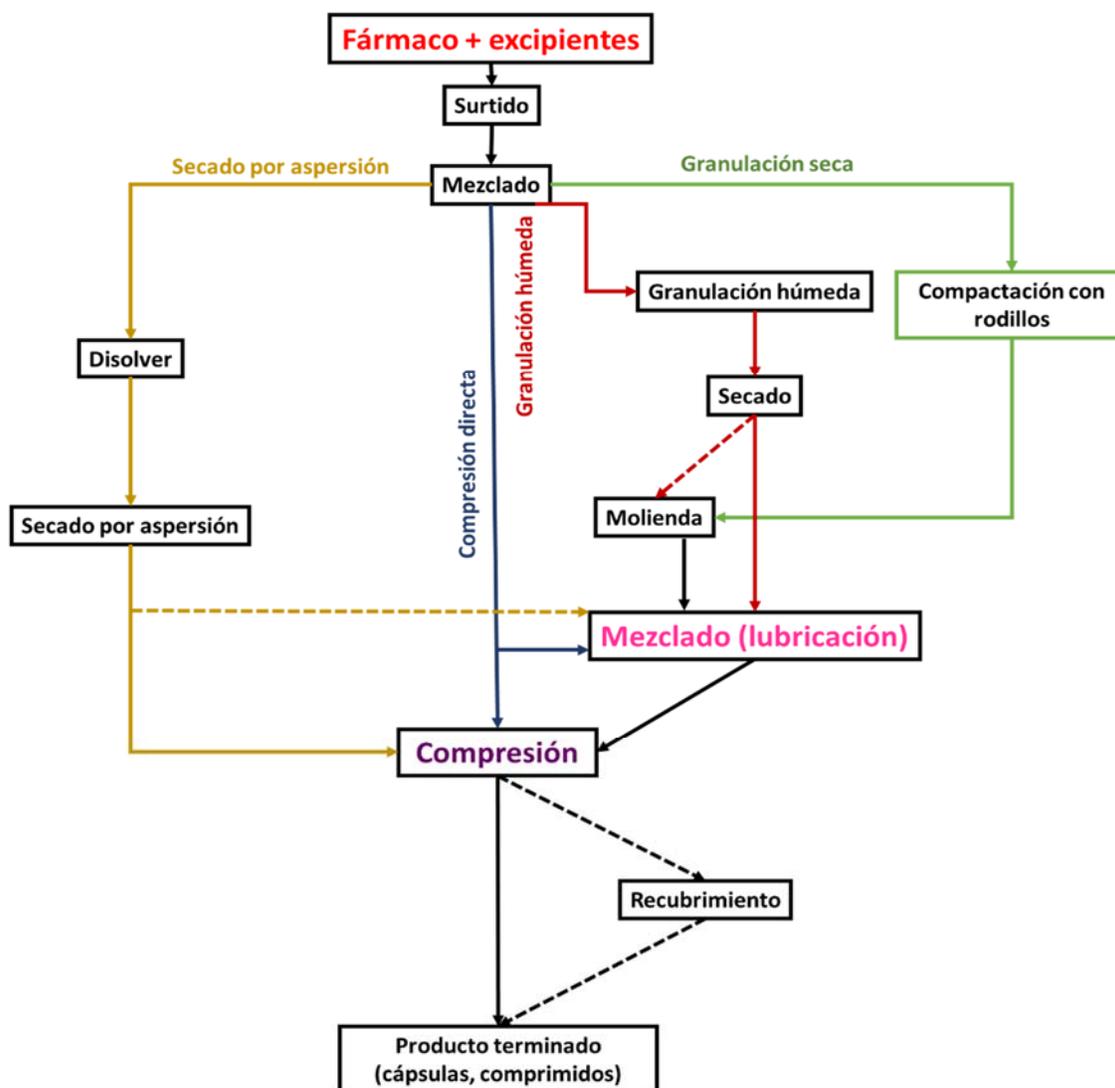


Figura 2. Procesos de fabricación de formas farmacéuticas sólidas. Modificado de referencia (35).

2.4 Excipientes

La comisión internacional de excipientes define excipientes como sustancias aparte del principio activo, que se encuentran en una forma de dosificación, las cuales se han evaluado de manera apropiada en su seguridad y que se incluyen en un sistema de suministro de fármacos para ayudar en su procesamiento o manufactura, proteger, apoyar y mejorar la estabilidad, la biodisponibilidad o la aceptabilidad por el paciente, apoyar en la identificación del producto, mejorar cualesquier otros atributos de seguridad y efectividad de la forma de dosificación, durante su almacenamiento y durante su uso (36).

En resumen, los excipientes ayudan al procesamiento o manufactura de los comprimidos, mejoran la estabilidad, la biodisponibilidad o la aceptabilidad por parte del paciente. Algunos ejemplos de excipientes son los diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, etc. (37).

2.4.1 Funcionalidad de los excipientes

Los excipientes desempeñan un papel clave en la industria farmacéutica, ayudan a un mejor cumplimiento y eficacia del tratamiento. Adicionalmente, ayudan a reducir los costos de desarrollo y brindan oportunidades para nuevas formas de administración de medicamentos.

Los expertos identifican varias tendencias que impulsan la demanda de excipientes: problemas de solubilidad y biodisponibilidad, así como el deseo de aumentar el ciclo de vida de un medicamento, mejorar la eficiencia de fabricación y abordar el creciente mercado de bioequivalencia (38).

El desarrollo de nuevos tratamientos para enfermedades crónicas, mayor acceso a medicamentos a través de la producción de medicamentos genéricos, mayor gasto en investigación y desarrollo, competencia creciente y nuevas tecnologías están impulsando estas tendencias. Como resultado, las tendencias del mercado de excipientes requieren (39):

- Proporcionar acceso a nuevos tratamientos y mejorar la eficacia de las nuevas entidades químicas, que suelen ser poco solubles.
- Cubrir las necesidades específicas de pediatría y geriatría: enmascaramiento del sabor, facilidad para tragar, formas de dosificación alternativas (comprimidos de rápida desintegración).
- Mejorar la liberación controlada de fármacos para reducir la frecuencia de administración y extender la duración.
- Proporcionar rutas alternativas de administración y formas de dosificación.
- Mejorar la facilidad de uso: no sea necesario tomar con alimentos/agua, no necesite refrigeración.
- Mejorar las tecnologías de producción y realizar un procesamiento más eficiente y efectivo.

La funcionalidad es la propiedad que es deseable en un excipiente para ayudar en la fabricación y que mejora las condiciones de la manufactura, la calidad o el desempeño del medicamento.

Otras definiciones de la funcionalidad de un excipiente incluyen el término de *excipientes con funcionalidad añadida* o aumentada. Esto se refiere al procesamiento de los excipientes originales los cuales se han procesado o coprocesado para mejorar o aumentar propiedades ya existentes o para dar nuevas funcionalidades a excipientes que no las tenían. En comparación con los excipientes originales, se considera que las propiedades que se mejoran incluyen las propiedades físicas, mecánicas y/o químicas de estos excipientes que ayudan a resolver problemas de la formulación como la fluidez de los polvos, compresibilidad y compactabilidad, higroscopicidad, disolución, desintegración, adhesión y generación de polvo (40).

Una mejor funcionalidad de los excipientes se puede lograr a través del desarrollo de nuevas entidades químicas de los excipientes, de nuevos grados de los materiales existentes y de nuevas combinaciones de los materiales existentes. El desarrollo de nuevas entidades químicas para utilizarlas como excipientes requiere de varias etapas de la regulación sanitaria acerca de la seguridad y toxicidad del producto, lo cual involucra mucho tiempo y dinero. Esto equivale a proyectos con mucho riesgo, elevadas inversiones y pocas probabilidades de ganancias. El desarrollo de nuevos grados de excipientes ya existentes (diferentes propiedades físicas y fisicoquímicas) se ha mostrado como la mejor estrategia para el desarrollo de excipientes con un mejor desempeño. Ejemplos de ello serían el almidón pregelatinizado, la Croscarmelosa® y la Crospovidona (41). Los formuladores farmacéuticos están buscando formas de mejorar el proceso de fabricación y la calidad del producto mediante el uso de excipientes con funcionalidad añadida o multifuncionales. Por otro lado, con el fin de satisfacer las necesidades de la industria por procesos de fabricación más sencillos los fabricantes de excipientes han desarrollado técnicas para hacerlos directamente compresibles, ejemplos de ello son las combinaciones de CMC-carbonato de calcio, CMC-manitol, manitol-sorbitol, sacarosa-sorbitol, sorbitol-difosfato de calcio. En este estudio se pretende mejorar la funcionalidad de lubricantes farmacéuticos por la reducción en el tamaño de partícula, mediante los recursos de la nanotecnología.

2.5 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 lubricantes para facilitar la expulsión del comprimido (42).

Los polvos se caracterizan por sus propiedades fisicoquímicas (fluidez, compresibilidad, compactabilidad). Sin embargo, la compresibilidad y la compactabilidad tienen una relación directa con el comportamiento de los sólidos que formarán el comprimido. El término "compresibilidad" se define como la capacidad de un polvo para disminuir su volumen bajo cierta presión, y el término "compactabilidad" se define como la capacidad de la mezcla de polvos para compactarse en un comprimido de resistencia específica. Estas propiedades caracterizan la tabletabilidad de los componentes individuales y sus mezclas (43).

2.5.1 Etapas en el proceso de compactación

El proceso de compactación se define como la compresión y consolidación de un sistema de dos fases 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 rearrreglo de partículas. La Figura 3 muestra las etapas del proceso de compactación. La primera etapa de la compactación es una consolidación de polvos, durante esta las partículas adoptan un orden de empaque más eficiente y cercano. La segunda fase es una deformación elástica (reversible) y plástica (irreversible). La tercera fase corresponde a un trabajo de relajación, con o sin fragmentación. Si se aplica demasiada fuerza al polvo, se producen fracturas por fragilidad y si se aplica con demasiada rapidez, durante la relajación de la fuerza pueden aparecer desuniones y fracturas (44).

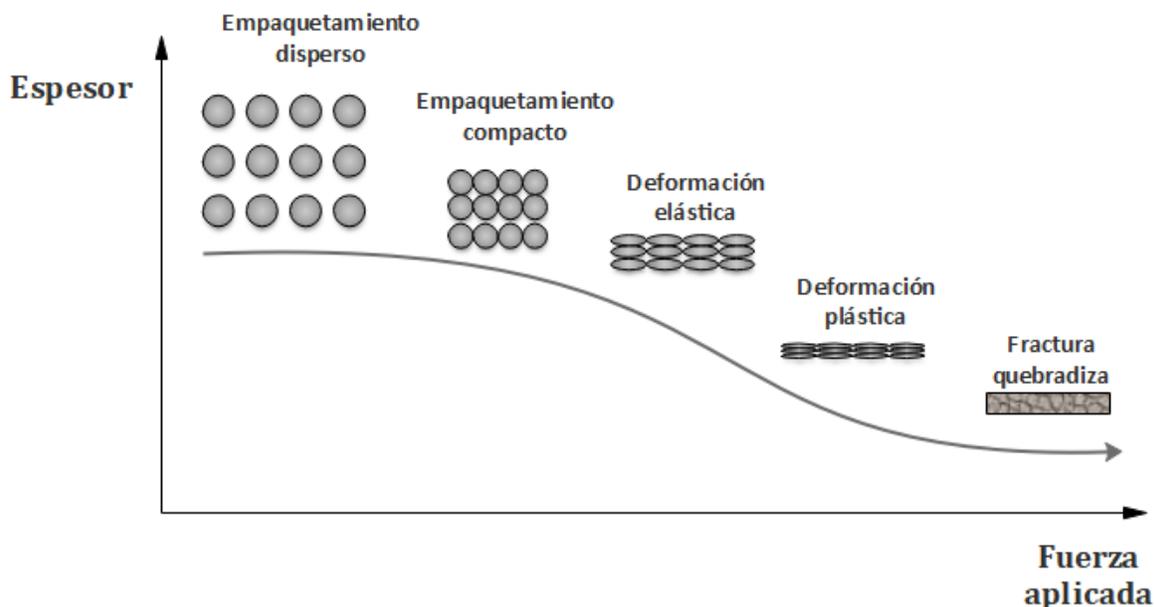


Figura 3. Etapas de compactación del polvo. Modificado de referencia (44).

Las propiedades finales del comprimido se ven afectadas por los mecanismos de consolidación de los polvos (formación de enlaces) que dependen de la naturaleza química, área superficial en los puntos de contacto, contaminación (recubrimiento como en el caso de estearato de magnesio) y la distancia interpartícula. En resumen, la compactación conlleva al deslizamiento interpartículas, produciendo el contacto cercano de partículas; la formación de huecos pequeños que soportan la carga aplicada; seguido de la deformación plástica o elástica y la relajación de la fuerza, con o sin fragmentación, para dar lugar a una estructura que soporte la carga aplicada, de modo que cualquier reducción mayor de volumen implique la compresibilidad normal del material sólido.

2.5.2 Etapas del proceso de compresión

La formación de comprimidos representa el proceso de compresión de la granulación o la mezcla de polvo en compactos sólidos de la forma deseada mediante la aplicación de presión sobre el polvo. La compresión tiene lugar en la cavidad de la matriz de compresión llena de polvo, donde los punzones penetran y ejercen presión sobre el polvo. La secuencia del proceso de compresión se presenta a continuación (34,45).

- **Llenado de la matriz:** el punzón inferior se mueve hacia abajo para crear una cavidad donde se llenará el polvo que baja de la tolva. El volumen de la matriz determina el peso de la tableta, asegurándose que el volumen de llenado sea constante y uniforme, de modo que la variación del peso de los comprimidos sea mínima.
- **Rearreglo de partículas:** Previo a la compresión, se presenta un acomodamiento de partículas del polvo por reducción del volumen dentro de la matriz.
- **Compresión:** el punzón superior se coloca sobre la matriz y se mueve hacia abajo. Las partículas quedan atrapadas entre los punzones inferiores y superiores. A medida que los punzones penetran en la cavidad, las partículas primero se juntan y luego, bajo la fuerza aplicada, se agregan en compactos sólidos.
- **Formación del compacto:** Durante esta fase se da la deformación de puntos de contactos, con la fuerza aplicada al material se provoca una deformación plástica. Cuando las partículas se encuentran cerca sin llenar los vacíos entre ellas ocurre un aumento en la fuerza de compresión 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 (43). Por otro lado, la existencia de una presión alta puede causar la fractura de las partículas, las cuales pueden provocar grietas. La fragmentación aumenta el número de partículas y áreas superficiales nuevas las cuales son área de unión potencial. Teniendo la formación de un compacto si bajo presión ocurre una interacción de los bordes de las partículas, formando una unión mecánica o los puntos de contacto nuevos y limpios en su superficie están lo bastante cerca para poder unirse bajo fuerzas de van der Waals (46).
- **Expulsión o eyección:** el punzón superior se desplaza hacia afuera y el comprimido se expulsa de la matriz al aumentar el movimiento del punzón inferior. 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 2 y 10% al salir de la matriz. Una inadecuada lubricación provoca altas fuerzas de eyección. Fuerzas de eyección (fuerza requerida para expulsar un comprimido fuera de la matriz después de la compresión) por debajo de 200 N son óptimas, aunque por arriba de 400 N son comunes; entre 400 y 800 N son consideradas altas (47). La Figura 4 exhibe las etapas del proceso de compresión descritas anteriormente.

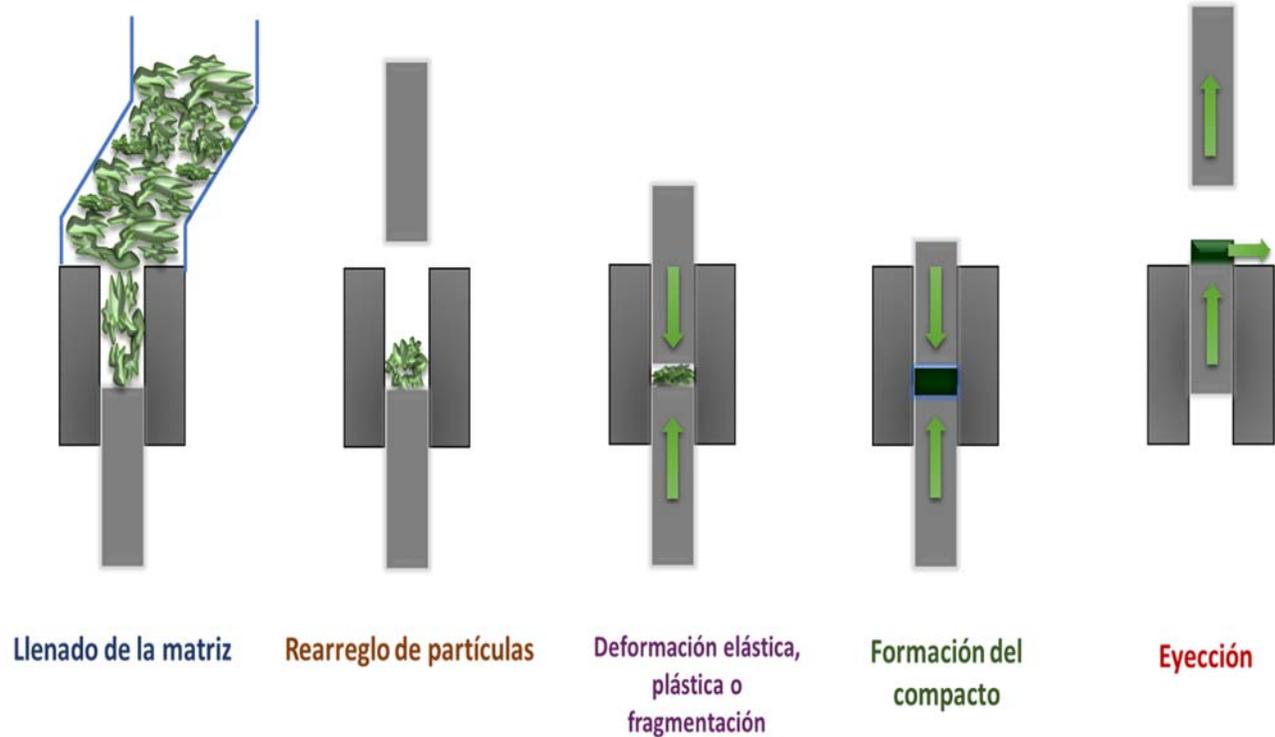


Figura 4. Etapas del proceso de compresión.

2.5.3 Mecanismo de unión en un comprimido

La formación de un comprimido por la presión aplicada ocurre porque las fuerzas que actúan en áreas de contacto verdadero entre las partículas. Se han reportado 5 mecanismos de unión que actúan entre las partículas de sólidos (43):

- Puentes sólidos (fusión, cristalización, reacciones químicas y aglutinantes endurecidos).
- Fuerzas interfaciales y presión capilar en superficies de líquidos con movimiento libre
- Fuerzas adhesivas y cohesivas en enlaces que no se mueven libremente
- Atracción entre partículas sólidas, principalmente fuerzas de van der Waals (fuerzas moleculares y electrostáticas).
- Enlaces mecánicos (relacionados con la forma, entrelazamiento mecánico)

Asimismo, las propiedades del polvo y el comportamiento de cohesión o adhesión de los polvos finos se ven significativamente afectados por la magnitud de las atractivas fuerzas entre las

partículas. Las fuerzas de interacción entre partículas como las fuerzas de van der Waals, electrostática, capilar y por puentes sólidos afectan el comportamiento del polvo y propiedades de flujo, la compactación, etc. La Figura 5 describe los diferentes mecanismos de interacción entre partículas. Para un sistema seco, la fuerza capilar es despreciable y el total de la fuerza de adhesión se debe principalmente a las fuerzas de van der Waals y las fuerzas electrostáticas (48).

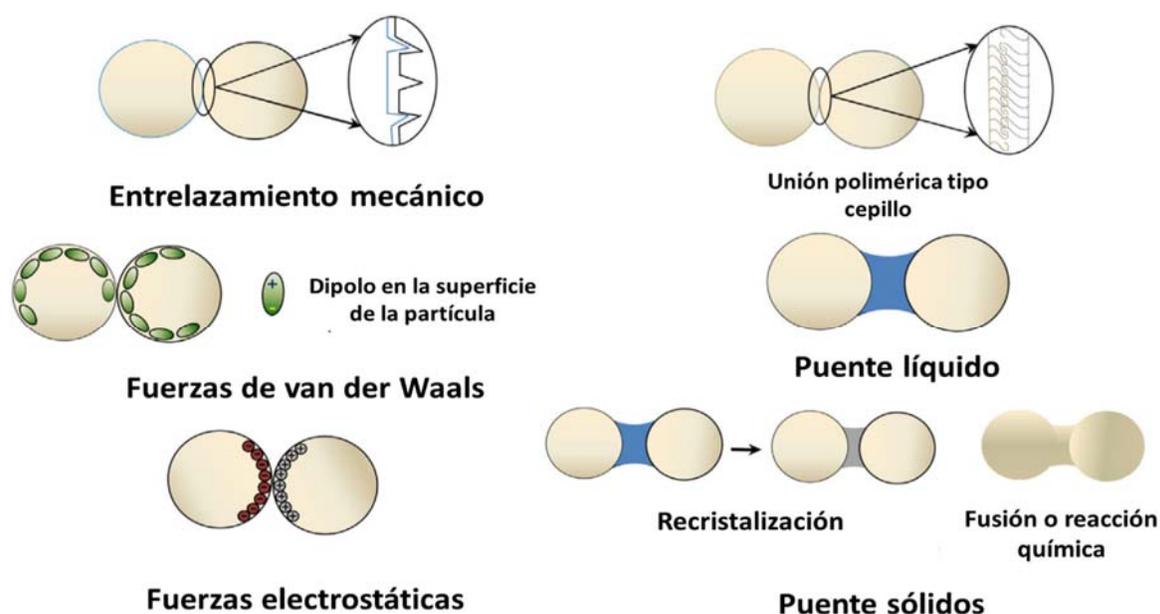


Figura 5. Mecanismos de interacción entre partículas. Modificado de referencia (48).

2.6 Lubricación

2.6.1 Definición

Los lubricantes son excipientes muy importantes en la manufactura de formas farmacéuticas sólidas, su importancia se atribuye a los problemas de fricción causados por la interacción de los polvos con las paredes metálicas de las máquinas de compresión durante la fabricación (49). Un lubricante puede reducir la fricción entre partículas durante la densificación y entre el material-pared de la matriz durante la fase de eyección al interponer una película de baja resistencia al corte (5). De manera general, un lubricante facilita la expulsión o eyección del comprimido de la matriz, previene la adhesión de los componentes de la formulación a los punzones y evita el excesivo desgaste de la matriz y punzones (5).

Un lubricante ideal debe reducir efectivamente la fuerza de eyección, cuando se usa en cantidades pequeñas y sin efectos adversos sobre las propiedades finales del comprimido (50).

2.6.2 Fundamentos

Durante las distintas fases del ciclo de compresión pueden presentarse problemas de fricción de diferente naturaleza. De tal manera que, 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. La fricción es la fuerza que se resiste al 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 (Figura 6) (42), dependiente de la carga que presiona las superficies juntas.

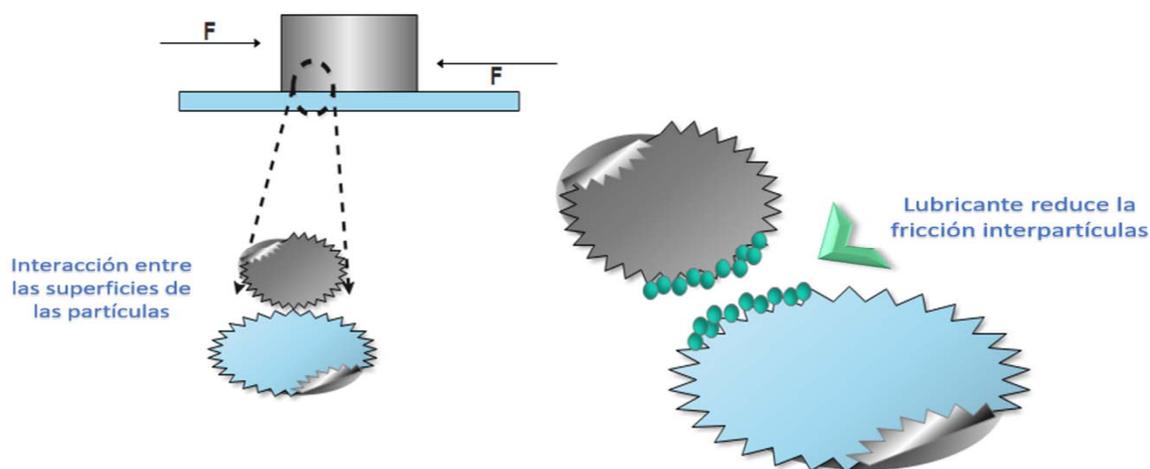


Figura 6. Representación de la fuerza de fricción entre las superficies rugosas de las partículas.

La fuerza de fricción (F_f) está dada por la siguiente ecuación:

$$F_f = \frac{\mu W}{F_o}$$

Donde μ es el coeficiente de fricción, W es la fuerza normal a la superficie y F_o es la fuerza residual, la cual es una función de la energía libre superficial. El coeficiente de fricción es el cociente entre la fuerza de fricción (F_f) y la carga aplicada (P).

$$\mu = \frac{F_f}{P}$$

y debido a que ambas son medidas en términos de fuerza, el coeficiente de fricción es una constante adimensional (51).

Los mecanismos para la formación de los enlaces 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 (10,52). 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. 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 (53).

Sin embargo, las fuerzas de adhesión involucradas entre los excipientes y los principios activos deben ser tomadas en cuenta. Así la fricción es 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. Se ha propuesto 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 (11). Por tanto, si el material tiene la habilidad de reducir las interacciones adhesivas entre el comprimido 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. 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, haciendo que los enlaces entre los lados del comprimido y las paredes de la matriz se rompan cuando se empuja el comprimido de la matriz durante la eyección. Un parámetro importante de los agentes lubricantes es el índice de lubricación (IL) definido como el trabajo que percibe el punzón inferior (P'_{1}), dividido entre el trabajo ejercido por el punzón superior durante la compresión (P') (Figura 7):(54)

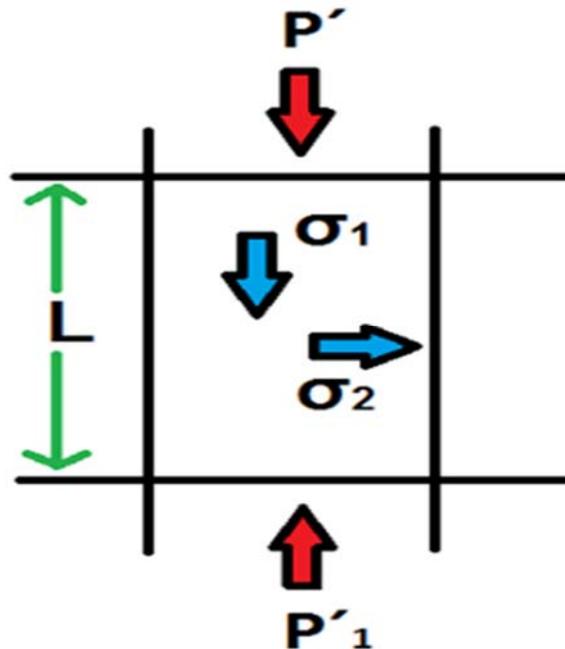


Figura 7. Fuerzas de presión y estrés en un polvo siendo comprimido. Donde P'_1 es la fuerza percibida por el punzón inferior y P' es la fuerza ejercida por el punzón superior, σ_1 es el estrés axial, σ_2 el estrés radial y L la profundidad del sólido en la matriz. Modificado de referencia (54).

2.6.3 Función de los agentes antifricción

Un lubricante es todo material que forma una película entre las superficies rozantes de los sólidos, impidiendo en el contacto directo de éstas entre sí. Debido a los problemas de fricción durante el proceso de compresión, se opta por emplear los agentes antifricción o lubricantes, los cuales cumplen 3 funciones principales mostradas en la Figura 8 (2):

- 1) Promueven el flujo de las partículas de polvo de modo que el llenado de la matriz sea reproducible y el peso del comprimido sea uniforme, llamados **deslizantes**.
- 2) Previenen que las caras de los punzones se peguen a las caras del comprimido y le proporcionan un acabado correcto llamados **antiadherentes**.
- 3) Reducen la fricción entre las partículas durante la compresión, evitan la adhesión entre los lados del comprimido y la pared de la matriz, de tal modo que el comprimido sea eyectado más fácilmente, llamados **lubricantes verdaderos**.

Estas tres funciones se describen conjuntamente, puesto que estos materiales presentan funciones solapadas, es decir, una sustancia antiadherente puede ser también un buen lubricante y presentar funciones deslizantes (55–57).

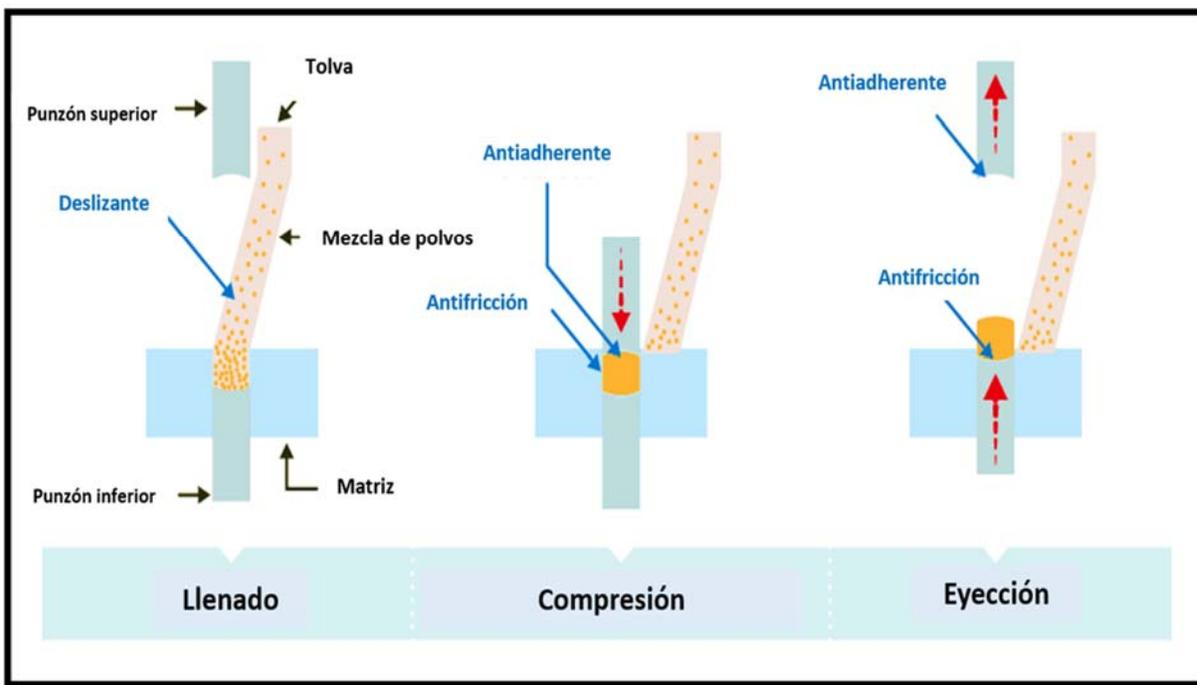


Figura 8. Función de los agentes antifricción en el proceso de compresión.

2.6.3.1 Deslizantes

Todos los polvos tienen la propiedad de resistirse al movimiento diferencial entre las partículas cuando son sometidas a un estrés externo (58). Esta resistencia se debe a las fuerzas cohesivas entre las partículas, se han reportado valores de estrés cohesivo de 10^4 - 10^7 N/m² para partículas no conductoras (4). Las fuerzas de van der Waals son las fuerzas más importantes que actúan en polvos farmacéuticos, polvos con tamaño de partícula < 50 μ m exhibirán flujo irregular o no fluirán debido a estas fuerzas. La forma de las partículas también es importante, ya que la fuerza entre una esfera y un plano de superficie es aproximadamente el doble que entre dos esferas de igual tamaño (59). Por otra parte, a humedades relativas bajas, la humedad produce una capa de vapor adsorbido en la superficie de las partículas. Por arriba de 65-80% de humedad, esta formará puentes líquidos entre las partículas, lo que dará lugar a un incremento en las fuerzas de atracción entre las partículas debido a fuerzas de tensión o fuerzas capilares.

La fuerza de atracción debido a la capa de vapor adsorbido es aproximadamente 50 veces la fuerza de van der Waals en superficies lisas, sin embargo, en superficies rugosas se reduce el efecto (60). Las propiedades de flujo se mejoran por la adición de agentes deslizantes, como dióxido de silicio finamente dividido, silicato de magnesio, silicato de calcio, talco coloidal, almidón, estearatos, etc. Como última instancia se opta por la granulación (61). El dióxido de silicio ha sido reportado como el deslizante más eficiente debido a su pequeño tamaño de partícula y muy baja densidad (62).

2.6.3.2 *Antiadherentes*

Algunos materiales tienen propiedades adhesivas y por consecuencia pueden adherirse a las superficies metálicas de los punzones durante la compresión, existen 2 fenómenos principales en este tipo de adhesión:(63,64)

- 1) **Sticking** se refiere a la adhesión de principios activos o excipientes a la superficie de las caras de los punzones durante la compresión, estos se pueden ir acumulando con el tiempo (65–67), dando como resultado la remoción de parte de los comprimidos, este último fenómeno es conocido como
- 2) **Picking**, el cual provoca defectos en los comprimidos que impactarán en la productividad y rendimiento de los procesos (68).

Otro factor importante a considerar en la producción de comprimidos, es que la fuerza de eyección no debe ser alta, puesto que una fuerza de eyección grande es indicativa de una fricción alta en la interface comprimido-matriz. El resultado de dicha fricción puede dañar el comprimido y desgastar la vida de los punzones y la matriz (69).

Los factores que afectan la adhesión son el tamaño de partícula y forma de los polvos, contenido de humedad, temperatura, el acabado de las superficies de acero y geometría de las partes metálicas.

La adhesión depende de la resistencia al cizallamiento y la plasticidad de los materiales, propiedades fisicoquímicas de los polvos, del proceso de pulido y recubrimiento, así como la fuerza de compresión. El mecanismo mediante el cual los antiadherentes previenen la adherencia de los polvos a la cara de los punzones es por la reducción de las energías superficiales de dichos polvos, ya que una alta energía superficial es asociada con un incremento en la interacción. Los materiales amorfos presentan una mayor energía superficial que los cristalinos, por lo tanto, tendrán una mayor tendencia a la adhesión.

Las fuerzas responsables de la adhesión incluyen fuerzas de van der Waals, fuerzas electrostáticas, la formación de la doble capa eléctrica, fuerzas capilares, entre otros fenómenos interfaciales (70,71). Los lubricantes insolubles al agua como estearato de magnesio, talco, celulosa microcristalina y almidón suelen ser empleados como antiadherentes (72,73).

2.6.3.3 *Lubricantes verdaderos*

Los lubricantes verdaderos reducen la fricción entre los comprimidos y las superficies metálicas de la matriz haciendo que la eyección sea más fácil, debido a las interacciones intermoleculares en la mezcla de polvos. En general, un lubricante ideal debe estar aprobado para su uso farmacéutico, reducir significativamente la fricción, ser efectivo a bajas concentraciones, no producir efectos adversos en la formulación o en las propiedades del comprimido, ser químicamente inerte, incoloro, no presentar sabor ni olor, tener baja sensibilidad a cambios en las variables de procesamiento, mostrar consistencia lote a lote, ser barato y fácilmente disponible (42,50). Los lubricantes suelen ser adicionados a la mezcla de polvos después del desintegrante para evitar recubrirlo y preferentemente en la fase final antes de la compresión para asegurar que el tiempo de mezclado se mantenga al mínimo (72). El estearato de magnesio es el lubricante más empleado en la fabricación de comprimidos, así como el ácido esteárico, entre otros (49).

2.6.4 Mecanismos de lubricación

Existen principalmente dos mecanismos de lubricación: lubricación por fluidos y lubricación límite (*boundary lubrication*) (Figura 9). En la lubricación por fluidos se sitúa una capa de líquido entre las superficies en movimiento de los sólidos, separándolas entre sí, reduciendo la fricción, este mecanismo se divide en 3 tipos: lubricación hidrodinámica, lubricación elasto-hidrodinámica y lubricación mixta. Los lubricantes por fluido se emplean pocas veces en formas farmacéuticas sólidas. No obstante, se ha usado parafina líquida en comprimidos efervescentes (74).

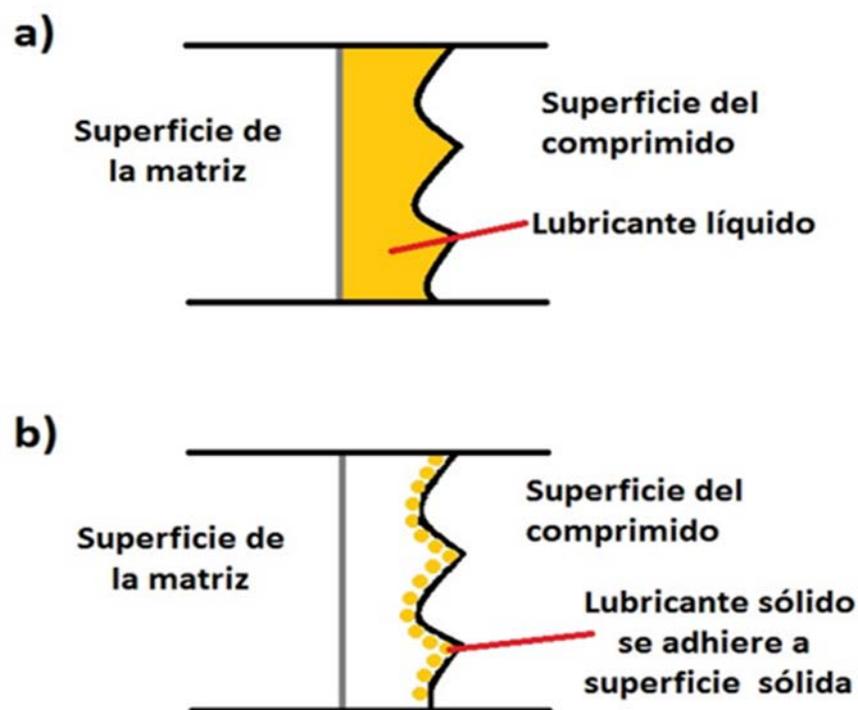


Figura 9. Representación esquemática de los mecanismos de lubricación a) por fluidos, y b) lubricación límite. Modificado de referencia (74).

En la industria farmacéutica, la lubricación límite (*boundary lubrication*) es el mecanismo más común, es un fenómeno donde las superficies de deslizamiento están separadas solamente por una película muy fina del lubricante, afectado la fricción por la naturaleza de las superficies sólidas. El coeficiente de fricción de los sólidos es mayor en la lubricación límite (0.15-0.5) que cuando se usa lubricación por fluidos (0.001) (52). Todas las sustancias que afectan la interacción entre las superficies deslizantes se pueden describir como lubricantes por contacto en el límite, incluidos los gases adsorbidos. En general, son micropartículas sólidas que tienen una baja resistencia ante el cizallamiento (13). Los lubricantes empleados por lubricación límite son moléculas de largas cadenas con grupos terminales activos como el ácido esteárico y sus sales metálicas (75). La eficiencia de la lubricación se mide por el grado en el cual la película lubricante puede enmascarar el campo de fuerza de la superficie subyacente. En otras palabras, una película de lubricante necesita ser lo suficientemente gruesa para cubrir la superficie. Además, el desgaste de la película de lubricante juega un papel importante para que el movimiento de la superficie lubricada se facilite (13,76).

2.7 Lubricantes farmacéuticos

Un lubricante farmacéutico forma capas o películas entre las superficies o interfaces para reducir la fricción, donde se da la penetración del lubricante en las superficies ásperas de los componentes de la mezcla. Estructuralmente los lubricantes que presentan lubricación límite o enlazante son moléculas de cadenas largas con grupos terminales como (13):

- a) -OH
- b) -NH₂
- c) -COOH
- d) Iones metálicos como Mg²⁺

Las moléculas con estos grupos terminales pueden ser adsorbidas en las superficies metálicas o por otras partículas para formar una monocapa o multicapas orientadas (75). 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.

2.8 Clasificación de los agentes lubricantes

Los lubricantes por lubricación límite son los más ampliamente usados en comprimidos farmacéuticos, se han clasificado en 6 principales categorías: 1) sales metálicas de ácidos grasos, 2) ácidos grasos, hidrocarburos y alcoholes grasos, 3) ésteres de ácidos grasos, 4) alquilsulfatos, 5) polímeros y 6) materiales inorgánicos como se muestra en la Tabla 2 (10,77).

Tabla 2. Clasificación de los lubricantes más ampliamente usados en comprimidos farmacéuticos (10,77).

Tipo de lubricantes	Ejemplos
<i>Sales metálicas de ácidos grasos</i>	Estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de sodio, estearato de zinc.
<i>Ácidos grasos, hidrocarburos y alcoholes grasos</i>	Ácido esteárico, decanoico, dodecanoico, docosanoico, octadecanol, eicosanoico
<i>Ésteres de ácidos grasos</i>	Estearil fumarato de sodio, behenato de triglicerilo, triglicérido dodecanoico, estearato de samario, monopalmitato de sacarosa
<i>Alquil sulfatos</i>	Lauril sulfato de magnesio, lauril sulfato de sodio
<i>Polímeros</i>	PEG 4000, PEG 6000, copolímero polioxietileno-polioxipropileno, politetrafluoroetileno
<i>Materiales inorgánicos</i>	Silicato de magnesio, silicato de aluminio

2.8.1 Sales metálicas de ácidos grasos

El estearato de magnesio, calcio y zinc son los más 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.

2.8.1.1 *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. Tiene esfuerzo cortante máximo de 85 kg/cm^2 , un esfuerzo cortante bajo indica que el estearato de magnesio tiene poca afinidad por las superficies metálicas (49).

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 (78). 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) (76). Se ha sugerido que las propiedades de lubricación del estearato de magnesio puro dependen de su contenido de humedad y estructura cristalina y se ha comprobado que el agua de hidratación en la forma dihidrato se encuentra más fuertemente enlazada que en la forma trihidrato. La transición de una forma polimórfica a otra se lleva a cabo por cambios de temperatura y humedad (79,80). Es agregado generalmente al 0.5-1% en las formulaciones. Una de las mayores desventajas es su tendencia a debilitar drásticamente las propiedades de unión de ciertos materiales. El espesor de la película de estearato de magnesio depende del tiempo y de la intensidad de mezclado, un incremento en el tiempo de mezclado provoca que el estearato de magnesio tenga un efecto negativo en la resistencia a la ruptura del comprimido y su compactabilidad al interferir con la unión de las partículas de polvo, sobre todo cuando se emplean materiales plásticos como celulosa microcristalina, ya que no se fragmentan durante la compresión y no dan lugar a la formación de nuevas superficies libres disponibles para las uniones partícula-partícula (81). Luego de un mezclado eficiente, las partículas de estearato de magnesio cubren las superficies del substrato para formar una superficie lubricante. Durante la compresión, la capa lubricante recubre las partículas del substrato, pero la incorporación de este 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 (6,7,9,10). Al ser hidrófobo, el estearato de magnesio imparte una película hidrófoba recubriendo las superficies del polvo afectando negativamente la desintegración y disolución de los comprimidos (82).

Se han propuesto una serie de mecanismos de lubricación del estearato de magnesio con base en la naturaleza de la superficie de cobertura, entre los cuales se encuentra la formación de una película monomolecular (donde las moléculas de estearato se unen a las partículas mediante sus cabezas apolares), una película monoparticulada o una película de profundidad variable la cual cubre las cavidades de la superficie de las partículas lubricadas. Los más aceptados han sido los últimos dos, especialmente con un tiempo de mezcla prolongado (Figura 10) (83,84).

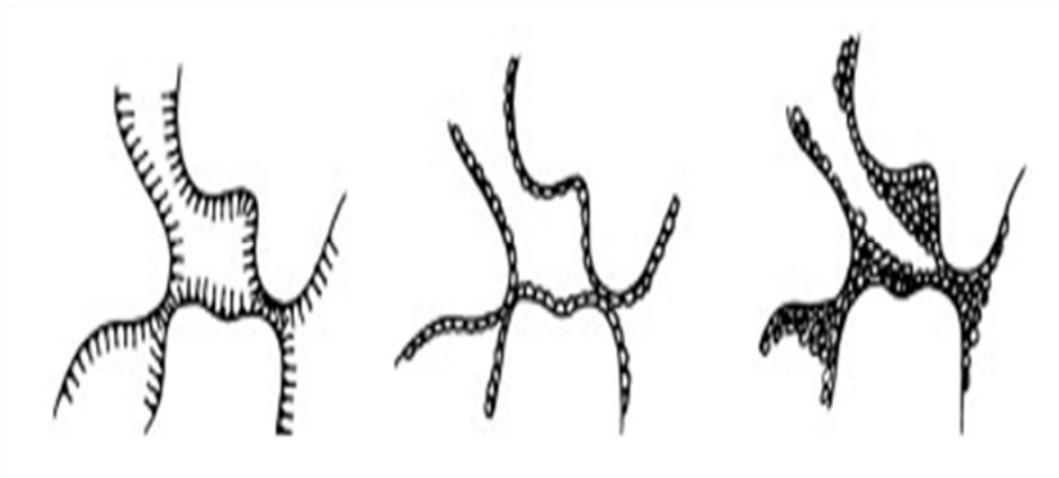


Figura 10. Representación esquemática de las posibles películas que forma el estearato de magnesio sobre las partículas de excipientes. Película monomolecular (izquierda), monoparticulada (centro), monomolecular o monoparticulada que cubre las cavidades (derecha). Modificado de referencia (84).

El estearato de calcio es otra sal metálica que puede reemplazar al estearato de magnesio en una formulación. Las sales metálicas en general se emplean al 0.25-1 % en las formulaciones (85).

2.8.2 Ácidos grasos, hidrocarburos y alcoholes grasos

El ácido esteárico es el ácido graso más empleado como lubricante. En general, la eficacia de lubricación de los compuestos es ácidos grasos > alcoholes > hidrocarburos y aumenta a medida que incrementa la longitud de la cadena de átomos de carbono (C_{10} - C_{24}) (86). Recientemente, se reportó que el ácido esteárico produce una mayor resistencia a la ruptura e incrementó el porcentaje de fármaco disuelto en comprimidos de ácido acetil salicílico a diferencia de formulaciones preparadas con estearato de magnesio. El ácido esteárico es usado comúnmente del 1-3% (87).

2.8.3 Ésteres de ácidos grasos

Se ha demostrado que el estearilfumarato de sodio reduce la fricción y la adhesión en comprimidos aproximadamente al mismo grado que el estearato de magnesio, es empleado del 0.5-2% (88,89). Este lubricante al ser hidrofílico, a diferencia del estearato de magnesio, no es susceptible a un retraso en el tiempo de disolución ni a un tiempo de desintegración prolongado debido a una sobrelubricación (90–92).

Por otro lado, los ésteres de ácidos grasos de glicerina se utilizan principalmente como emulsionantes en la industria alimenticia y pueden obtenerse diversas variedades con diferentes propiedades mediante el ajuste en el grado de polimerización del glicerol, el tipo de ácido graso y el grado de esterificación. Algunos de ellos han sido reportados como lubricantes, por ejemplo, el behenato de triglicerilo, que difiere en su grado de esterificación (Poem TR-FB® y Poem TR-HB®) (6). Generalmente, estos se añaden a la misma concentración que el estearato de magnesio (0.5%), aunque han demostrado tener aparentemente un mejor rendimiento como lubricantes inmediatamente después de iniciar la compresión de los comprimidos. Se ha reportado, que estos materiales no provocan un tiempo de desintegración prolongado ni tampoco una menor resistencia a la ruptura, a diferencia del estearato de magnesio, incluso cuando se incrementa la concentración de dichos lubricantes y con un tiempo de mezcla prolongado (93,94). Los ésteres de ácidos grasos de sacarosa también son empleados como lubricantes farmacéuticos (6).

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 desintegración, debido a sus propiedades menos hidrófobas. Entre estos materiales están monoestearato de glicerilo, dibehenato de glicerilo y tribehenato de glicerilo (Compritol®ATO 888) (11,95). Una cantidad igual al 2% (p/p) de Compritol®ATO 888 mostró la misma eficacia de lubricación que 0.75% (p/p) de estearato de magnesio en comprimidos de celulosa microcristalina (49). El Compritol®ATO 888 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 (12,13).

2.8.4 Alquil sulfatos

El lauril sulfato de sodio (LSS) se utiliza comúnmente en formulaciones de comprimidos como un agente tensioactivo durante la granulación, pero su posible uso como un lubricante (1-2%) ha sido investigado por Perrault *et al.* (96).

El LSS no afecta negativamente el tiempo de desintegración de los comprimidos debido a su naturaleza hidrofílica. Se ha reportado que este presenta propiedades antiadherentes pobres, por lo tanto, se recomienda su uso en conjunción con estearatos (97).

El lauril sulfato de magnesio al igual que el LSS es un lubricante soluble en agua, ambos poseen las mismas propiedades de lubricidad, aunque son menos eficientes que los estearatos metálicos. Al ser hidrofílicos, no interfieren en la disolución del fármaco y a causa de su alcalinidad y alta reactividad con materiales ácidos, tienden a provocar ablandamiento en comprimidos que contienen grandes proporciones de materiales insolubles (98).

2.8.5 Polímeros

En años recientes, poloxámeros micronizados como el poloxámero 407 y el poloxámero 188 se han evaluado como lubricantes hidrofílicos en comprimidos que contienen celulosa microcristalina y lactosa *spray-dried* comparando su efecto con el estearato de magnesio. Los resultados mostraron que los poloxámeros presentaron mayores fuerzas de eyección en comparación con el estearato de magnesio. A altas concentraciones, los poloxámeros disminuyen la resistencia a la ruptura de comprimidos con celulosa microcristalina y en el caso de los que contienen lactosa *spray-dried*, prolongan ligeramente su tiempo de desintegración (99,100). Sin embargo, su uso como lubricantes para tabletas efervescentes mostraron mejores resultados que la L-leucina a concentraciones por arriba de 2% en comprimidos de acetaminofén. Siendo candidatos para formulaciones que requieren lubricantes hidrofílicos.

Polímeros como PEG 4000 y PEG 6000 son lubricantes prometedores para su uso en comprimidos, generalmente son empleados al 2-5%. Al ser hidrofílicos pueden ser empleados para remediar los problemas de disolución, aunque no son tan efectivos como sus contrapartes hidrofóbicas (101,102).

2.8.6 Materiales inorgánicos

El silicato de magnesio o talco es un lubricante inorgánico, es útil cuando otros lubricantes no pueden ser empleados debido a inestabilidades químicas y es típicamente usado del 1-10% en las formulaciones. En comparación con el estearato de magnesio sus propiedades lubricantes son pobres, pero es un excelente antiadherente. Estudios sobre este excipiente han demostrado que el tamaño promedio de partícula y el área específica de superficie son factores que juegan un papel muy importante en la eficacia del talco como lubricante (85,103).

2.9 Efecto de los lubricantes sobre las propiedades de los comprimidos

Cuando el lubricante es adicionado a la mezcla de polvos y son sometidos a agitación, el lubricante es distribuido como una fracción libre o como una película en la superficie de los materiales (84). Un tiempo prolongado de mezcla transferirá más lubricante de la fracción libre a la formación de una película superficial, la cual interferirá en la unión de las partículas de polvo, por lo que la resistencia a la ruptura y tiempo desintegración se ven afectados negativamente (104).

El efecto del tiempo de mezclado en la disolución de comprimidos empleando estearato de magnesio como lubricante también se ha estudiado y se ha encontrado que, a mayor tiempo de mezclado se prolonga el tiempo de disolución (Figura 11A). Esto fue explicado mediante el análisis por microscopía electrónica de barrido (MEB) de la formación de película del estearato de magnesio sobre partículas de almidón, observando que a mayor tiempo de mezclado se favorece la formación de una película continua que cubre completamente la superficie de las partículas de almidón (Figura 11B), lo cual incrementa el tiempo de desintegración y de disolución (8).

El tipo de mezclado tiene un efecto significativo, especialmente cuando se escala de un mezclador de laboratorio a un equipo de producción. Por ejemplo, se ha investigado la influencia del tipo de mezclador usando estearato de magnesio como lubricante. Cuando se emplean volúmenes a escala de producción incrementa la intensidad de mezcla y cizallamiento; como la velocidad a la cual se forma una mezcla ordenada incrementa significativamente cuando el tamaño del lote aumenta, se espera que, en mezcladores industriales, las fuerzas de cizallamiento afecten en mayor medida la migración de las partículas de estearato de magnesio a las partículas de excipiente, que en mezcladores de laboratorio (105).

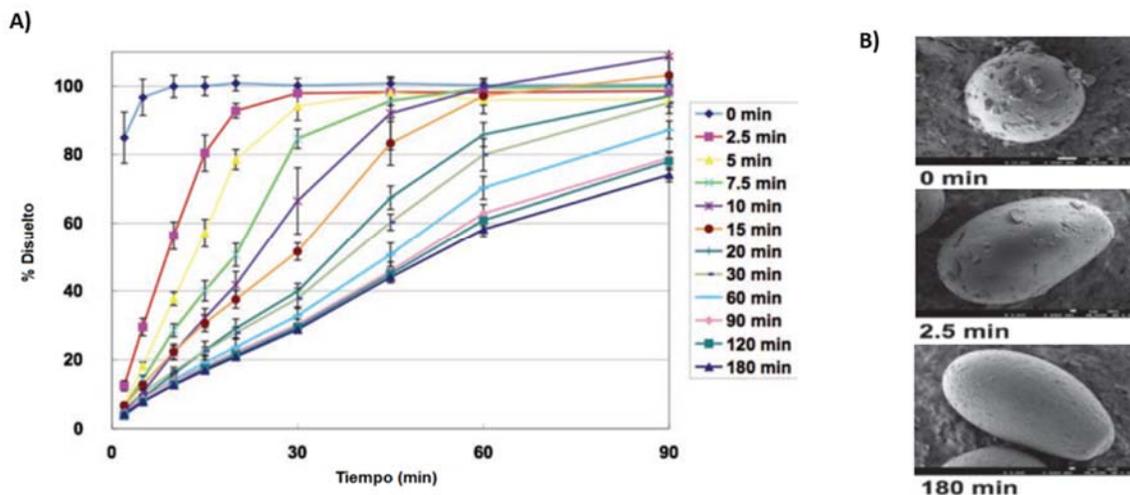


Figura 11. A) Efecto del tiempo de mezclado sobre la disolución de comprimidos de teofilina con estearato de magnesio. B) Micrografías MEB de la superficie de partículas de almidón a 0, 2.5 y 180 min de tiempo de mezclado. Modificado de referencia (8).

2.9.1 Efecto del lubricante en la resistencia a la ruptura

La resistencia a la ruptura de un comprimido es el resultado de la red de puentes de hidrógeno entre las superficies de las partículas de excipientes tales como lactosa, almidón y celulosas. Dicha red es formada por la aplicación de la fuerza de compresión durante la formación de los comprimidos (106). Reportes sobre la resistencia a la ruptura de comprimidos por efecto de la lubricación empleando diferentes tipos de mezclador, tiempo y velocidad de mezcla han mostrado que la resistencia a la ruptura de los comprimidos disminuye a medida que el tiempo o la velocidad de mezclado aumenta. En dichos estudios se encontró que al incrementar el tamaño del mezclador la resistencia a la ruptura se ve disminuida (107).

Un lubricante interfiere con las propiedades de enlace debido a la formación de una barrera física. Bajo cierta fuerza de compresión, la resistencia mecánica del comprimido depende del área de contacto íntimo entre las partículas de los componentes del comprimido y las fuerzas atractivas entre las partículas sobre toda el área de contacto. Las partículas finas de lubricante pueden interferir con las fuerzas de unión interactivas entre las partículas a comprimir, lo que interfiere con la resistencia final resultante (108).

2.9.2 Efecto del mecanismo de deformación del diluyente

El impacto de un lubricante sobre la resistencia mecánica depende del mecanismo de unión del material y la concentración del lubricante. Dependiendo del tipo de deformación mecánica que presente el diluyente, se formará una película de lubricante diferente como se muestra en la Figura 12. En el caso de materiales con deformación plástica o elástica se ha visto una dependencia del lubricante debido a la formación de una película continua sobre las partículas del diluyente, como en el caso de la celulosa microcristalina o el almidón. Para este tipo de materiales, el efecto es dependiente de la concentración de lubricante, es decir, la sensibilidad al lubricante aumenta. En contraste con materiales fragmentables, como la lactosa o el fosfato dibásico de calcio, se forman nuevas áreas de contacto con lo cual la película de lubricante deja espacios entre los nuevos puntos de unión, sin presentar una sobrelubricación y teniendo una disminución de los efectos adversos sobre la resistencia a la ruptura y el tiempo de desintegración de los comprimidos (9). En un estudio realizado por Jarosz y Parrott (109), se utilizó fosfato de calcio dibásico como material susceptible de fractura durante la compactación. La resistencia a la tensión del comprimido no cambió cuando se mezcló hasta 3% de estearato de magnesio en la formulación.

Otros lubricantes, como el ácido esteárico, el aceite vegetal hidrogenado y el talco, no afectaron notablemente a la resistencia mecánica ni a la unión de los comprimidos de fosfato de calcio dibásico, incluso a niveles altos (8% de lubricante).

En contraste, cuando el estearato de magnesio se mezcló con celulosa microcristalina, un material plástico, la resistencia del comprimido se debilitó a medida que aumentaba la cantidad de lubricante. Se obtuvieron resultados similares cuando el ácido esteárico, el aceite vegetal hidrogenado, el talco o el PEG se mezclaron con celulosa microcristalina. El impacto adverso del estearato de magnesio en la resistencia mecánica, también se observó para otros excipientes deformables plásticamente como la lactosa, el almidón pregelatinizado y el almidón de arroz secado por pulverización (110).

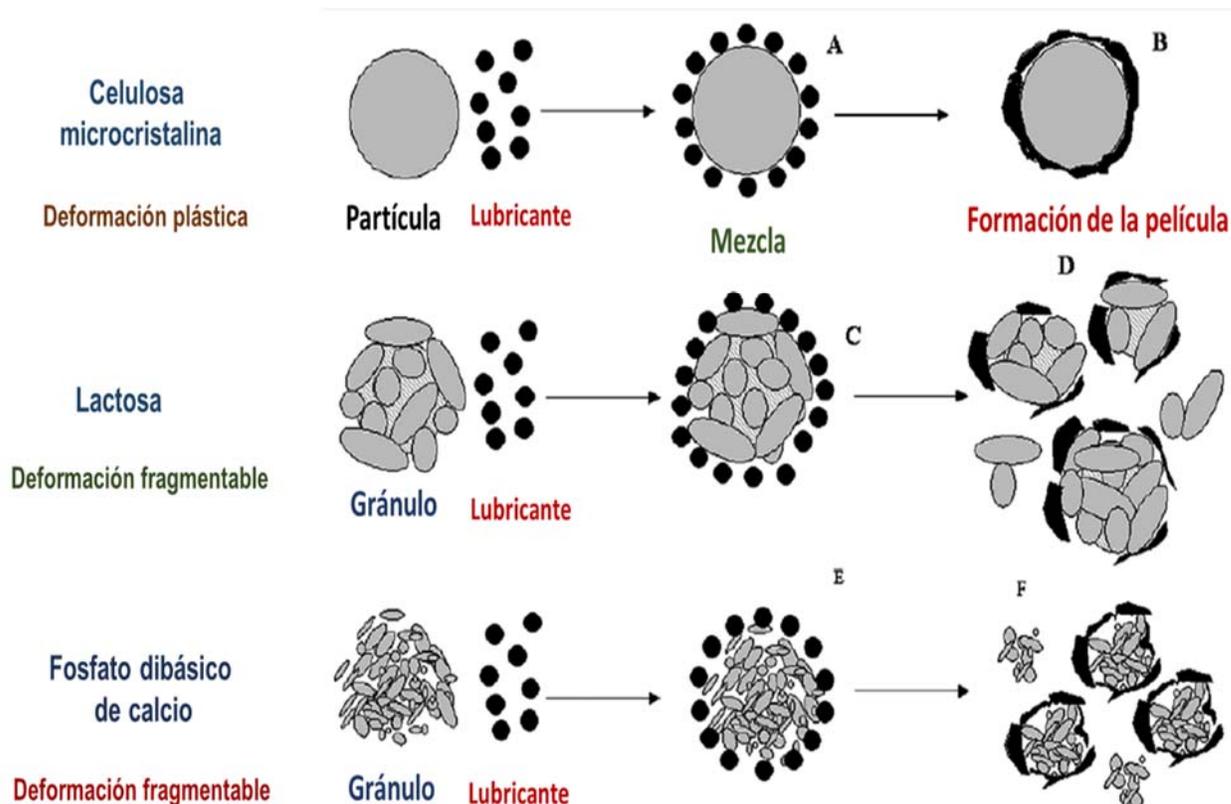


Figura 12. Adhesión del lubricante con diferentes mecanismos de deformación del diluyente.
Modificado de referencia (9).

La sensibilidad al lubricante (ISL) es la reducción de la resistencia a la ruptura del comprimido debido a la adición del lubricante con respecto a un comprimido sin lubricante. Una propiedad importante de esta sensibilidad es el grado de fragmentación que sufren las partículas del sustrato durante la compresión. Un modelo de matriz coherente sugiere la existencia de una superficie o una matriz continua de superficies recubiertas por el lubricante, a lo largo de la que se puede formar un plano de fractura, logrando que la resistencia del comprimido sea considerablemente más baja que la de los comprimidos formados con polvo no lubricado. No obstante, si los procesos de mezclado y compresión no dan lugar a una matriz lubricante coherente dentro del comprimido, la sensibilidad del lubricante disminuye, como en el caso de materiales fragmentables.

La sensibilidad al lubricante está relacionada con la densidad aparente del material, la baja densidad es un indicativo de una fluidez pobre, lo cual llega a retardar e incluso prevenir la formación de una película del lubricante durante el proceso de mezclado. Una densidad aparente muy baja, puede

dar un mayor rearrreglo de partículas y consecuentemente una fricción mayor durante la consolidación. Esto puede impedir la formación de la capa lubricante y formación de enlaces. Las características de consolidación y compactación del material tienen una influencia considerable en su susceptibilidad al lubricante (111).

2.9.3 Efecto del lubricante en la desintegración del comprimido y la disolución del fármaco

En la Tabla 3 se muestran algunos estudios reportados del efecto del estearato de magnesio sobre las propiedades físicas de los comprimidos (96). 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, el tiempo de desintegración y el tiempo de disolución del fármaco. Se ha demostrado que el efecto adverso de los lubricantes sobre la disolución se debe a su gran área superficial que, en combinación con su hidrofobicidad, dificulta la penetración del agua durante la desintegración del comprimido y la disolución del fármaco. Johansson *et al.* (112) estudiaron que en comparación con la forma granular del estearato de magnesio, el polvo presentó más efectos negativos en resistencia a la ruptura y el tiempo de desintegración en comprimidos de cloruro de sodio. El efecto negativo del estearato de magnesio y del ácido esteárico en la desintegración y disolución fue bastante evidente en comprimidos de nitrofurantoína (113). El tiempo que tomó disolver 60% del fármaco aumentó de 5 a 75 min cuando el nivel de estearato de magnesio aumentó de 0.5 a 3%.

2.9.4 Efecto del lubricante en la biodisponibilidad del principio activo

No existen muchos estudios realizados sobre el efecto de los lubricantes en la biodisponibilidad de los principios activos y esto hace que sea difícil entender completamente el efecto de la lubricación en el comportamiento *in vivo* de los comprimidos. Cuando el tiempo de mezclado se prolongó de 15 a 60 min para comprimidos de sulfadiazina con estearato de magnesio (0.8%), la disolución del 50% de fármaco aumentó de 28 a 592 min. Aunque, la diferencia en la disolución fue significativa, el total de sulfadiazina excretada en la orina solo disminuyó de 448 a 414 mg, lo cual mostró que el tiempo de mezclado tuvo poco impacto en el comportamiento *in vivo* de comprimidos con sulfadiazina (114).

En un estudio similar, cuando la cantidad de estearato de magnesio aumentó de 0 a 0.5% el tiempo de desintegración aumentó de 25 s a 117 min, mientras que la tasa de disolución se redujo de 4 a 0.7 $\mu\text{g}/\text{mL}/\text{h}$ para comprimidos de sulfadiazina. Dichas diferencias *in vitro* no se replicaron *in vivo*, la C_{max} fue de 10.5 frente a 8.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y el t_{max} fue de 4 h para ambos comprimidos (115).

Tabla 3. Estudios reportados del efecto de estearato de magnesio en la resistencia a la ruptura y tiempo de desintegración (96).

Autor	Diluyente	Lubricante (%)	Resistencia a la ruptura	Tiempo de desintegración
Bolhuis <i>et al.</i>	Amilasa V	EstMg 0.01-0.5	Disminuye	N/A
Bolhuis <i>et al.</i>	NaCl	EstMg 0.01-0.5	Disminuye	N/A
Ragnarsson <i>et al.</i>	NaCl	EstMg 0-2.5	Disminuye	Aumenta
Ragnarsson <i>et al.</i>	Lactosa anhidra	EstMg 0.25-2.5	Disminuye	Aumenta
Ragnarsson <i>et al.</i>	Citrato de calcio	EstMg 0.5-2.5		Aumenta
Lindberg	Hidróxido de aluminio-carbonato de magnesio	EstMg 0.25-5.0	Disminuye	Aumenta
Aly	Lactosa	EstMg 0.5-3.0	Disminuye	Aumenta
Aly	Celulosa microcristalina	EstMg 0.5-3.0	Disminuye	Aumenta

2.9.5 Efecto de las propiedades del lubricante en la formación de la película

Se ha visto que las propiedades fisicoquímicas del lubricante Interfieren en la distribución y velocidad de formación de la película sobre las partículas de los excipientes. Bajas concentraciones de lubricante disminuyen la velocidad de formación de la película haciendo más resistentes a los comprimidos. El área superficial del lubricante es considerada el parámetro más crítico del material. En estudios realizados con diferentes tipos de estearato de magnesio, se encontró que el efecto sobre las propiedades de los comprimidos puede ser explicado por las diferencias en el área de

superficie y la difusión de las partículas de lubricante durante en un tiempo de mezclado predeterminado. El área de superficie es un parámetro importante para decidir la eficiencia del lubricante. Los lubricantes con un área de superficie alta son más sensibles a los cambios en el tiempo de mezclado que los lubricantes con un área de superficie baja. Por lo tanto, el tiempo de mezclado del lubricante debe mantenerse al mínimo (116). El mezclado de excipientes con partículas grandes puede hacer más lento el proceso de formación de la película comparado con un mezclado que emplea un lubricante con partículas más pequeñas o finas. Esta es quizá la razón por la cual un tiempo de mezclado fijo, el efecto del estearato de magnesio granulado tiene un menor impacto en la dureza con respecto al estearato en polvo fino. El estearato de magnesio granular muestra un efecto lubricante similar a la del estearato de magnesio en polvo, sin efectos negativos en las propiedades del comprimido, con concentraciones de alrededor 1%. La forma granular tiende a disminuir la cobertura del área superficial final de las partículas de los componentes de la mezcla. Al incrementar el tamaño de partícula del estearato de magnesio granular, la cantidad requerida de lubricante es mucho mayor para poder igualar el efecto lubricante del estearato en polvo (112). Por otro lado, la morfología del lubricante influye en la distribución durante el mezclado, las agujas tienen una menor distribución en las partículas que en forma de placas. La fuerza de las interacciones adhesivas explica la formación de una película monomolecular del estearato de magnesio sobre un excipiente. Este puede disminuir el número de interacciones cohesivas fuertes entre las partículas del excipiente provocando la disminución de la resistencia del comprimido.

3. JUSTIFICACIÓN

En la producción de formas farmacéuticas sólidas se ha incrementado la demanda de materiales que reduzcan los costos y el tiempo de los procesos farmacéuticos. Entre ellos, los lubricantes que agregados en pequeñas cantidades a la formulación tienen un alto impacto en el proceso de fabricación y pueden influenciar las propiedades físicas de los comprimidos y la biodisponibilidad del principio activo, es por ello que se busca mejorar la capacidad lubricante del estearato de magnesio, al reducir su tamaño de partícula, con las subsecuentes ventajas tecnológicas y biofarmacéuticas. Por otro lado, dados los efectos negativos que presenta el estearato de magnesio se ha propuesto el uso de Compritol® ATO 888 y Gelucire® 44/14 como lubricantes farmacéuticos alternativos. La importancia de esta investigación radica, entonces, en el impacto tecnológico del uso de nanopartículas como lubricantes en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, cuyo propósito es disminuir las concentraciones comúnmente empleadas con mejor funcionalidad, debida al empleo de la nanotecnología como herramienta de mejora de los excipientes ya aprobados.

4. HIPÓTESIS

Si el uso de nanopartículas de materiales empleados como lubricantes farmacéuticos en el proceso de compresión directa genera una mayor área de contacto disponible, se formarán películas más delgadas y se incrementaría su capacidad lubricante, disminuyendo sus efectos adversos sobre las propiedades físicas de los comprimidos.

5. OBJETIVO GENERAL

Desarrollar y 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 con relación a sus materias primas convencionales.

6. OBJETIVOS PARTICULARES

- Optimizar el método de nanoprecipitación/intercambio iónico para la elaboración de nanopartículas lipídicas sólidas de estearato de magnesio.
- Optimizar el método de dispersión en caliente para la preparación de nanopartículas lipídicas sólidas de Compritol® ATO 888 y Gelucire® 44/14.
- Caracterizar los nanosistemas obtenidos: identificación química (estearato de magnesio), tamaño partícula y potencial zeta, morfología, área específica para su posterior uso como lubricantes farmacéuticos.
- Estudiar las propiedades reológicas de la mezcla de polvos (diluyente:lubricante) para determinar el efecto de los nanosistemas en las propiedades de los polvos y su efecto en el proceso de compresión.
- Estudiar la eficiencia de lubricación de NLS para evaluar su capacidad de ser utilizados como lubricantes farmacéuticos mediante la medición de la fuerza de eyección de comprimidos y la medición de la fuerza de fricción de la mezcla de polvos.
- Llevar a cabo la evaluación física de los comprimidos con un fármaco modelo: resistencia a la ruptura, friabilidad, desintegración y disolución, para determinar el efecto de los lubricantes sobre las características finales de los comprimidos.
- Determinar la interacción fármaco-lubricante por calorimetría diferencial de barrido de las NLS comparándolas con su materia prima para comprobar su real eficiencia.

7. METODOLOGÍA

7.1 Materiales y equipos

Materiales y reactivos

Lípidos

- Behenato de glicerilo (Compritol®ATO 888) y polioxilglicéridos (Gelucire®44/14), Gattefossé fueron donados por Lyontec, México.
- Estearato de magnesio usado como referencia se obtuvo de Mallinckrodt, EUA.

Estabilizantes

- Alcohol polivinílico (PVAL), con una masa molecular de 26,000 g/mol, Mowiol® 4-88 (Hoechst, Alemania)
- Poloxámero 188 (P-188, Lutrol® F68) de Sigma Aldrich, EUA.

Fármaco modelo

- Acetaminofén para los estudios de disolución fue donado por Helm de México.

Diluyente de compresión directa

- Celulosa microcristalina (Avicel® PH 200, CMC) fue donada por FMC Biopolymer, México.

Reactivos y disolventes

- Estearato de sodio y el sulfato de magnesio (JT Baker, EUA).
- Fosfato monobásico de potasio e hidróxido de sodio grado reactivo (Fermont, México).
- Etanol y acetona grado analítico (Fermont, México).
- Agua destilada calidad Milli-Q (Millipore, Bedford, MD, EUA).
- Agua HPLC de Simplicity UV® (Millipore).

Equipos

- Balanza analítica (Boeco®BBC32, Alemania)
- Calorímetro diferencial de barrido DSC Q10 (TA Instruments, EUA)
- Nanosizer (Coulter® N4 Plus, EUA)
- Espectrofotómetro UV-Vis (Cary 50 Conc, Varian®)
- Liofilizadora (Labconco®, Freezone 6, UK)
- Sonicador (Bransonic® Branson 5210, EUA)
- Ultracentrífuga (Beckman® Optimal LE-80K, EUA)
- Ultraturrax® (IKA Labortechnik T25, EUA)
- Equipo de adsorción de N₂, Bel-Japón Minisorp II
- Picnómetro de helio (AccuPyc 1330, Micromeritics)
- Prensa hidráulica (Carver Laboratory Press. Perkin Elmer, EUA)
- Bomba de infusión (NE 300, New Era Pump Systems, Inc.)
- Zetasizer® (Zen 3600 Malvern, UK).
- Espectrómetro FT-IR (Bruker, EUA)
- Difractómetro D500 (Siemens, Alemania)
- Microscopio electrónico de barrido JSM 5600 LV-SEM® LV (JEOL, Japón)
- Aparato de asentamiento de polvos (Jel, Alemania)
- Reómetro DV3T (Brookfield, EUA)
- Durómetro PTB 301 (Pharma Test, Alemania)
- Texturómetro CT3 (Brookfield, EUA)
- Friabilizador (Erweka, Alemania)
- Desintegrador (Erweka, Alemania)
- Disolutor DT1 (Erweka, Alemania)

7.2 Diagrama experimental

La primera etapa consistió en el desarrollo y optimización del método de nanoprecipitación/intercambio iónico para preparar NLS de estearato de magnesio y la optimización del método de dispersión en caliente para la preparación de NLS de Compritol®ATO 888 y Gelucire®44/14 con la finalidad de incrementar el rendimiento del proceso, seguido de la correspondiente caracterización de los nanosistemas. En la segunda etapa se llevó a cabo la aplicación de las NLS de estearato de magnesio, Compritol®ATO 888 y Gelucire®44/14 como lubricantes en una formulación de compresión directa, empleando celulosa microcristalina como diluyente. Se estudió el efecto lubricante y la influencia de los nanosistemas sobre la compactación de los comprimidos. Por último, se evaluó el efecto de los NLS de estearato de magnesio, Compritol®ATO 888 y Gelucire®44/14 en las propiedades físicas de comprimidos con un fármaco modelo de difícil compresión (acetaminofén): resistencia a la ruptura, desintegración y disolución. Adicionalmente, se determinó la interacción fármaco-lubricante. Las Figuras 13 y 14 muestran el desarrollo de las etapas del proyecto de investigación planteado.

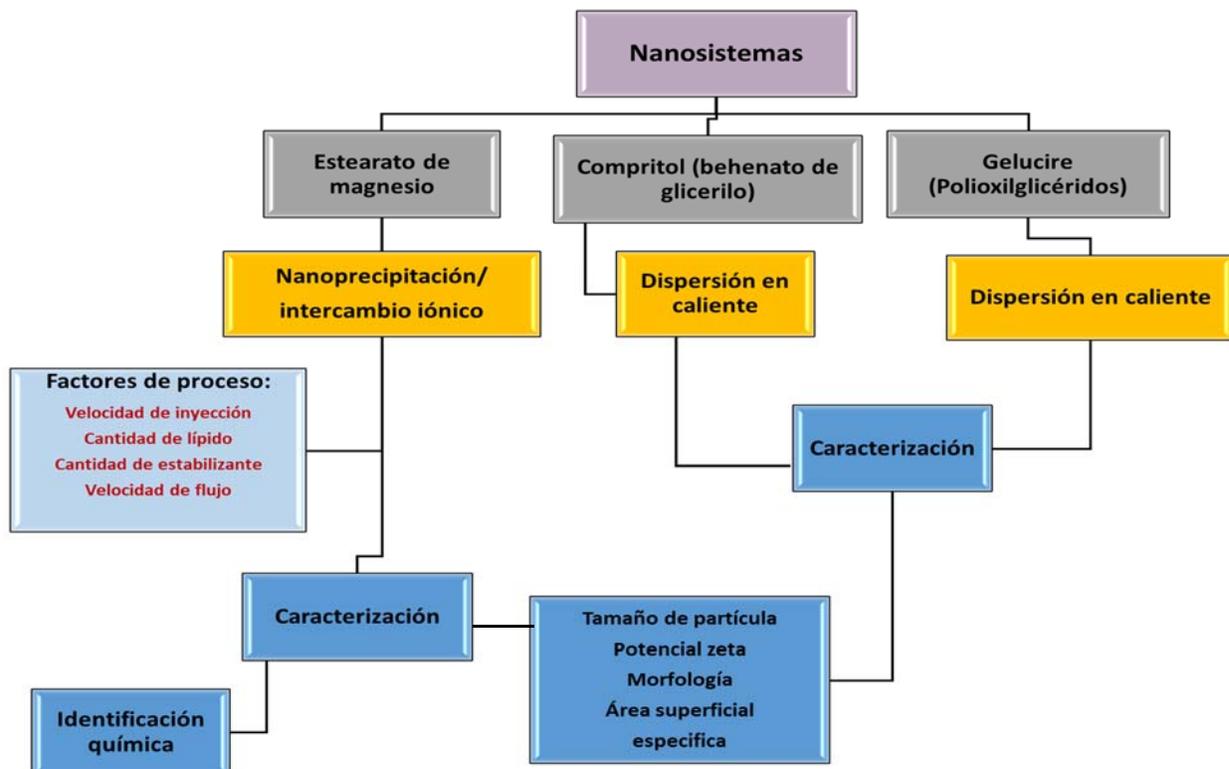


Figura 13. Diagrama experimental de la preparación de NLS.

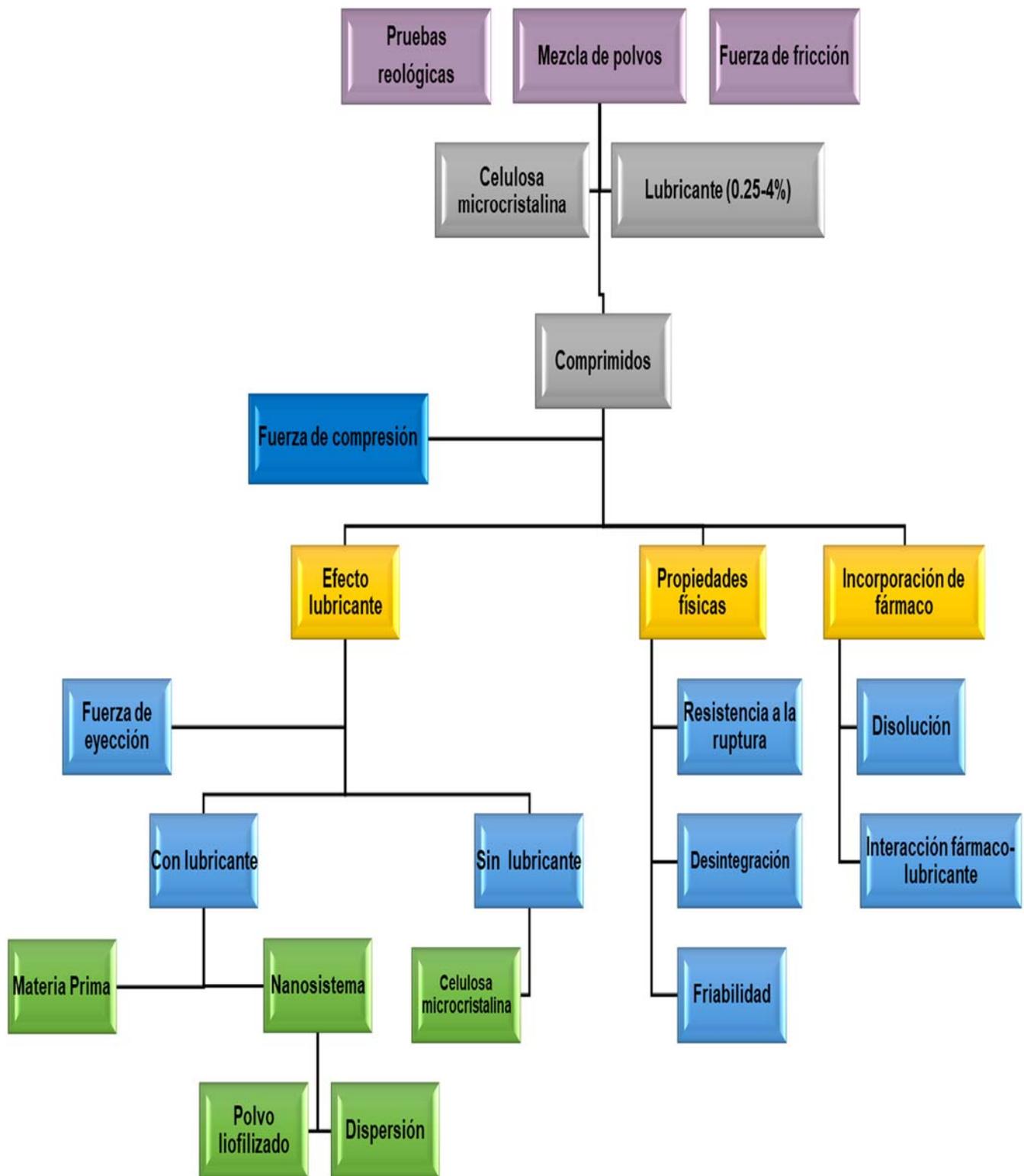


Figura 14. Diagrama experimental para la determinación del efecto lubricante de NLS.

7.3 Elaboración de nanopartículas lipídicas sólidas de estearato de magnesio

La elaboración de NLS de estearato de magnesio se realizó por el método nuevo de nanoprecipitación/intercambio iónico de la reacción de estearato de sodio con sulfato de magnesio, empleando alcohol polivinílico (PVAL) como estabilizante. La reacción química se muestra en la Figura 15. En el proceso de nanoprecipitación o desplazamiento de disolvente el material se solubiliza en un disolvente miscible en agua, en este caso una mezcla de agua:etanol (70:30). Esta disolución, que contiene el material a precipitar (estearato de sodio) se transformará en estearato de magnesio, se mezcla con un antidisolvente (agua), miscible con la fase de disolvente, bajo agitación. La fase antidisolvente contiene sulfato de magnesio, necesario para llevar a cabo el intercambio iónico y PVAL como estabilizante. Con la finalidad de incrementar la eficiencia del proceso se incorporó un sistema de recirculación.

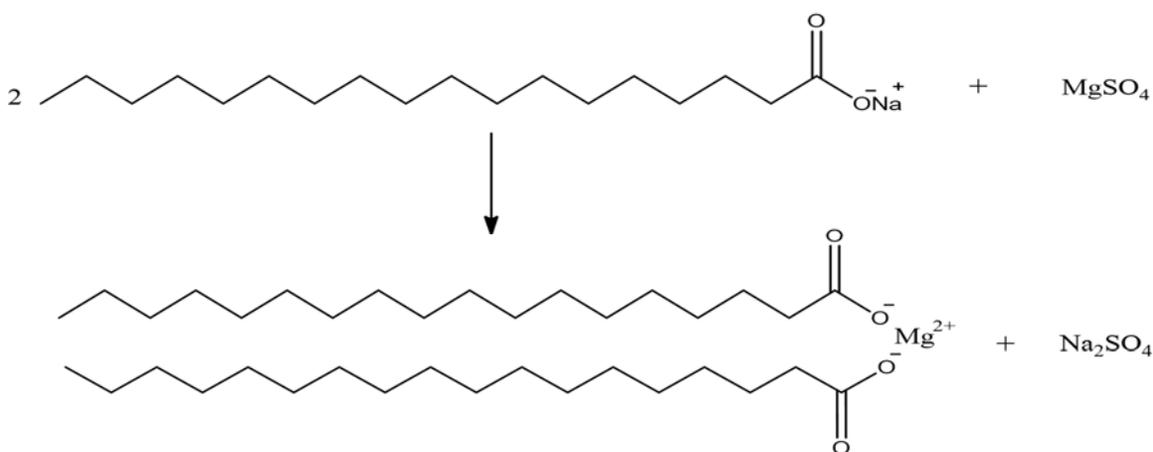


Figura 15. Reacción de elaboración de estearato de magnesio.

7.3.1 Optimización del método nanoprecipitación/intercambio iónico

La selección del disolvente, la cantidad de lípido (estearato de sodio) que puede ser transformado a NPs de estearato de magnesio, la cantidad de estabilizante, la velocidad de adición del disolvente y la velocidad de recirculación del antidisolvente, son parámetros críticos del proceso que fueron optimizados. Los niveles estudiados para cada factor de proceso se muestran en la Tabla 4. El tamaño de partícula y el índice de polidispersidad (IP) fueron determinados para todos los lotes elaborados durante la optimización, las dispersiones fueron diluidas con agua destilada y medidas por triplicado para cada lote preparado.

Además, se determinó la eficiencia de proceso expresada como el porcentaje de NLS de estearato de magnesio formadas a partir de la reacción de estearato de sodio con sulfato de magnesio, considerando la relación estequiométrica 1:2 de la reacción.

Tabla 4. Factores de proceso optimizados para la elaboración de NLS de estearato de magnesio.

FACTOR DE PROCESO	NIVEL
Selección disolvente	Acetona, etanol, agua, acetona:agua y etanol:agua
Cantidad de sulfato de magnesio (%)	1, 1.5 y 3
Cantidad de lípido (% estearato de sodio)	1, 2 y 5
Cantidad de estabilizante (% PVAL)	0.25, 0.5, 1, 2, y 4
Velocidad de adición de disolvente (mL/min)	1, 2 y 4
Velocidad de recirculación de antidisolvente (L/min)	0.27, 0.78 y 1.28
Método de agitación del antidisolvente	Agitación mecánica, sistema de recirculación y tubo Venturi

7.3.1.1 Selección del disolvente

La baja solubilidad del estearato de sodio ha limitado la eficiencia de producción de NLS de estearato de magnesio por el método de nanoprecipitación/intercambio iónico, de tal manera que se realizaron pruebas de solubilidad en acetona, etanol, agua, mezclas acetona:agua y etanol:agua. Se elaboraron NLS de estearato de magnesio usando agua como antidisolvente y los disolventes mencionados. EL disolvente que contiene el estearato de sodio solubilizado fue inyectado a una velocidad de adición de 2 mL/min, con una bomba de infusión (NE 300, New Era Pump Systems, Inc.) sobre el antidisolvente que contenía 1% de sulfato de magnesio p/v y PVAL al 1% p/v, como estabilizante. La velocidad de agitación del antidisolvente fue de 1,200 rpm (Figura 16).

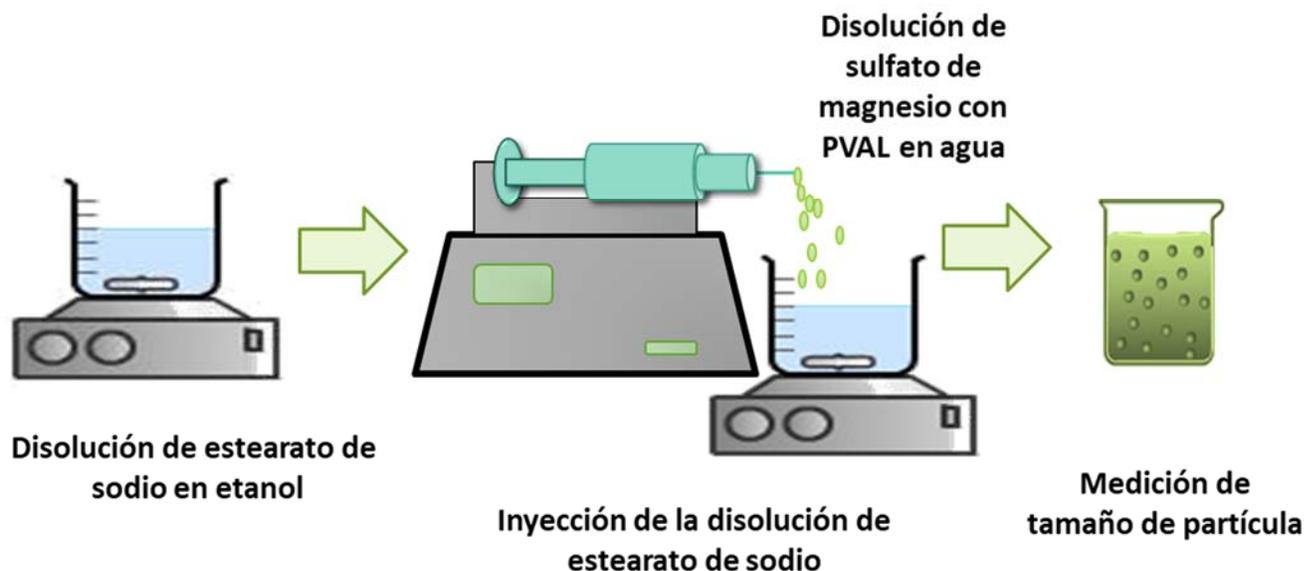


Figura 16. Método de nanoprecipitación/intercambio iónico convencional para la obtención de NLS de estearato de magnesio.

7.3.1.2 Efecto de la cantidad de estabilizante y la cantidad de lípido

Se probaron concentraciones de 0.25, 0.5, 1, 2 y 4% de PVAL para evaluar la proporción adecuada de tensoactivo que estabilice las NPs. Además, se estudió la cantidad de estearato de sodio que puede ser transformado a NPs de estearato de magnesio, para ello se probaron tres disoluciones de lípido: 1, 2 y 5%. Para elaborar los lotes, el disolvente que contenía el estearato de sodio fue inyectado a una velocidad de adición de 2 mL/min sobre el antidisolvente que contenía 1% de sulfato de magnesio p/v y PVAL a la concentración a estudiar. Para incrementar la eficiencia, se incorporó un sistema de recirculación para la fase antidisolvente, la velocidad de recirculación fue de 0.78 L/min controlada por una bomba peristáltica (Figura 17).

7.3.1.3 Efecto de la velocidad de recirculación del antidisolvente y la velocidad de adición del disolvente

Para estudiar la influencia de la velocidad de adición del lípido se probaron tres velocidades de la bomba de infusión: 1, 2 y 4 mL/min; el sistema de recirculación se muestra en la Figura 17, el efecto de la velocidad de recirculación del sistema fue evaluado con 0.27, 0.78 y 1.28 L/min, controlada

con una bomba peristáltica. Los lotes de 125 mL se elaboraron inyectando 5% de estearato de sodio disuelto en etanol:agua (30:70), a la velocidad de adición a estudiar, sobre el antidisolvente que contiene 1% de sulfato de magnesio p/v y 1% p/v PVAL, como estabilizante.

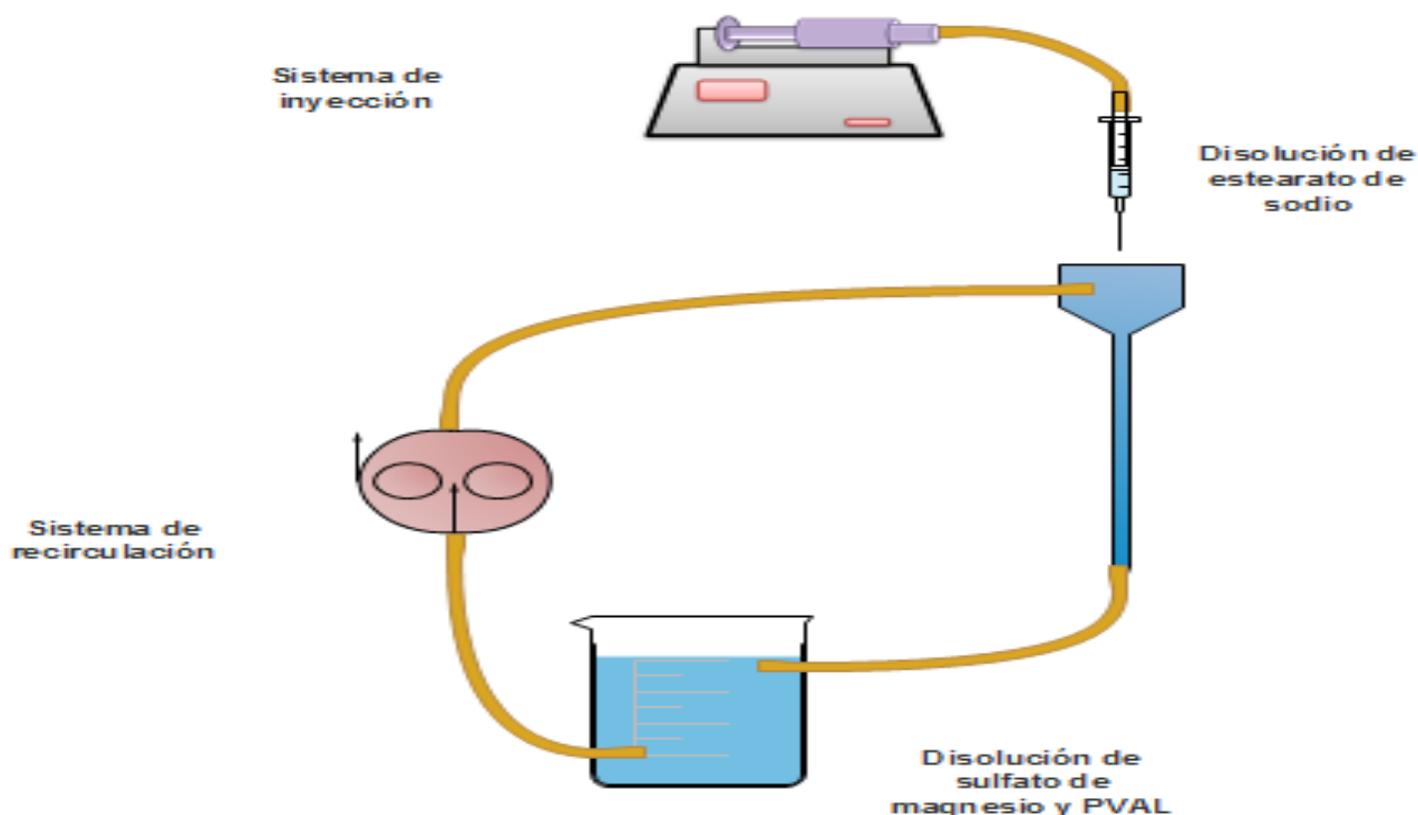


Figura 17. Sistema de recirculación (SR) adaptado al método de nanoprecipitación/intercambio iónico para la obtención de NLS de estearato de magnesio.

7.3.1.4 Comparación de sistemas de recirculación

Para establecer el mejor sistema de agitación de la fase acuosa, se probaron dos sistemas de recirculación: un sistema compuesto de un vaso y un reservorio donde se inyectó el disolvente y el tubo Venturi (Figuras 17 y 18), comparándolos con el método convencional. Para cada sistema se probaron las condiciones de velocidad de recirculación del antidisolvente: 0.27, 0.78 y 1.28 L/min y velocidad de adición del disolvente: 1, 2 y 4 mL/min; manteniendo la cantidad de estabilizante: 1%

p/v de PVAL, de sulfato de magnesio: 1.5% p/v, estearato de sodio a inyectar (disolución al 5% p/v) y el volumen de antidisolvente fue de 125 mL para cada lote.

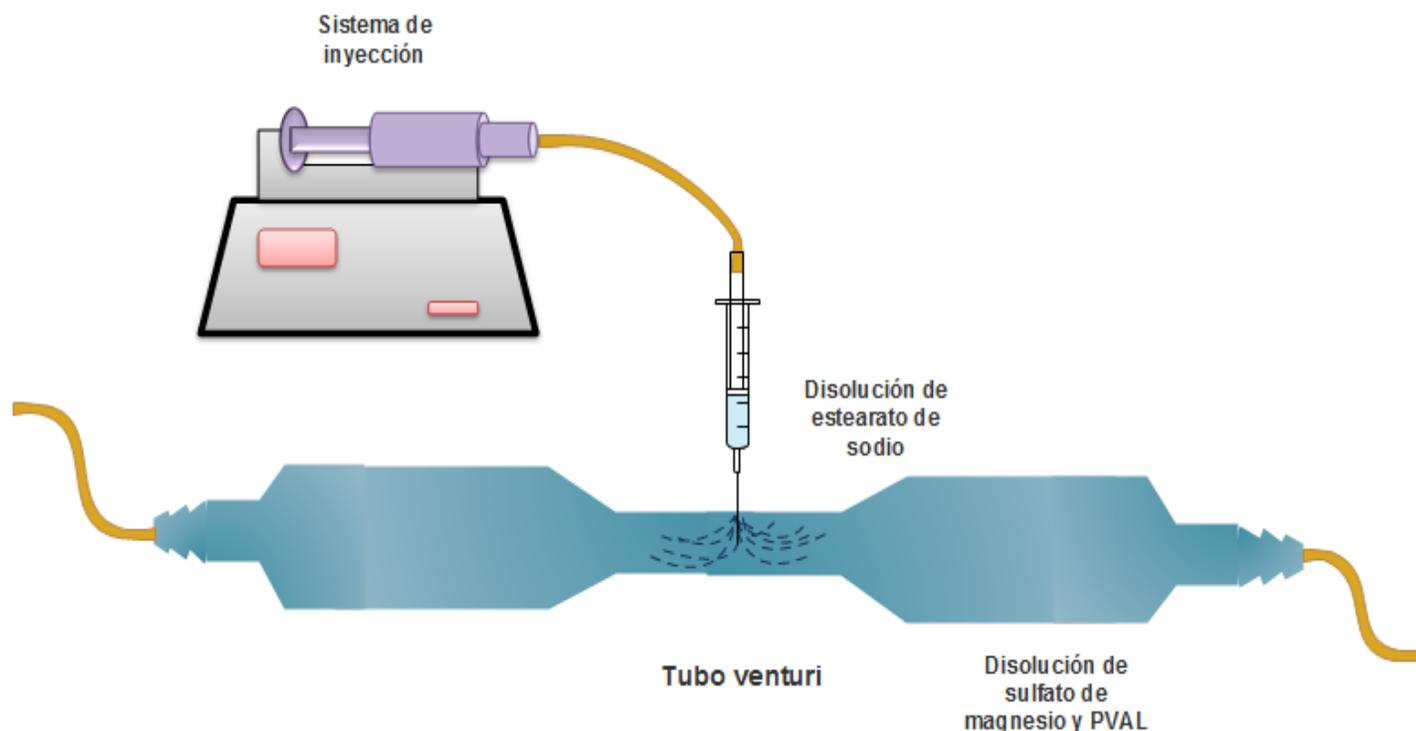


Figura 18. Sistema de tubo Venturi adaptado al método de nanoprecipitación/intercambio iónico para la obtención de NLS de estearato de magnesio.

7.3.1.5 Prueba de inyecciones sucesivas de estearato de sodio

Una vez optimizado el método de nanoprecipitación/intercambio iónico, se estudió incrementar la cantidad de estearato de sodio que puede ser adicionado a la fase antidisolvente con inyecciones sucesivas de la disolución en etanol:agua a una proporción de 30:70 que contienen 5% de lípido p/v. Se realizaron lotes de 125 mL de antidisolvente que contenían 1% p/v de PVAL y 1.5% p/v de sulfato de magnesio, esta fase se hizo recircular dentro del tubo Venturi a una velocidad de 0.27 L/min, 20 mL del disolvente se le adicionaron a una velocidad de 1 mL/min. La dispersión se agitó por 4 h para evaporar el disolvente, a esta dispersión se le adicionaron nuevamente 20 mL de disolvente a la misma velocidad, el proceso se repitió una vez más.

7.4 Elaboración de nanopartículas lipídicas sólidas de Compritol®ATO 888 (behenato de glicerilo)

Las NLS de Compritol®ATO 888 se prepararon por el método de dispersión en caliente (Figura 19), que consistió en calentar el lípido por arriba de su punto de fusión, Compritol®ATO 888 se fundió a 85 °C. Se dispersaron 8 g de lípido (fase interna) mediante agitación mecánica a 1,200 rpm durante 5 min en 100 mL de una disolución acuosa que contenía el estabilizante, disuelto previamente. La temperatura de la fase acuosa fue la misma que la usada para fundir el lípido. La emulsión de o/w formada se homogeneizó mediante agitación de alta eficiencia (sistema rotor-estator, Ultraturrax T25, IKA Labortechnik, EUA) a 11,000 rpm durante 5 min en 3 ciclos. Por último, la dispersión se enfrió a 5 °C. Para la optimización del método se probaron diferentes cantidades de poloxámero 188 (P-188) como estabilizante (1, 2 y 2.5%), se determinó el tamaño de partícula y el IP en cada lote realizado.

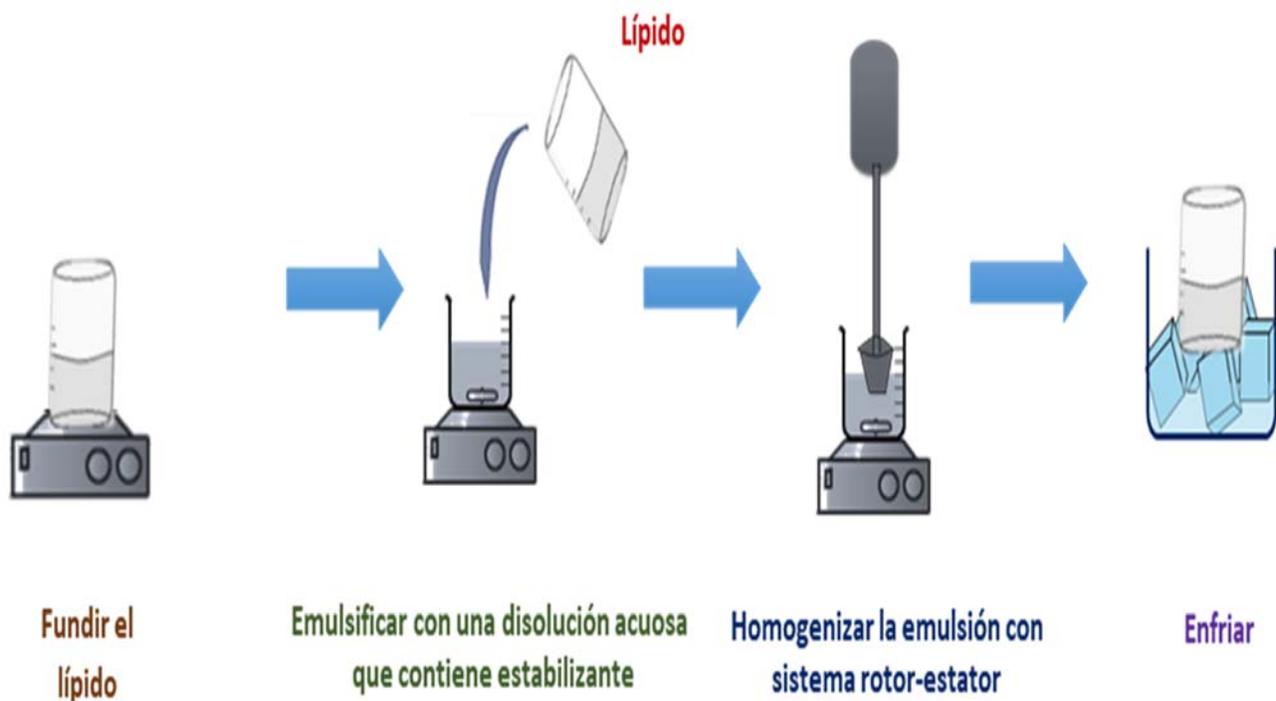


Figura 19. Preparación de NLS de Compritol®ATO 888 y Gelucire®44/14 por el método de dispersión en caliente.

7.5 Elaboración de nanopartículas lipídicas sólidas de Gelucire®44/14 (glicéridos de lauroil polioxil-32)

También, se usó el método de dispersión en caliente para la preparación de NLS de Gelucire®44/14 (Figura 19), que consistió en calentar el lípido por arriba de su punto de fusión, Gelucire®44/14 se fundió a 65 °C. Se dispersaron 8 g de lípido (fase interna) mediante agitación mecánica a 1,200 rpm durante 5 min en 100 mL de una disolución acuosa que contenía el estabilizante (PVAL), disuelto previamente. La temperatura de la fase acuosa fue la misma que la usada para fundir el lípido. La emulsión de o/w formada se homogeneizó mediante agitación de alta eficiencia (sistema rotor-estator, Ultraturrax T25, IKA Labortechnik, EUA) a 16,000 rpm durante 5 min en 3 ciclos. Por último, la dispersión se enfrió a 5 °C.

7.6 Caracterización de nanosistemas

7.6.1 Determinación de tamaño de partícula

El tamaño de partícula y el índice de polidispersidad (IP) fueron determinados por la técnica de dispersión dinámica de luz (Coulter® N4, Coulter, EUA), las mediciones se realizaron a un ángulo fijo de 90° por 180 segundos a 25 °C. Las dispersiones fueron diluidas con agua destilada y medidas por triplicado para cada lote preparado.

7.6.2 Determinación del potencial zeta

Las mediciones de potencial zeta se realizaron con la técnica de movilidad electroforética a 25 °C en el equipo Zetasizer® (Zen 3600 Malvern, UK). Las dispersiones se diluyeron con agua destilada y midieron por triplicado para cada lote preparado.

7.6.3 Identificación química de NLS de estearato de magnesio

Las muestras se sometieron a un proceso de centrifugado-lavado, para después ser secadas por liofilización durante 48 h (Labonco®, EUA). El polvo obtenido se utilizó para las pruebas de espectroscopia de infrarrojo (Espectrómetro FT-IR, Bruker) y difracción de rayos X de polvos (Difractómetro D500, Siemens), empleando la materia prima de estearato de magnesio como referencia.

7.6.4 Determinación del área superficial específica

El área superficial específica se midió sobre muestras secas empleando isotermas de adsorción-desorción de nitrógeno con un equipo de Bel-Japón Minisorp II. El área superficial específica se calculó con la ecuación de Brunauer-Emmet-Teller (BET). Previo a la adsorción de nitrógeno, las muestras fueron desgasificadas a 60 °C. La prueba se realizó para los nanosistemas y su materia prima.

7.6.5 Medición de la densidad verdadera

La determinación de densidad verdadera se realizó mediante un picnómetro de gas (AccuPyc 1330, Micromeritics), usando helio como modelo de gas ideal para calcular el verdadero volumen del polvo. Entre 1.0 y 1.5 g de muestra fueron pesados con anterioridad en una balanza analítica (BBC 32 Boeco, Alemania) y colocados en un cilindro de volumen conocido. El ensayo se realizó a una presión de entrada del gas entre 15-19 psi y para asegurar la reproducibilidad de la medición, la desviación estándar del volumen del cilindro vacío no debió rebasar 0.01%. Para cada muestra, la medición se realizó por triplicado.

7.6.6 Morfología

7.6.6.1 *Dispersión de nanopartículas*

Los nanosistemas se observaron por microscopia electrónica de barrido (MEB) (JSM 5600 LV-SEM® LV. JEOL, Japón) para evaluar su morfología. Dos gotas de la dispersión de nanopartículas se extendieron sobre el portamuestras y dejaron secar a temperatura ambiente. Las muestras se recubrieron con oro utilizando una máquina de recubrimiento por pulverización catódica JFC-1100 (JEOL, Japón) (~ 20 nm). El voltaje utilizado para tomar las micrografías fue de 10 kV.

7.6.6.2 *Muestras secas*

Las muestras liofilizadas de nanopartículas se colocaron sobre un portamuestras, fueron recubiertas con una película de oro (~20 nm) utilizando un ionizador (Denton Vacuum Desk V) y se observaron en un microscopio electrónico de barrido (JEOL JSM-6010 LA. JEOL, Japón). El voltaje utilizado para tomar las micrografías fue de 10 kV.

7.7 Propiedades de los polvos

Las formulaciones consistieron en una mezcla de diluyente y lubricante a diferentes concentraciones (0.25, 0.50, 1, 2 y 4% p/p) en forma de nanopartículas (NPs) o como materia prima (MP). Los polvos se mezclaron durante 3 min con un mezclador de cubo, para su posterior compresión. La celulosa microcristalina, Avicel® PH200 (CMC) es un material excelente para compresión directa, por esta razón se utilizó como diluyente-aglutinante en la formulación modelo. Los nanosistemas de estearato de magnesio y Compritol® ATO 888 se incorporaron de dos maneras en la CMC: como polvo liofilizado y como dispersión. En el primer caso, el polvo liofilizado se mezcló con el diluyente; en el segundo caso, la dispersión de NPs se aspersó homogéneamente sobre el diluyente seguido de un secado en estufa a 50°C por 4 h. Para la situación particular de Gelucire®44/14, por ser un material semisólido, su incorporación sobre el diluyente consistió en una dispersión en agua de las NPs o MP para su posterior secado en estufa a 35 °C por 24 h. Para homogenizar el tamaño de partícula de las mezclas de polvos, estas fueron tamizadas por malla número 60 después del mezclado (0.250 mm de abertura, Sieve STD, EUA).

7.7.1 Densidad aparente y compactada

Se colocaron aproximadamente 10 g de la mezcla de polvo en una probeta graduada de 25 mL, midiendo el volumen que ocupa el polvo sin asentar para determinar la densidad aparente (*bulk density*), definida como su masa por unidad de volumen. Para la densidad compactada se utilizó un aparato de asentamiento (Tap density Jel, Alemania) equipado con la misma probeta graduada, se midió el volumen del polvo después de 500 golpes a una velocidad de 100 asentamientos/min. Cada determinación se realizó por triplicado.

7.7.2 Relación de Hausner e índice de compresibilidad

El índice de compresibilidad (IC) y la relación de Hausner (RH) son medidas que expresan la propensión de un polvo a la compresión, se calculan a partir de la densidad aparente y compactada con las ecuaciones siguientes:

$$IC = 100 \times \left(\frac{\rho_{aparente} - \rho_{compactada}}{\rho_{aparente}} \right)$$

$$RH = \frac{\rho_{aparente}}{\rho_{compactada}}$$

7.7.3 Ángulo de reposo

El ángulo de reposo (AR) es una medida de la fuerza de fricción que existe entre las partículas del polvo. Para determinarla, se colocó un embudo de acero inoxidable sobre un soporte, quedando fijo y perpendicular a una superficie plana. Se bloqueó el orificio inferior del embudo, que se colocó a 10 cm de distancia con respecto a la superficie de prueba. 10 g de polvo sin compactar se introdujeron en el embudo, que se destapó y permitió que fluyera toda la muestra a la superficie de prueba (Figura 20). Se midió la altura (h) y el diámetro (D) del montículo formado y se calculó el ángulo de reposo en grados con la siguiente ecuación:

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

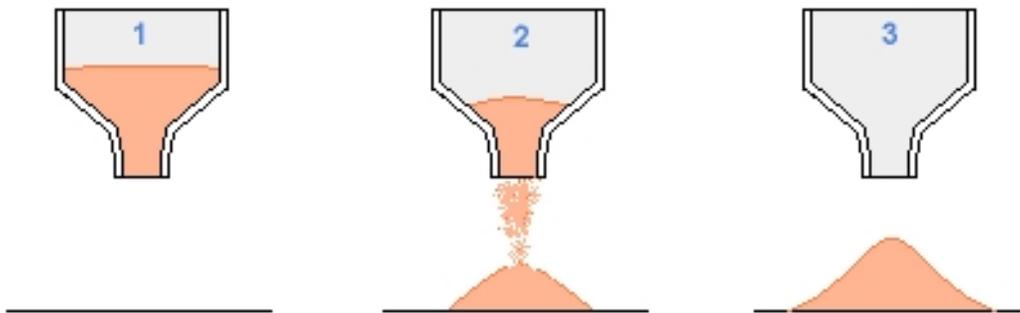


Figura 20. Determinación del ángulo de reposo en polvos.

7.7.4 Densidad verdadera y porosidad

La densidad verdadera de las mezclas de polvo fue medida con el picnómetro de helio como en el punto 7.6.5 y conociendo la densidad aparente, se calculó la porosidad (ϵ) de la muestra aplicando la siguiente ecuación:

$$\epsilon = \frac{\rho_{verdadera} - \rho_{aparente}}{\rho_{verdadera}} \times 100$$

7.7.5 Prueba de oposición al flujo

La prueba consistió en hacer girar una hélice dentro del polvo a estudiar, la cual se adaptó a un reómetro rotativo (Reómetro DV3T. Brookfield, EUA). La fuerza que el polvo opone al giro de la hélice se relacionó con el porcentaje de torque que detectó el instrumento. Las muestras se colocaron en un cilindro de vidrio, manteniendo la misma distancia de la hélice dentro del cilindro para todas las mediciones (Figura 21). Se probaron tres velocidades de giro de la hélice (20, 50 y 100 rpm) en el modo SA-70-espiral del instrumento, haciendo la medición cada 20 s por 1 minuto. Se obtuvo la relación de % de torque con respecto a la concentración de lubricante. Aproximadamente 15 g de polvo se emplearon para realizar la prueba y se analizaron por triplicado. El polvo sin lubricar (CMC) se empleó como control para verificar el efecto de Gelucire®44/14, Compritol®ATO 888 y estearato de magnesio en la mezcla.

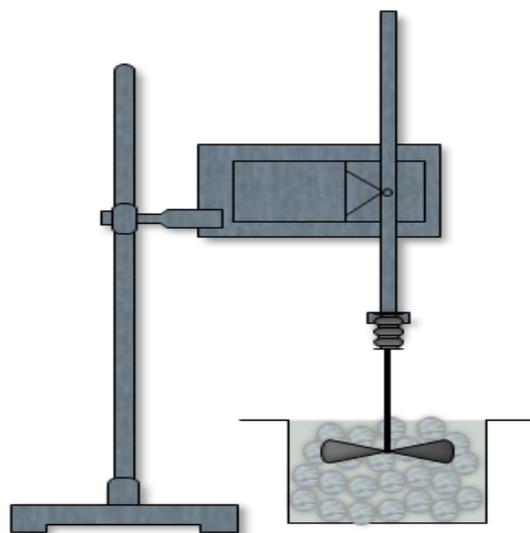


Figura 21. Prueba de oposición al flujo de la mezcla de polvos (CMC-lubricante).

7.8 Propiedades de los comprimidos

Se realizó la compresión directa de las mezclas de polvos (diluyente:lubricante) anteriormente estudiada, usando una prensa hidráulica (Carver Laboratory Press. Perkin Elmer, EUA) a una fuerza de compresión de 4.9 kN. El peso del polvo para formar el compacto permaneció constante, 100 mg de polvo fueron colocados dentro de la matriz de compresión y comprimidos con un punzón de 8

mm durante 10 s. Los comprimidos de CMC sin lubricar fueron utilizados como control. Se llevó a cabo la comparación de NPs vs MP de Gelucire®44/14, Compritol®ATO 888 y estearato de magnesio.

7.8.1 Perfiles de compactación

La tabletabilidad es la capacidad de un polvo para transformarse en un comprimido de resistencia específica bajo el efecto de la presión de compactación (46). Se representa mediante un gráfico de resistencia a la tensión frente a la presión de compactación. Para determinarla se emplearon comprimidos de 400 mg. Se probaron 3 fuerzas de compresión (33, 76 y 146 MPa) en una prensa hidráulica con un punzón de 13 mm durante 10 s. Se determinó la resistencia a la ruptura de cada comprimido 24 h después de la compresión y se calculó la resistencia a la tensión para obtener el perfil de compactación de NPs y compararlo con su MP.

7.8.2 Resistencia a la ruptura

La prueba se realizó para determinar la fuerza necesaria que cause la ruptura de los comprimidos. Para ello, se colocó un comprimido entre dos placas de un durómetro convencional (Pharma Test type PTB 301, Alemania). La resistencia a la ruptura se midió por triplicado y los valores resultantes fueron convertidos a resistencia a la tensión usando la ecuación:

$$\text{Resistencia a la tensión} = \frac{2D}{\pi \times \text{Diámetro} \times \text{Espesor}}$$

7.8.3 Evaluación de la capacidad lubricante

7.8.3.1 Perfiles de eyección

La fuerza de eyección de comprimidos de 8 mm de diámetro se midió en un analizador de textura (CT3 Texturometer. Brookfield, EUA) con una celda de carga de 24.5 kN, se utilizó un cilindro de 7 mm de diámetro y 35 mm de largo, como se observa en la Figura 22. El polvo comprimido dentro de la matriz se expulsó con este cilindro adaptado al aparato, utilizando un valor de distancia objetivo de 10.0 mm. Las mediciones se realizaron por triplicado a 2 mm/s. El perfil de eyección para cada material, se representó mediante un gráfico de fuerza de eyección frente a la concentración de lubricante.

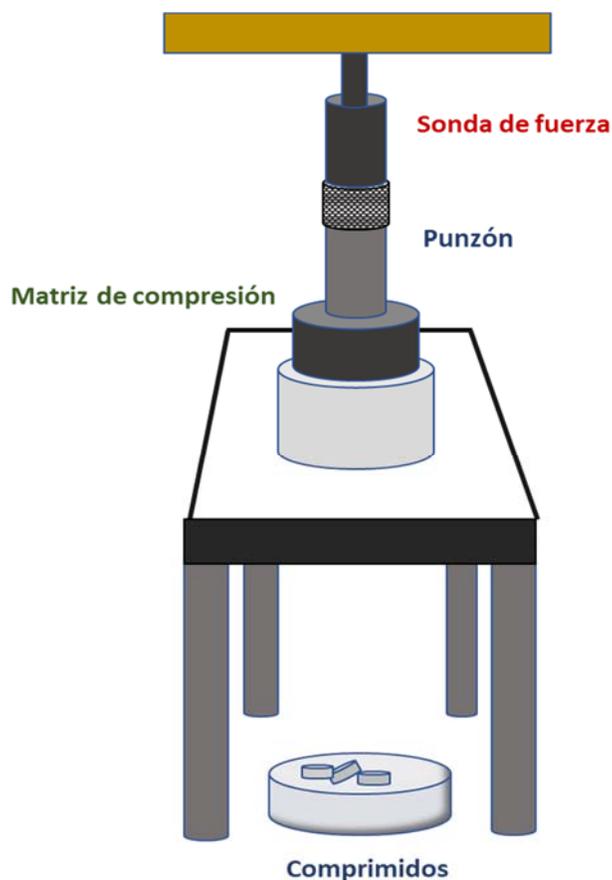


Figura 22. Texturómetro adaptado con un punzón para la determinación de la fuerza de eyección del comprimido.

7.8.3.2 Efecto lubricante

El efecto lubricante se calculó con el porcentaje de disminución en la fuerza de eyección con respecto a comprimidos sin lubricar (comprimidos de CMC).

7.8.4 Evaluación de la sensibilidad al lubricante (ISL)

Se midió la resistencia a la ruptura de los comprimidos que se probaron para la evaluación de la fuerza de eyección y se calculó el índice de sensibilidad al lubricante (ISL) en función de la concentración de lubricante (0.25, 0.50, 1, 2 y 4%) y la fuerza de compresión (33, 76 y 146 MPa) mediante la ecuación:

$$ISL = \frac{\text{Resistencia a la ruptura sin lubricante} - \text{Resistencia a la ruptura con lubricante}}{\text{Resistencia a la ruptura sin lubricante}}$$

7.8.5 Relación fuerza de eyección y resistencia a la ruptura

Para mantener la calidad de los comprimidos, es deseable que el efecto negativo del lubricante sobre la resistencia a la ruptura, sea menos drástico que su efecto en la fricción. Para cuantificar el comportamiento del lubricante sobre estos dos parámetros, se calculó la relación entre la fuerza de eyección y la resistencia a la fractura (FE/RF) en las muestras lubricadas y se comparó con la relación obtenida para los comprimidos no lubricados (117).

7.9 Propiedades físicas de comprimidos de celulosa microcristalina con fármaco

Se empleó como fármaco modelo acetaminofén debido a su dificultad para ser comprimido. Durante la compactación, por su estructura cristalina, el acetaminofén presenta considerable deformación elástica que causa problemas de baja resistencia mecánica y capping o laminado en los comprimidos (118,119). Para las pruebas, el fármaco fue previamente tamizado con malla 40 (apertura de 0.42 mm) para homogenizar el tamaño de partícula. Se fabricaron comprimidos de 500 mg con 20% p/p de acetaminofén. El diluyente (CMC) fue mezclado durante 5 min con el principio activo en un mezclador de cubo, posteriormente se añadió el lubricante a la concentración a estudiar y se mezcló por 3 min. La compresión directa de las mezclas de polvos (diluyente: fármaco: lubricante) se llevó a cabo usando una prensa hidráulica (Carver Laboratory Press. Perkin Elmer, EUA) a una fuerza de compresión de 9.8 kN (para la prueba de friabilidad) con un punzón de 13 mm durante 10 s.

Para la prueba de desintegración y disolución, la fuerza de compresión varió desde 9 hasta 19 kN para obtener comprimidos con una resistencia a la ruptura entre 14-16 kp para el intervalo de concentraciones de lubricante a estudiar (0.25, 0.50, 1, 2 y 4%). Los comprimidos de CMC sin lubricar fueron utilizados como control. Se llevó a cabo la comparación de NPs vs MP de Gelucire®44/14, Compritol®ATO 888 y estearato de magnesio.

7.9.1 Friabilidad

Este ensayo se emplea para determinar que los comprimidos no recubiertos, cuando se someten a estrés mecánico, no se dañen y/o muestren evidencias de laminación o ruptura. Se emplea un tambor transparente con diámetro y profundidad ya estandarizados, friabilizador (Erweka, Alemania) con una velocidad de giro de 25 rpm. Se colocó una muestra de comprimidos equivalente a 2 g en el aparato, libre de partículas de polvo y pesada. Se hizo rotar el friabilizador 100 veces y la muestra fue pesada nuevamente después de la prueba. Se calculó el porcentaje de pérdida de peso, que se considera aceptable si no es mayor a 1%.

7.9.2 Desintegración

Para llevar a cabo la prueba se empleó un aparato de desintegración (Desintegrador Erweka, Alemania). En cada uno de los tubos de la canastilla, se depositó un comprimido. Tres para comprimidos con MP y los tres restantes para NLS. Se utilizó como líquido de inmersión agua a 37 ± 2 °C y se midió el tiempo de desintegración para cada comprimido. De acuerdo con la FEUM (120), la desintegración completa se define como la condición en la que solamente quedan sobre la malla del aparato, fragmentos insolubles del comprimido.

7.9.3 Disolución del fármaco modelo

La prueba de disolución es un método para determinar la liberación de un principio activo en el medio de prueba, a partir de la forma de dosificación que lo contiene. Se evaluaron tres comprimidos de acetaminofén por tipo y concentración de lubricante empleando el aparato II (paleta) del equipo (Disolutor DT1. Erweka, Alemania). Como medio de disolución se utilizaron 900 mL de buffer de fosfatos pH 5.8 ± 0.05 a 37 ± 0.5 °C y velocidad de agitación de 50 rpm, previamente desgasificando el medio en un sonicador (Branson 5120). Una alícuota de 5 mL se extrajo de cada vaso reponiendo el volumen con medio de disolución, la muestra se filtró y se cuantificó por espectrofotometría UV a 243 nm (UV Cary 50 Conc, Varian). Se tomaron muestras a los 1, 2, 5, 10, 30 y 60 min y se calculó el porcentaje de fármaco liberado (%) en cada punto, a lo largo del ensayo. Se calculó el factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2) para la comparación entre MP vs

NPs. La comparación con respecto al control, corresponde a comprimidos de acetaminofén sin lubricar.

7.10 Estudios de interacción fármaco-lubricante

Los estudios de interacción fármaco-lubricante se realizaron por calorimetría diferencial de barrido (DSC) en un calorímetro (DSC Q10 TA Instruments, EUA). Para ello, se pesaron de 5-10 mg de cada una de las muestras en celdas de aluminio no herméticas. Las celdas fueron selladas y colocadas en el equipo. Las muestras se sometieron a un ciclo de calentamiento de 0 a 250 °C, a una velocidad de 5 °C/min, bajo un flujo de nitrógeno de 50 mL/min. Se obtuvieron las curvas DSC de los componentes puros que se compararon con las curvas de las mezclas físicas 1:1 (fármaco: lubricante), para los tres sistemas Gelucire®44/14, Compritol®ATO 888 y estearato de magnesio con la finalidad de determinar si los componentes de la formulación son compatibles entre sí.

7.11 Análisis estadístico

Se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) con comparaciones entre medias mediante la prueba de t de student a un nivel de significancia α de 0.05%. Se analizó la influencia del tipo y la concentración de lubricante sobre las propiedades de los polvos y las características físicas de los comprimidos. El análisis de varianza se realizó con STATGRAPHICS® Centurion XVI (Statpoint Technologies, INC.) y la comparación de medias con JMP® 8 (SAS Institute, INC.).

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE NLS DE ESTEARATO DE MAGNESIO

8.1 Optimización del método nanoprecipitación/ intercambio iónico

Buscando optimizar las condiciones del método de nanoprecipitación/intercambio iónico para elaborar NLS de estearato de magnesio se evaluaron diversas variables de proceso como la cantidad de lípido (estearato de sodio) que puede ser transformado a estearato de magnesio, la cantidad de estabilizante, la velocidad de recirculación del antidisolvente y la velocidad de adición del disolvente. Los resultados correspondientes al tamaño de partícula, IP y eficiencia de proceso de la optimización se muestran a continuación.

8.1.1 Selección del disolvente

En el método convencional se empleó etanol como disolvente del lípido teniendo rendimientos de proceso bajos. Las pruebas de solubilidad del lípido mostraron que la mayor solubilidad del estearato de sodio se obtuvo con las combinaciones acetona:agua y etanol:agua en proporciones (30:70). De acuerdo con los tamaños de partícula obtenidos, con las mezclas de disolventes empleadas se incrementó la cantidad de estearato de sodio que puede llevar a cabo el intercambio iónico conservando el tamaño nanométrico. La Figura 23 muestra el comportamiento de las combinaciones de disolventes, acetona:agua y etanol:agua, que se añadieron a la fase acuosa, observando un incremento de aproximadamente cuatro veces de la cantidad de estearato de sodio que puede ser transformado, en comparación con el etanol. Se ha estudiado el efecto del disolvente para la síntesis de nanopartículas de ZnO. Para etanol y 1-propanol, se encontró que la nucleación y el crecimiento se retrasan en comparación con alcoholes de cadena más larga donde la nucleación y el crecimiento son rápidos (121). Una vez que se ha alcanzado la sobresaturación y se completa la nucleación y el crecimiento, el tamaño de partícula promedio continúa aumentando debido a la difusión limitada del disolvente, esto explica los tamaños micrométricos obtenidos con el etanol. Estos resultados ilustran que el disolvente es un parámetro importante para controlar el tamaño de partícula, mostrando una mejoría del proceso a partir de la solubilidad del estearato de sodio, donde la velocidad de nucleación y crecimiento de nanopartículas se mantiene con la combinación de agua:disolvente que modifica la viscosidad del disolvente, la energía de la superficie y la solubilidad del lípido.

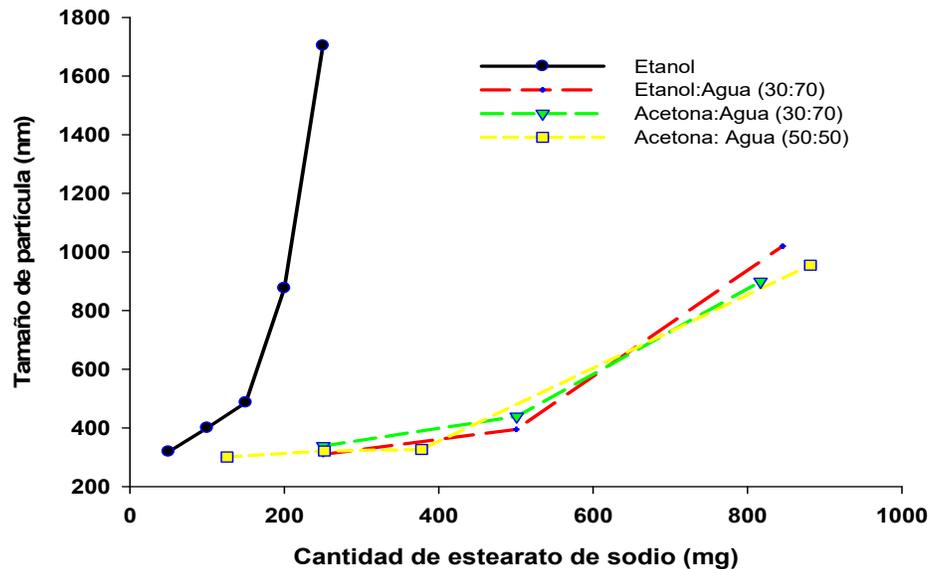


Figura 23. Efecto de la solubilidad de lípido (estearato de sodio) para la elaboración de NLS de estearato de magnesio.

8.1.2 Efecto de la cantidad de estabilizante y la cantidad de lípido

Los resultados del tamaño de partícula, IP y la eficiencia para el efecto del estabilizante y el lípido se muestran en la Figura 24. Se sabe que el tamaño de partícula disminuye al aumentar la cantidad de estabilizante hasta cierto límite, un exceso de estabilizante ya no es importante para la formación de NPs (20). Este comportamiento se observó para la concentración de 2 y 5% de estearato de sodio, por arriba del 1% de PVAL la disminución en el tamaño no resultó significativa. El análisis de ANOVA para el efecto de la cantidad de estabilizante y lípido reveló tener significancia estadística la cantidad de lípido y su interacción con el estabilizante en el TP ($p=0.0015$ y 0.0164 respectivamente) (Anexo 1). Las NPs se forman instantáneamente por precipitación del lípido en una ventana estrecha de composición después de la cual el disolvente orgánico puede ser removido por evaporación. En general, al disminuir la concentración del polímero o lípido en la fase disolvente aumenta el rendimiento de producción de las NPs y el tamaño de las NPs se reduce. No obstante, la viscosidad de la fase disolvente se ve afectada con el incremento de lípido dificultando su difusión en la fase acuosa y dando como resultado, tamaños mayores (270 nm) y eficiencias del 80%, de ahí que la cantidad de lípido tenga un efecto significativo sobre la eficiencia de proceso ($p=0.006$, Anexo1).

Por otro lado, cuanto mayor sea el equilibrio hidrofílico/hidrofóbico del lípido y por lo tanto sus propiedades de superficie activa, llevaría a la producción de partículas más pequeñas. En nuestro estudio las cadenas hidrocarbonadas del estearato quedaron libres para llevar a cabo el intercambio iónico del Na^+ por Mg^{2+} al momento de efectuarse la difusión de la fase disolvente y dada la competencia de iones Na^+ por formar más rápidamente la sal de sulfato y su solubilidad en la fase acuosa hizo posible la obtención de NLS de estearato de magnesio. Dicha velocidad de intercambio se vio adicionalmente afectada por la viscosidad de la fase orgánica que depende de la cantidad de lípido disuelto que puede ser difundido en la fase acuosa, si la cantidad de lípido se aumenta, se ralentiza el intercambio, dando tamaños mayores y eficiencias menores. Debido al alto nivel anfifílico del estearato de sodio se formaron sistemas nanodispersados con altos rendimientos tan fácilmente incluso en concentraciones bastante bajas de lípido (1%).

En el caso del 1% de lípido, se observó un incremento de tamaño a partir de 2% de estabilizante, debido al aumento de la viscosidad del medio por la adición del estabilizante que afectó la difusión del lípido en la fase antidisolvente, para pequeñas concentraciones de lípido, menos cantidad de estabilizante fue necesaria. Las distribuciones de tamaño más homogéneas para las concentraciones de lípidos estudiadas se obtuvieron entre el 1 y 2% de estabilizante. A concentraciones bajas de PVAL se tuvieron IP altos para 2 y 5% de lípido, ya que más cantidad de estabilizante fue necesario para formar NP con distribuciones homogéneas.

Para el caso particular de 1% de lípido se observó un aumento en el tamaño de partícula cuando se elevó la cantidad de PVAL. Los tamaños de partícula más pequeños (200 nm) se lograron a concentraciones de PVAL por debajo del 1%. Matteucci *et al.* (122) obtuvieron resultados similares para las dispersiones de NPs de itraconazol estabilizadas por polímeros no iónicos utilizando el método de nanoprecipitación a concentraciones de estabilizante por encima del 2.5%. Sus resultados mostraron que sin el poloxámero 407 (P407) como estabilizante, los tamaños de partícula fueron más grandes (1-5 μm de diámetro), la adición de P407 a la formulación mitigó la aglomeración de las NPs, produciendo tamaños de aproximadamente 300 nm. El aumento de la concentración de P407 condujo a una disminución en el tamaño de partícula promedio hasta que se alcanzó un umbral, como en el caso de NLS de estearato de magnesio preparadas con 1% de estearato de sodio. Además, se encontró que 1% de estabilizante es óptimo para prevenir la aglomeración de NLS de estearato de magnesio con tamaños de partícula por debajo de 250 nm y

dispersiones homogéneas ($IP= 0.3$). Según Chi *et al.* (123), la adición del estabilizante disminuyó el tamaño de partícula promedio si la partícula de fármaco tenía múltiples dominios hidrodinámicos, lo que previene la agregación de cristales. Sin embargo, aumentar la concentración de estabilizante incrementó la viscosidad y ralentizó el proceso de difusión entre el disolvente y el antidisolvente, lo que llevó a velocidades de nucleación más lentas. Por lo tanto, el tamaño de las partículas y la concentración del estabilizante revelaron una relación lineal (124).

Por esta razón, el efecto de la viscosidad por aumentar la cantidad de estabilizante en la fase del antidisolvente limitó la difusión del estearato de sodio que influyó en el intercambio de sodio a magnesio, de tal manera que la eficiencia de producción disminuyó. Las cantidades de PVAL por debajo del 1% fueron adecuadas para lograr dispersiones físicamente estables y prevenir el crecimiento y la aglomeración de las NPs.

En un estudio realizado por Dong *et al.* (125) para la elaboración de NPs poliméricas demostraron que las disoluciones orgánicas de polímero en concentraciones por encima del límite entre los regímenes diluido y semi-diluido conducen a una reducción drástica de los rendimientos y la predominación de la agregación en masa del polímero. Estas observaciones sugieren que, al verter la solución orgánica de polímero en agua, la difusión del no solvente conduce a la asociación de las cadenas de polímero y su paso al estado sólido de acuerdo con dos procesos diferentes dependiendo del régimen al cual la solución orgánica de polímero pertenece. En el régimen diluido, las cadenas de polímero son independientes y están separadas por un disolvente libre, de modo que la penetración del agua en las regiones entre las cadenas puede aislar grupos de polímeros de tamaños definidos, que son todos más pequeños a medida que el polímero está más diluido. Cuando aumenta la concentración de polímero, la fracción de disolvente orgánico que no participa en la solvatación del polímero disminuye y conduce al aumento en el tamaño del grupo hasta que se alcanza el régimen semi-diluido. En esta etapa, las cadenas se superponen y la difusión del agua provoca inevitablemente la precipitación en masa de la mayoría del polímero. Esto mismo podría estar sucediendo para el nanosistema con el incremento en la concentración de lípido disuelto en la fase orgánica que provoca un aumento en el tamaño.

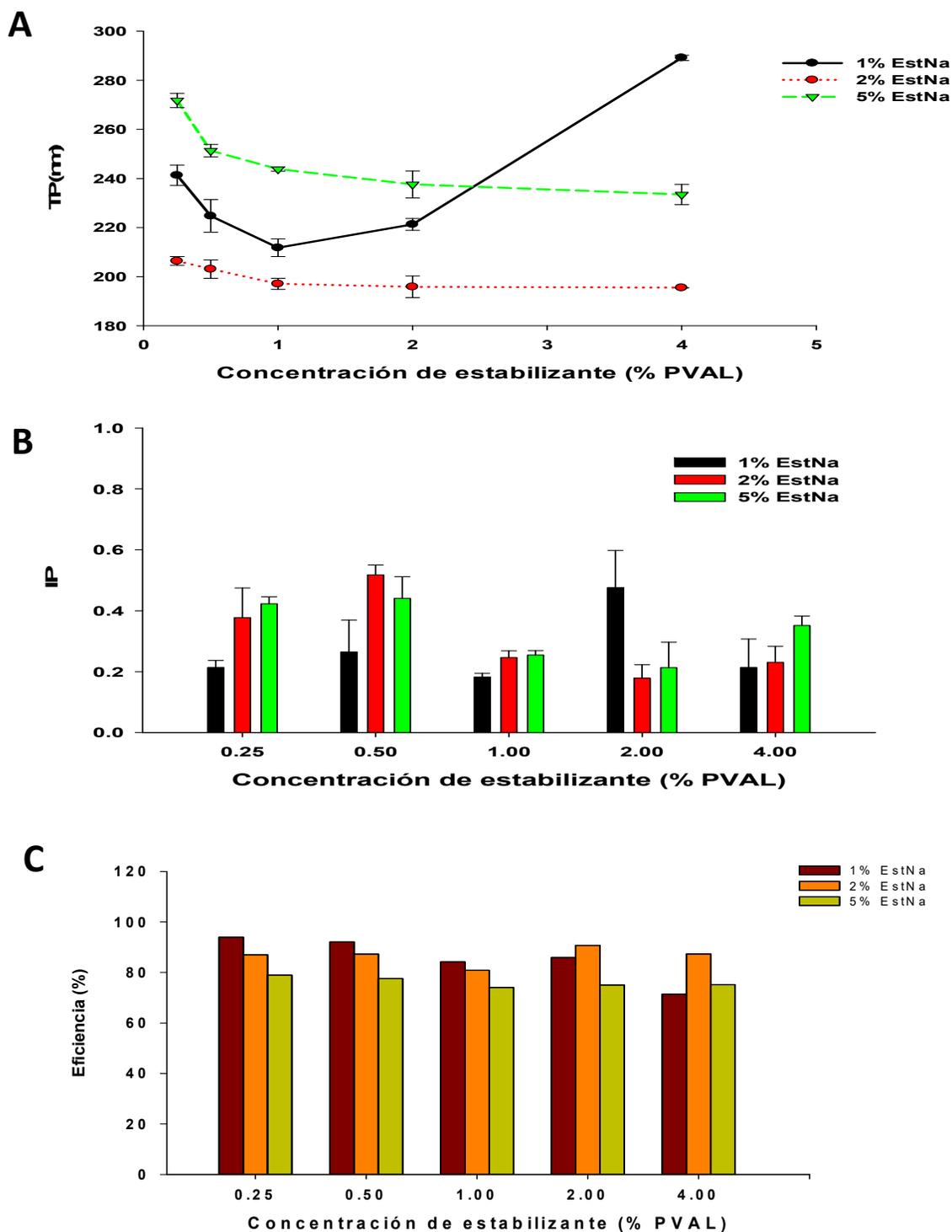


Figura 24. Efecto de la cantidad de estabilizante y la cantidad de lípido (estearato de sodio) para NLS de estearato de magnesio sobre **A)** el tamaño de partícula; **B)** el índice de polidispersidad (IP); **C)** Eficiencia de producción de NLS.

8.1.3 Efecto de la velocidad de recirculación del antidisolvente y la velocidad de adición del disolvente

Para la optimización del método nanoprecipitación/intercambio iónico para elaborar NLS de estearato de magnesio se adaptó un sistema de recirculación usando agua como antidisolvente y etanol: agua como disolvente, evaluando el efecto de la velocidad de recirculación y de adición del lípido. Los resultados del tamaño de partícula, IP y la eficiencia se muestran en la Figura 25 A, B y C respectivamente.

Los resultados para la tasa de adición de la disolución de estearato de sodio no mostraron significancia estadística a $p < 0.05$ en el tamaño de partícula ($p = 0.7548$, Anexo 1). Se observó una reducción del tamaño de partícula a medida que aumentaba la velocidad de adición; sin embargo, como esta variable de proceso no tuvo efecto en el método de nanoprecipitación, se tomó la decisión de usar una tasa de adición baja (1 mL/min). Adicionalmente no se observó influencia en la eficiencia de proceso, aunque sí en el IP ($p = 0.047$).

Evaluando el efecto de la velocidad de recirculación del sistema, se esperaba que la velocidad de recirculación de la fase acuosa y el tamaño de partícula tuvieran una relación inversamente proporcional, este comportamiento se observó para la velocidad de adición de 1 y 2 mL/min. Para el método de nanoprecipitación/ intercambio iónico una rápida difusión de lípido no fue adecuada para la formación de NPs con IP bajos (< 0.3), se requieren velocidades lentas que den lugar al intercambio iónico de sodio por magnesio y a su vez se dé el efecto protector del estabilizante para formar NPs estables en el medio acuoso. Además, una eficiencia del 90% fue obtenida con velocidad de recirculación lenta (0.27 L/min).

Cabe destacar que, en el caso de la nanoprecipitación, la sobresaturación homogénea requiere que la mezcla de las fases acuosa y orgánica y la difusión molecular asociada de los componentes, sean extremadamente rápidas en comparación con la velocidad de nucleación de las NPs. Se asume que las partículas crecen a partir de un único lote en el que las moléculas de soluto se dispersan aleatoriamente. Los núcleos que exceden el tamaño crítico pueden crecer aún más, pegando otras moléculas de soluto de la solución circundante, hasta que la concentración del soluto aún disuelto disminuya a la concentración de equilibrio. Cuando el crecimiento de las partículas está limitado por la difusión de las moléculas de soluto a la superficie del núcleo, su tasa de crecimiento depende de

la sobresaturación y del coeficiente de difusión de las moléculas de soluto (27). Dado que el potencial químico de una partícula aumenta al disminuir el tamaño de partícula, la concentración de soluto en equilibrio para una partícula pequeña es mucho mayor que para una partícula grande. Los gradientes de concentración resultantes conducen al transporte de soluto (por ejemplo, iones metálicos) desde las partículas pequeñas a las partículas más grandes (121), logrando alcanzar el equilibrio a velocidades de recirculación y adición lentas para evitar el crecimiento de las NPs por efecto de este gradiente.

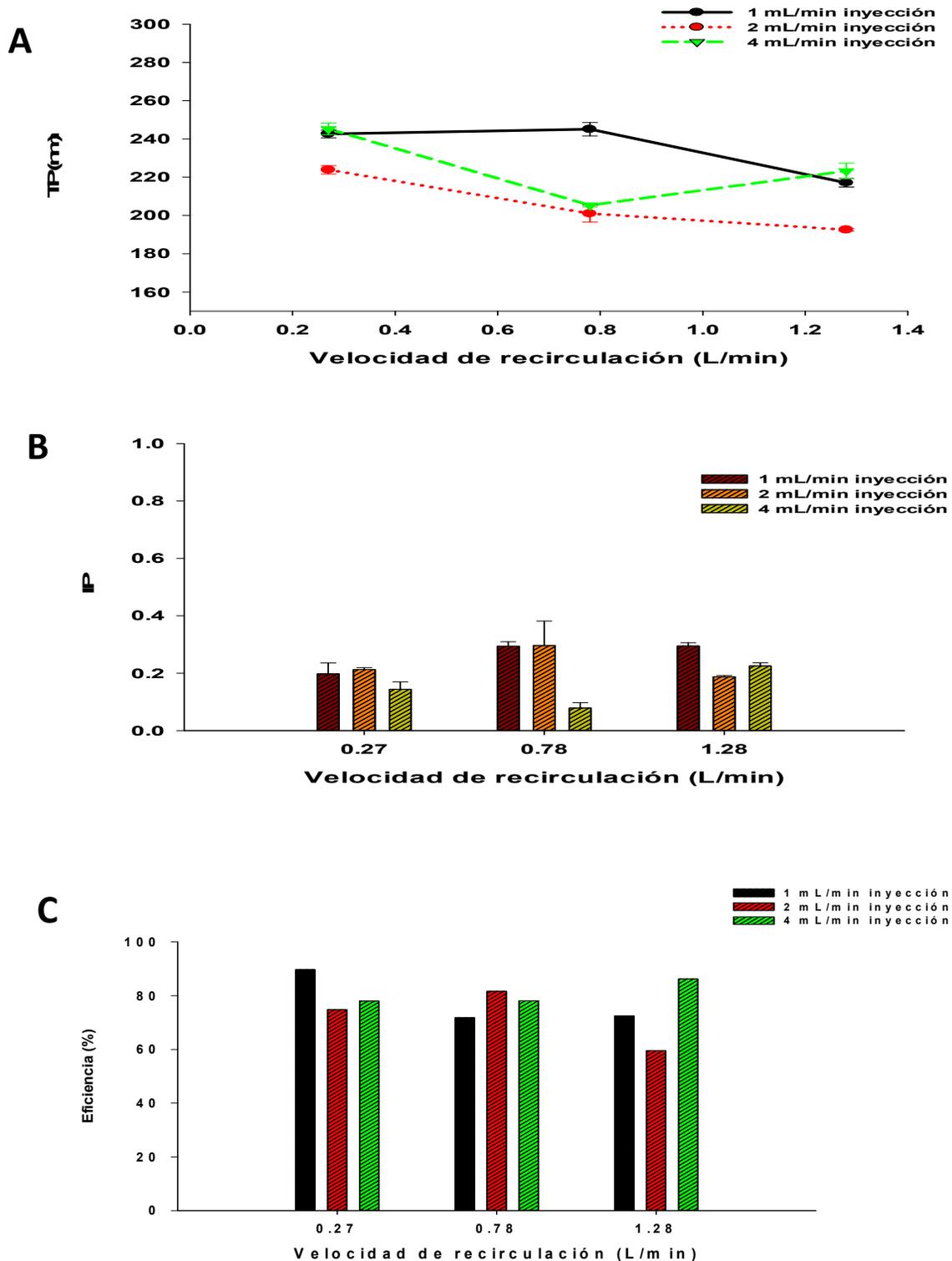


Figura 25. Efecto de la velocidad de recirculación y la velocidad de inyección sobre **A)** el tamaño de partícula; **B)** el IP; **C)** la eficiencia de elaboración para NLS de estearato de magnesio.

8.1.4 Comparación de sistemas de recirculación de la fase acuosa

En estudios previos, el método de nanoprecipitación convencional para NLS de estearato de magnesio demostró ser más dependiente de la velocidad de agitación de la fase acuosa y con la finalidad de incrementar la eficiencia del proceso, se incorporó un sistema de recirculación. La comparación de los sistemas de recirculación se muestra en la Figura 26. Con respecto al tamaño de partícula (Figura 26A), la incorporación de un sistema de recirculación favorece la obtención de partículas más pequeñas (<250 nm) en comparación con el método convencional donde se emplea agitación mecánica. La continua recirculación de la fase acuosa a lo largo del dispositivo evita la posible saturación del medio y la probable agregación de lípido cuando se difunde el disolvente, lo que permite adicionar mayor cantidad de lípido. Los datos de IP indicaron que las poblaciones de tamaño homogéneas se obtienen con la recirculación de la fase acuosa (Figura 26B), este resultado favorecido por la turbulencia generada con el dispositivo de recirculación que evita la agregación de partículas muy grandes, como en el caso de NPs poliméricas de poli- ϵ -caprolactona cuya formación fue más eficiente con el sistema de recirculación que el proceso tradicional incluso a concentraciones altas de polímero (126). En cuanto a la eficiencia (Figura 26C), la incorporación del tubo Venturi como sistema de recirculación reveló eficiencias mayores al 90%, este comportamiento sugiere que la formación de NPs depende en gran medida de la velocidad de difusión del disolvente en la fase de antidisolvente y de la capacidad del estabilizante para prevenir la agregación de lípidos. La difusión de disolvente que lleva el lípido (estearato de sodio) a la fase de antidisolvente y la recirculación de la fase acuosa mejora la difusión. El tubo Venturi produce flujos turbulentos que generan una gran área de superficie interfacial que permite la mezcla molecular lenta de dos fluidos (127), por lo tanto, la expansión del disolvente orgánico proporciona tiempo para la adsorción del PVAL en la superficie de la nanopartícula para evitar la agregación durante la agitación. Una velocidad de recirculación rápida podría causar una turbulencia importante que impida la difusión del disolvente y el intercambio iónico (128,129). Finalmente, el sistema recirculación genera mayor turbulencia comparado con el tubo Venturi que podría conducir a una mayor tasa de colisión entre las partículas, lo que resulta en una mayor tasa de coalescencia, partículas más grandes y menor eficiencia (130). En resumen, el dispositivo empleado para la agitación de la fase acuosa en el método de nanoprecipitación/intercambio iónico resultó tener influencia estadísticamente significativa en las variables estudiadas TP, IP y eficiencia para $\alpha=0.05$ ($p= 0.0014, 0.0211$ y 0.0381 respectivamente, Anexo 1).

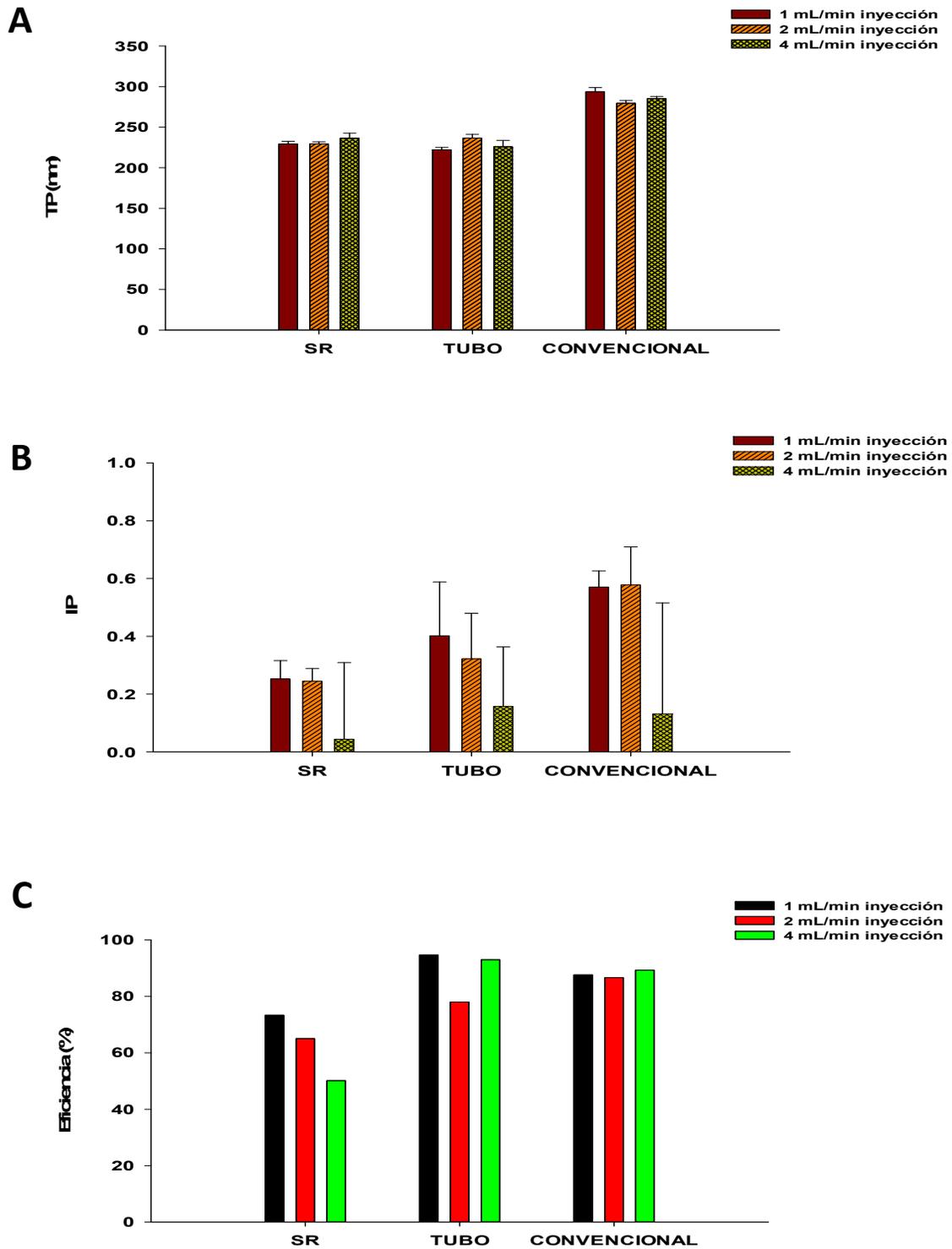


Figura 26. A) Tamaño de partícula; B) IP; C) Eficiencia de NLS de estearato de magnesio por el método de nanoprecipitación/intercambio iónico con o sin sistema de recirculación.

8.1.5 Prueba de inyecciones sucesivas de estearato de sodio

Una vez optimizado el método de nanoprecipitación con el sistema de tubo Venturi, se incrementó la cantidad de estearato de sodio que puede ser adicionado al antidisolvente con inyecciones sucesivas de la disolución en etanol: agua. Los resultados de las distribuciones de tamaño de partícula para cada inyección se muestran en la Figura 27, el aumento de fase orgánica en la dispersión hizo que la distribución de tamaños fuera menos estrecha. Este comportamiento se debe a la formación de partículas sobre las ya formadas o la posible agregación de partículas pequeñas, dada la saturación de la fase acuosa por mayor cantidad de disolvente que se está difundiendo, dando como resultado poblaciones de diversos tamaños. De tal manera, que el límite para obtener NPs fue una segunda inyección (equivalente a 40 mL de disolvente) para mantener la distribución homogénea y el tamaño de partícula de la dispersión, esto equivale a adicionar 2 g de estearato de sodio.

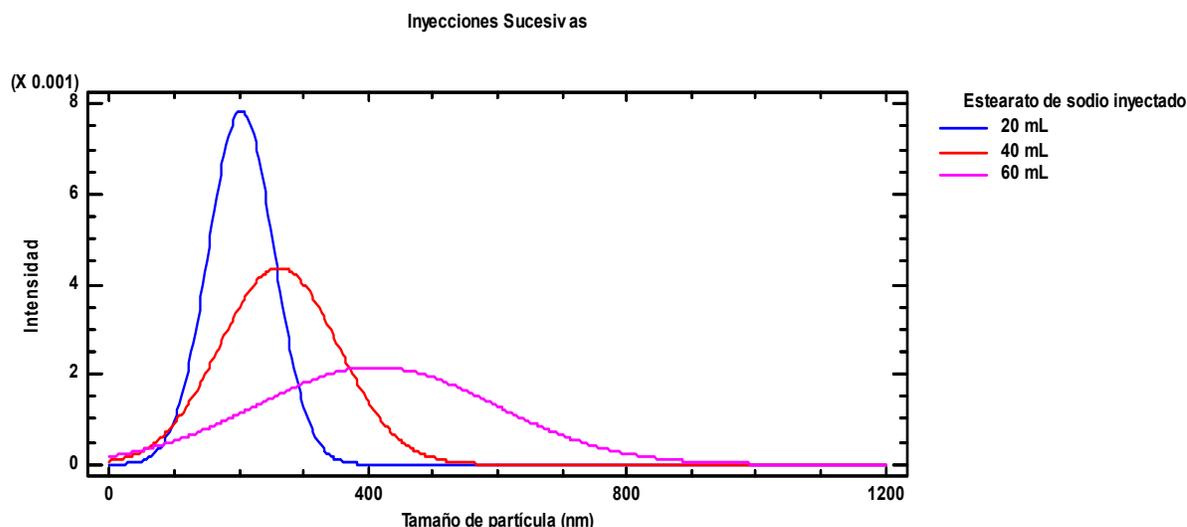


Figura 27. Influencia de inyecciones sucesivas de estearato de sodio para la obtención de NLS de estearato de magnesio por el método de nanoprecipitación/intercambio iónico con el tubo Venturi.

En comparación con el proceso de fabricación común del estearato de magnesio, que implica dos pasos: el ácido graso se saponifica mediante el uso de una solución cáustica y el jabón alcalino resultante se precipita mediante la adición de una solución de una sal metálica soluble en agua, por

ejemplo, sulfato de magnesio (78), el nuevo método de nanoprecipitación/intercambio iónico implica solamente una etapa partiendo de estearato de sodio grado farmacéutico. Esta materia prima tiene costos más altos que el ácido esteárico usado en un proceso común, sin embargo, el método es comercialmente factible debido a la reducción en los costos energéticos y de purificación. Además, el hecho de garantizar efectos bajos o ausentes en la biodisponibilidad de los medicamentos acorta los pasos de las reformulaciones y, en general, los procesos de I&D son un valor agregado al sistema.

Las NPs de estearato de magnesio se prepararon de manera eficiente mediante el nuevo método de nanoprecipitación/intercambio iónico adaptando un sistema de recirculación (tubo Venturi) basado en la reacción del estearato de sodio con sulfato de magnesio con las siguientes condiciones: velocidad de recirculación del antidisolvente de 0.27 L/min, velocidad de adición del disolvente de 1 mL/min, cantidad de estabilizante de 1% (p/v) y una disolución de 5% de estearato de sodio en etanol: agua (30:70), condiciones que se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Factores óptimos para la elaboración de NLS de estearato de magnesio.

Factor de proceso	Óptimo
Disolvente	Etanol:agua (30:70)
Cantidad de sulfato de magnesio (% p/v)	1.5
Cantidad de lípido (% estearato de sodio p/v)	5
Cantidad de estabilizante (% PVAL p/v)	1
Velocidad de adición de disolvente (mL/min)	1
Velocidad de recirculación de antidisolvente (L/min)	0.27
Método de agitación de la fase antidisolvente	Tubo Venturi

8.2 Caracterización de NLS de estearato de magnesio

La caracterización del nanosistema se muestra en la Tabla 6. El tamaño promedio de NPs de estearato de magnesio fue de 240 ± 5 nm con una distribución de tamaño de partícula homogénea ($IP = 0.153 \pm 0.02$). Una marcada reducción en el tamaño comparada con la MP fue observada, siendo eficiente el método de obtención de NPs.

El potencial zeta es un parámetro de la carga superficial de la partícula que se asocia a la estabilidad de la dispersión, se ha reportado que entre mayor sea el valor absoluto de potencial zeta las interacciones repulsivas son más grandes haciendo más estable la dispersión. El resultado que presentaron las NLS de estearato de magnesio fue pequeño (-1.71 mV) con tendencia a sedimentar rápido, a pesar de ello, la liofilización del nanosistema incrementó su estabilidad.

El área superficial específica de las NPs, obtenida por isotermas de adsorción de N_2 y calculada con el método de BET, fue de 12.2 m²/g mayor en comparación con la calculada para la MP (8.9 m²/g). Una gran área superficial disponible formará una película de lubricante más delgada, bajo esta premisa se espera que las NPs presenten un mejor efecto lubricante comparado con la MP. El área superficial calculada para la CMC fue de 1.5 m²/g, área que se recubrirá con el lubricante.

En cuanto a la densidad verdadera calculada mediante el picnómetro de helio, fue menor el volumen que ocupan las NPs dando ligeramente un incremento en la densidad comparado con la MP debido a un mejor acomodo, al ser partículas más pequeñas.

Tabla 6. Caracterización de NLS de estearato de magnesio como lubricante farmacéutico.

Parámetro	Tipo de material	
	Materia prima (MP)	Nanopartículas (NP)
Tamaño de partícula	7.75 ± 0.03 μm	240 ± 5 nm
IP	---	0.15 ± 0.02
Potencial zeta (mV)	---	-1.71 ± 0.20
Área superficial específica (m ² /g)	8.9	12.2
Densidad verdadera (g/cm ³)	1.1176 ± 0.0007	1.1467 ± 0.0004

8.2.1 Identificación química de NLS de estearato de magnesio

Para la caracterización de las NPs de estearato de magnesio, se llevaron a cabo los estudios de espectroscopia de infrarrojo y difracción de rayos X para verificar si la reacción de intercambio iónico se realizó. Los resultados se muestran a continuación:

8.2.1.1 *Espectroscopia de infrarrojo (IR)*

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 28A, los espectros de IR presentaron diferencia en el intervalo menor a 1200 cm^{-1} , esta diferencia se atribuyó al número de cadenas hidrocarbonadas unidas a cada catión, teniendo dos cadenas unidas al Mg^{2+} y solo una al 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 28B demuestran la presencia de NPs de estearato de magnesio con respecto a un lote de estearato de magnesio de materia prima (MP). Las bandas obtenidas alrededor de $1600\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$ representan el enlace C=O del grupo estearato, mientras que las observadas a $2800\text{-}2900\text{ cm}^{-1}$ corresponden al enlace C-H de la cadena hidrocarbonada y las bandas entre $3100\text{-}3600\text{ cm}^{-1}$ representan el agua de cristalización.

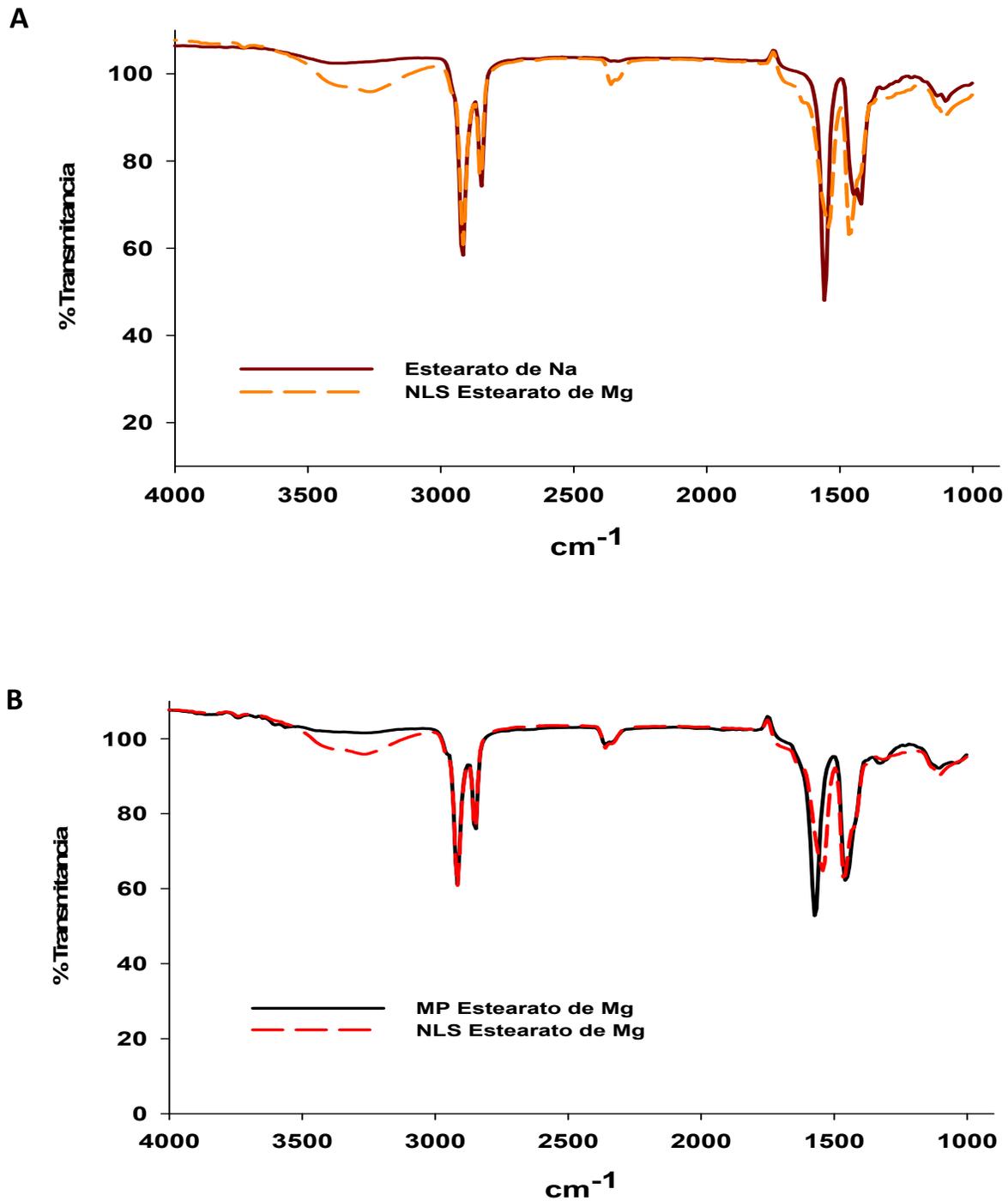
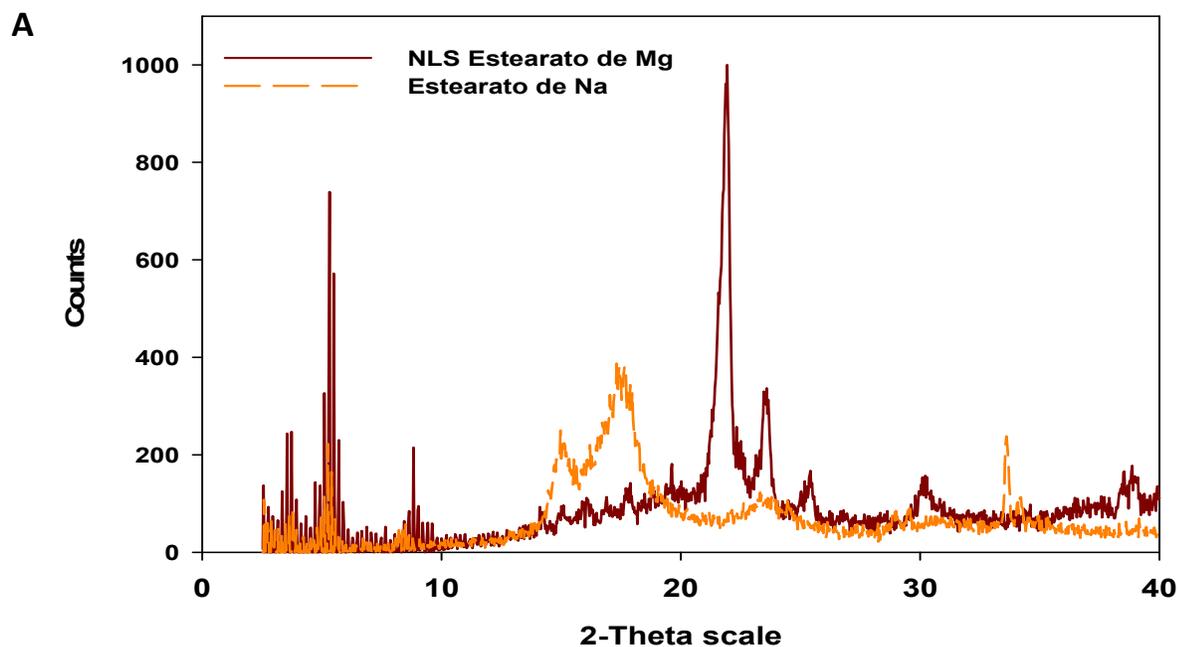


Figura 28. Espectros de IR para NLS de estearato magnesio. **A)** Comparación con estearato de sodio; **B)** Comparación con respecto a la materia prima.

8.2.1.2 Difracción de rayos X

Los difractogramas obtenidos, Figura 29A muestran la comparación de NLS 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 intervalo de 15 a 25° de la escala 2-Theta, por lo que las NPs obtenidas no corresponden a estearato de sodio, confirmando que la reacción se llevó a cabo. Los difractogramas de la Figura 29B muestran NLS de estearato de magnesio comparadas con un lote de materia prima de estearato de magnesio como referencia, observando la coincidencia en los picos, en particular en el intervalo de 20 a 25° de la escala 2-Theta. De acuerdo con Ertel y Cartensen (131), en esta región se exhiben varios picos que corresponden a la forma dihidrato o trihidrato del estearato de magnesio cuya estructura tridimensional de la red cristalina no se rompe por la hidratación de los cristales dejando espacios regulares entre los átomos de magnesio, de tal manera que tanto la MP como las NPs son una mezcla de la forma dihidrato y trihidrato del estearato de magnesio.



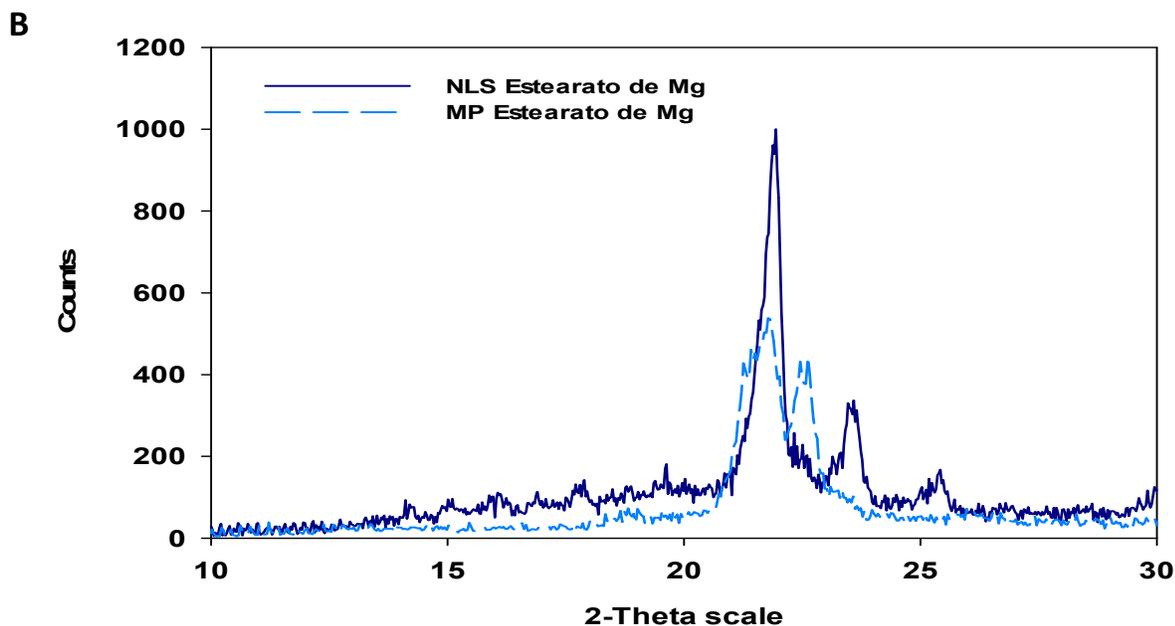


Figura 29. Caracterización de NPs por difracción de Rayos X. **A)** Comparación de NLS de estearato magnesio con estearato de sodio; **B)** Comparación NLS estearato de magnesio con respecto a la materia prima.

8.2.2 Morfología

La Figura 30 muestra la imagen de microscopía electrónica de barrido (MEB) de la dispersión de NLS de estearato de magnesio optimizada empleando el método de nanoprecipitación/ intercambio iónico. El estearato de magnesio presentó partículas semiesféricas y placas pequeñas menores a 1 μm confirmando el tamaño nanométrico de la dispersión. 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), siendo las partículas en forma de placas las que presentan una mayor área de contacto en comparación con la forma esférica o las agujas, lo que le confiere a la forma dihidrato con forma de placas, propiedades lubricantes superiores a las otras formas cristalinas (132–134). Adicionalmente, las partículas de lubricantes desaglomeradas con tamaños de partícula pequeños son las características óptimas para una eficaz lubricación (76). Las NLS de estearato de magnesio obtenidas mostraron estas características, de tal manera que se espera una mejora en comparación con la MP.

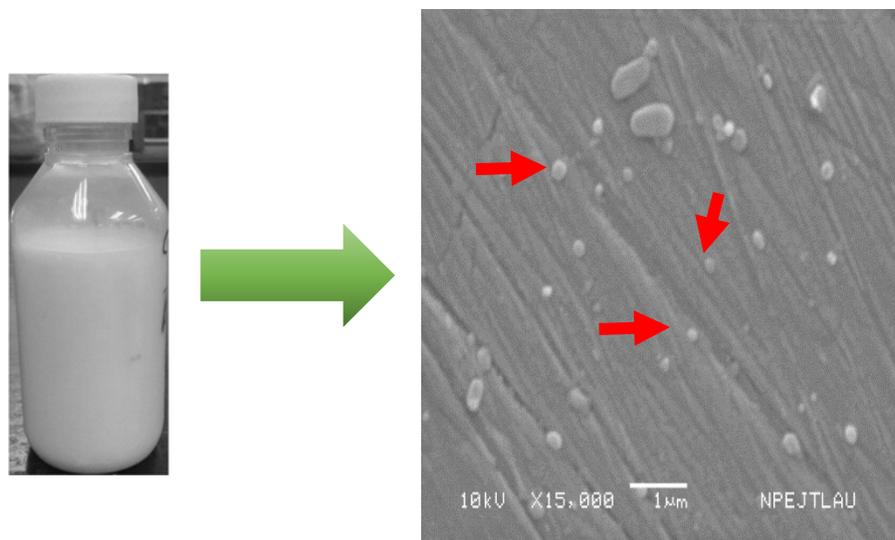
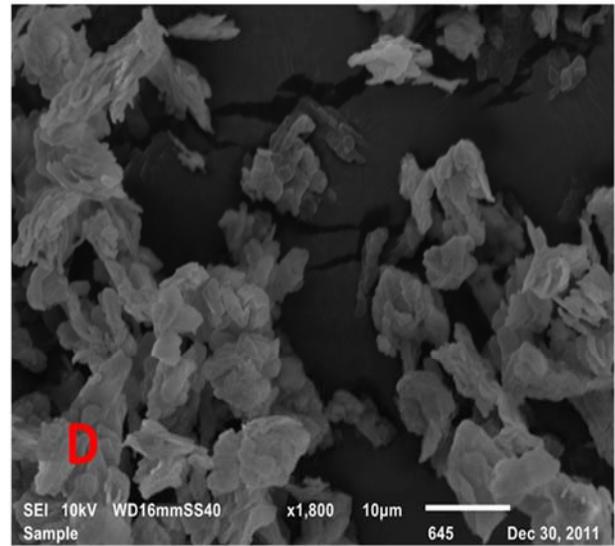
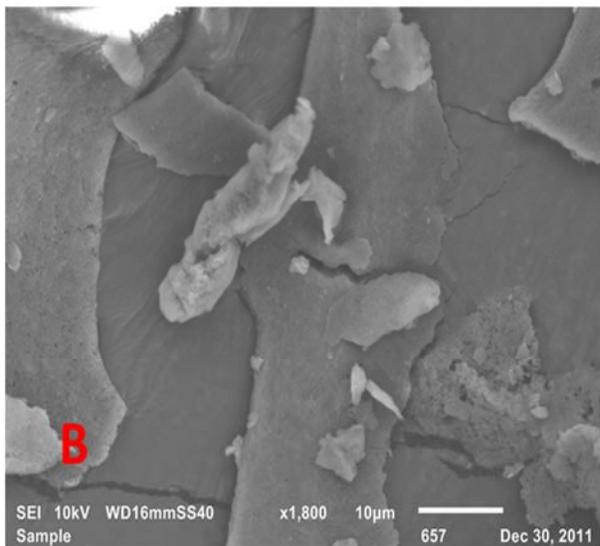
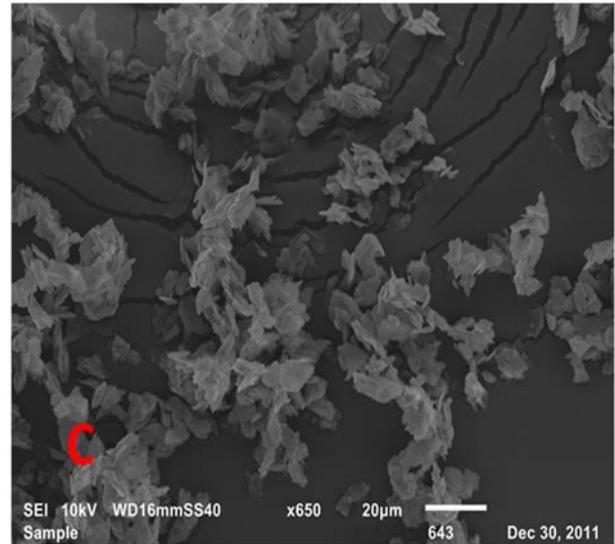
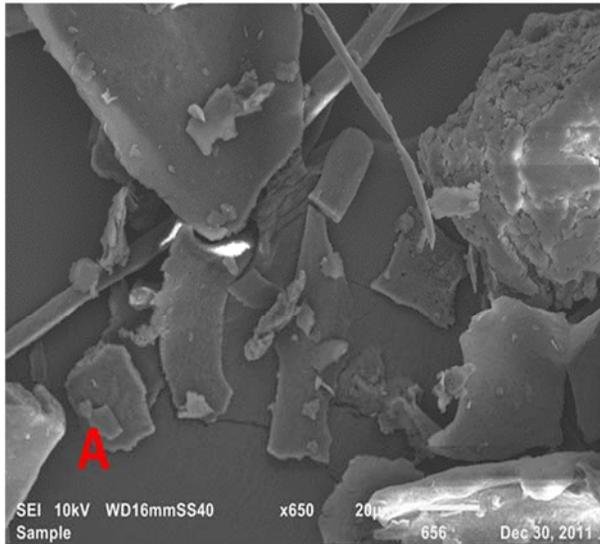


Figura 30. Micrografía MEB de la dispersión de NLS de estearato de magnesio. Magnificación 15,000X.

Las micrografías MEB para la comparación de NLS y MP de estearato de magnesio se muestran en la Figura 31. Las NLS de estearato de magnesio secadas por liofilización (Figura 31A y 31B) revelaron formas irregulares, principalmente placas y agujas, que tendieron a aglomerarse provocando el crecimiento de tamaño ($< 10 \mu\text{m}$) por efecto de la liofilización. En contraste con la MP (Figura 31C y 31D) que mostró aglomerados de placas irregulares con tamaño aproximado de $10 \mu\text{m}$, forma consistente con estudios reportados (85,135). La morfología del lubricante podría influir en la distribución de partículas durante el mezclado, las agujas tienen una menor distribución sobre el diluyente que en forma de placas.



NLS Estearato de magnesio

MP Estearato de magnesio

Figura 31. Micrografías MEB de estearato de magnesio. **A) y B)** Polvo liofilizado de la dispersión de NLS magnificación 650X y 1,800X respectivamente; **C) y D)** MP de referencia magnificación 650X y 1,800X respectivamente.

8.3 Propiedades de los polvos

8.3.1 Densidad aparente y compactada

Los resultados de densidad aparente y densidad compactada del estearato de magnesio se muestran en la Tabla 7, siendo la densidad aparente menor en comparación con el polvo sin lubricar, teniendo ligeras propiedades deslizantes.

La densidad compactada de un polvo es la relación de la masa con respecto al volumen ocupado por el polvo después de haber sido compactado durante un período de tiempo definido. Los valores de densidad compactada son generalmente más altos para partículas de forma más regular (es decir, esferas), en comparación a partículas de forma irregular como agujas. En este sentido, la densidad compactada de NP es ligeramente menor comparada con la MP probablemente el recubrimiento con MP se incorpore más rápido a las partículas de CMC dando una forma más regular.

Tabla 7. Resultados de densidad aparente y compactada para el estearato de magnesio.

Concentración de lubricante (%)	Densidad aparente (g/cm ³)		Densidad compactada (g/cm ³)	
	MP	NP	MP	NP
0	0.401 ± 0.002		0.472 ± 0.013	
0.25	0.354 ± 0.015*	0.357 ± 0.002*	0.446 ± 0.002	0.438 ± 0.009
0.50	0.373 ± 0.008	0.363 ± 0.013*	0.449 ± 0.002	0.438 ± 0.002*
1	0.383 ± 0.009*	0.358 ± 0.001*,**	0.451 ± 0.006	0.427 ± 0.010*
2	0.383 ± 0.006	0.363 ± 0.012*	0.471 ± 0.001	0.428 ± 0.006*,**
4	0.401 ± 0.009	0.354 ± 0.001*,**	0.475 ± 0.007	0.438 ± 0.010*,**

*Indica diferencia significativa para la comparación con respecto al control (CMC) con un nivel de confianza del 95.0%

**Indica diferencia significativa para la comparación de NLS vs MP con un nivel de confianza del 95.0%

8.3.2 Índice de compresibilidad (IC), relación de Hausner (RH) y ángulo de reposo

Los resultados de la determinación del IC, RH y el ángulo de reposo se muestran en la Tabla 8. Al comparar con el polvo sin lubricar (CMC), las mezclas de polvos presentan propiedades de flujo que van desde flujos aceptables a buenos tanto para las NPs como MP, la adición de lubricante parece no tener un efecto significativo sobre las propiedades de flujo de las mezclas de polvo. De acuerdo al IC, los polvos presentan buenos valores de compresibilidad que no se están afectando al incorporar el lubricante, propiedad necesaria para llevar a cabo el proceso de compresión directa. Teniendo polvos con buen flujo y buenas propiedades de compresibilidad. El índice de compresibilidad (IC) es una medida de la propensión de un polvo a consolidarse. Como tal, es una medida de la importancia relativa de las interacciones interpartícula. En un polvo que fluye libremente, tales interacciones son generalmente menos significativas, y la densidad aparente y compactada tendrán un valor muy cercano. Para los polvos que fluyen pobremente con frecuencia hay mayor interacción interpartícula teniendo una menor densidad compactada y una mayor diferencia entre ambas densidades. En este estudio, la incorporación del lubricante hace que las interacciones interpartícula de la CMC se afecten significativamente.

El ángulo de reposo es una característica relacionada con la fricción entre partículas o resistencia entre partículas al movimiento. En un estudio realizado por Morin y Briens (85) con mezclas de lactosa y celulosa microcristalina observaron que la adición de lubricante disminuyó el ángulo de reposo. Para el estearato de magnesio, la fluidez mejoró con 1–2% en peso de lubricante, hasta el 5% en peso no tuvo un impacto significativo. En el caso de nuestras mezclas estudiadas, el flujo no mejoró con el incremento del lubricante, aunque se mantuvo la fluidez de los polvos parecida al polvo sin lubricar, observando flujos buenos sin diferencia significativa entre NPs y MP.

En el caso particular de 4%, se observó un ligero incremento del ángulo de reposo con la incorporación de NPs en comparación con la MP, lo que sugiere que las NPs interfieren en menor medida la fuerza cohesiva de las partículas de celulosa.

Tabla 8. Resultados de IC, RH y ángulo de reposo de estearato de magnesio.

Concentración de lubricante (%)	IC (%) ^a		RH ^b		Ángulo de reposo (°) ^c	
	MP	NP	MP	NP	MP	NP
0	15.00 (Muy bueno)		1.18 (Muy bueno)		25.71 (Bueno)	
0.25	20.52 (Aceptable)	18.38 (Bueno)	1.26 (Aceptable)	1.23 (Bueno)	26.37 (Bueno)	27.68 (Bueno)
0.50	16.90 (Bueno)	17.25 (Bueno)	1.20 (Bueno)	1.21 (Bueno)	25.79 (Bueno)	27.51 (Bueno) ^{*,**}
1	15.07 (Muy bueno)	16.29 (Bueno)	1.18 (Muy bueno)	1.19 (Bueno)	25.42 (Bueno)	25.38 (Bueno)
2	18.75 (Bueno)	15.11 (Muy bueno)	1.23 (Bueno)	1.18 (Muy bueno)	25.69 (Bueno)	27.56 (Bueno)
4	15.54 (Bueno)	19.12 (Bueno)	1.18 (Muy bueno)	1.24 (Bueno)	24.64 (Excelente) [*]	26.08 (Bueno) ^{**}

^a Para IC ≤10% indica flujo excelente, 11-15% muy bueno, 16-20% bueno, 21-25% aceptable, 26-31% pobre, 32-37% muy pobre y >38% flujo malo.

^b Para RH entre 1.00-1.11 indica flujo excelente, 1.12-1.18 muy bueno, 1.19-1.25 bueno, 1.26-1.34 aceptable, 1.35-1.45 pobre, 1.46-1.56 muy pobre y >1.60 flujo malo.

^c Un ángulo de reposo <25° indica flujo excelente, entre 26-30° bueno, 31-40° regular y >40° flujo pobre.

^{*} Indica diferencia significativa para la comparación con respecto al control (CMC) con un nivel de confianza del 95.0%.

^{**} Indica diferencia significativa para la comparación de NLS vs MP con un nivel de confianza del 95.0%.

8.3.3 Densidad verdadera y porosidad

Los resultados de densidad verdadera y porosidad para estearato de magnesio se presentan en la Tabla 9. De acuerdo con Roblot- Tuplex (53) el mecanismo de adhesión del estearato de magnesio se da primero por su incorporación en las cavidades de las partículas de diluyente, seguido de la formación de una película continua sobre las mismas. La porosidad calculada a partir de la densidad verdadera de los polvos indica que las superficies rugosas de la CMC se llenan mejor con la adición de NP, comprobado por los valores menores de porosidad con respecto a la MP. Cuya diferencia significativa fue observada con respecto a las partículas de CMC sin lubricar.

Tabla 9. Resultados de densidad verdadera y porosidad de estearato de magnesio.

Concentración de lubricante (%)	Densidad verdadera (g/cm ³)		Porosidad (%)	
	MP	NP	MP	NP
0	1.6148 ± 0.0005		75.15 ± 0.007	
0.25	1.2847 ± 0.0009*	1.1746 ± 0.0015*,**	72.42 ± 0.019*	69.59 ± 0.038*,**
0.50	1.3394 ± 0.0007*	1.2397 ± 0.0006*,**	72.15 ± 0.015*	70.75 ± 0.014*,**
1	1.2359 ± 0.0010*	1.0835 ± 0.0002*,**	69.98 ± 0.024*	66.98 ± 0.006*,**
2	1.5164 ± 0.0004*	1.2205 ± 0.0021*,**	74.77 ± 0.007*	70.26 ± 0.051*,**
4	1.5018 ± 0.0004*	1.3082 ± 0.0009*,**	73.28 ± 0.008*	72.95 ± 0.019*,**

*Indica diferencia significativa para la comparación con respecto al control (CMC) con un nivel de confianza del 95.0%.

**Indica diferencia significativa para la comparación de NLS vs MP con un nivel de confianza del 95.0%.

8.3.4 Morfología de las mezclas de polvo (CMC: estearato de magnesio)

Las imágenes de MEB para la mezcla de CMC con estearato de magnesio como NLS o MP corresponden a la Figura 32. Pocas partículas de estearato de magnesio aparecen sobre la superficie rugosa de la CMC a 0.25% de lubricante (Figura 32A y 32C). Al agregar más cantidad del material

(Figura 32B) se observó una acumulación de partículas en forma de placas sobre el diluyente para la MP. Sin embargo, al incorporar NPs (Figura 32D) las placas de estearato de magnesio aparecieron en las cavidades de las partículas de CMC sin formar una película continua. Nokhodchi *et al.* (136) estudiaron la adhesión de estearato de magnesio sobre partículas de teofilina para retardar su disolución y las micrografías muestran que se da primero el recubrimiento de las superficies del fármaco que incrementa con la adición de lubricante como en el caso de la MP.

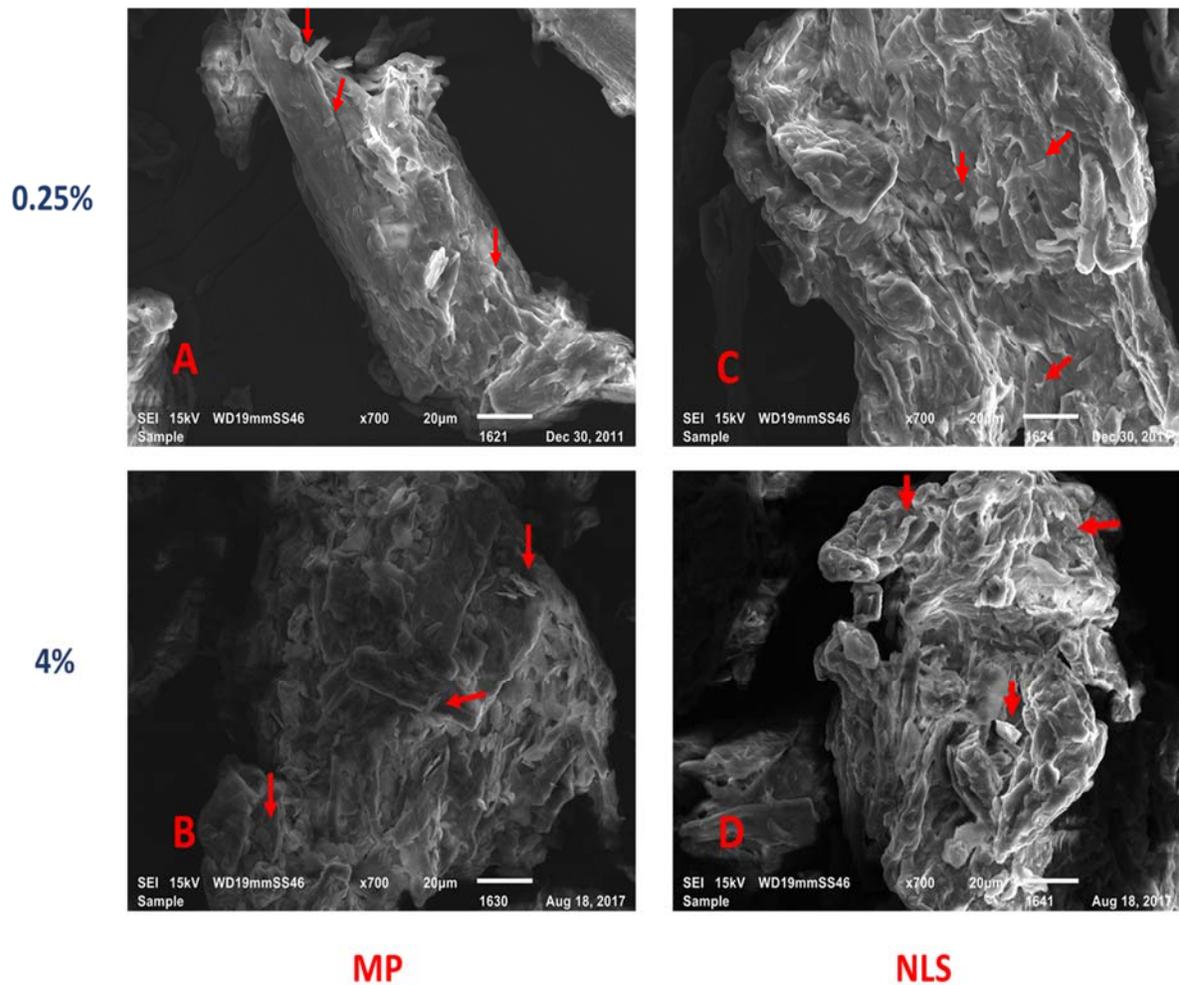


Figura 32. Micrografías MEB de las mezclas de polvo de CMC: estearato de magnesio. **A)** Mezcla de CMC con 0.25% de MP; **B)** Mezcla de CMC con 4% de MP; **C)** Mezcla de CMC con 0.25% de NLS; **D)** Mezcla de CMC con 4% de NLS. Magnificación 700X.

8.3.5 Prueba de oposición al flujo

La prueba consistió en hacer girar una hélice dentro del polvo a estudiar, la cual se adaptó a un reómetro rotativo. La fuerza que el polvo opone al giro de la hélice se relacionó con el porcentaje de torque que detectó el instrumento, entre más pequeño sea el valor menor es la fuerza de oposición al flujo del polvo. De tal manera que, si existe poca fricción entre las partículas del polvo por efecto del lubricante, el porcentaje de torque será menor. La Figura 33 muestra los resultados de la fuerza de fricción (FF), expresada como % de torque en función de la concentración de lubricante. Se observó una clara disminución de la FF (entre 45 y 50%) al añadir el lubricante en comparación con el polvo sin lubricar. Sin embargo, no se observó diferencia entre NPs y MP. Lo que indicó que el mecanismo de adherencia a las partículas de celulosa microcristalina fue similar, es decir, que no se afectó por el tamaño de partícula.

En un estudio realizado por Navaneethan *et al.* (58) para gránulos de celulosa microcristalina lubricados con estearato de magnesio, encontraron que 0.5% p/p de lubricante redujo la fuerza de oposición al flujo en un 75.7, 37.5 y 60.4% para gránulos de citrato de bismuto, metronidazol y clorhidrato de tetraciclina respectivamente medidos mediante un reómetro adaptado, comportamiento similar a nuestro estudio donde la fuerza de fricción de las partículas del diluyente se redujo a concentraciones por debajo de 1% de estearato de magnesio, sin mostrar un efecto significativo del tamaño de partícula ni la velocidad de giro de la hélice.

Los resultados de Pozdeck (137) obtenidos mediante un reómetro para polvos de celulosa indicaron un cambio significativo en las propiedades de flujo con la adición de 0.2% de estearato de magnesio, cantidad suficiente para cubrir las asperezas del diluyente, al igual que en este trabajo.

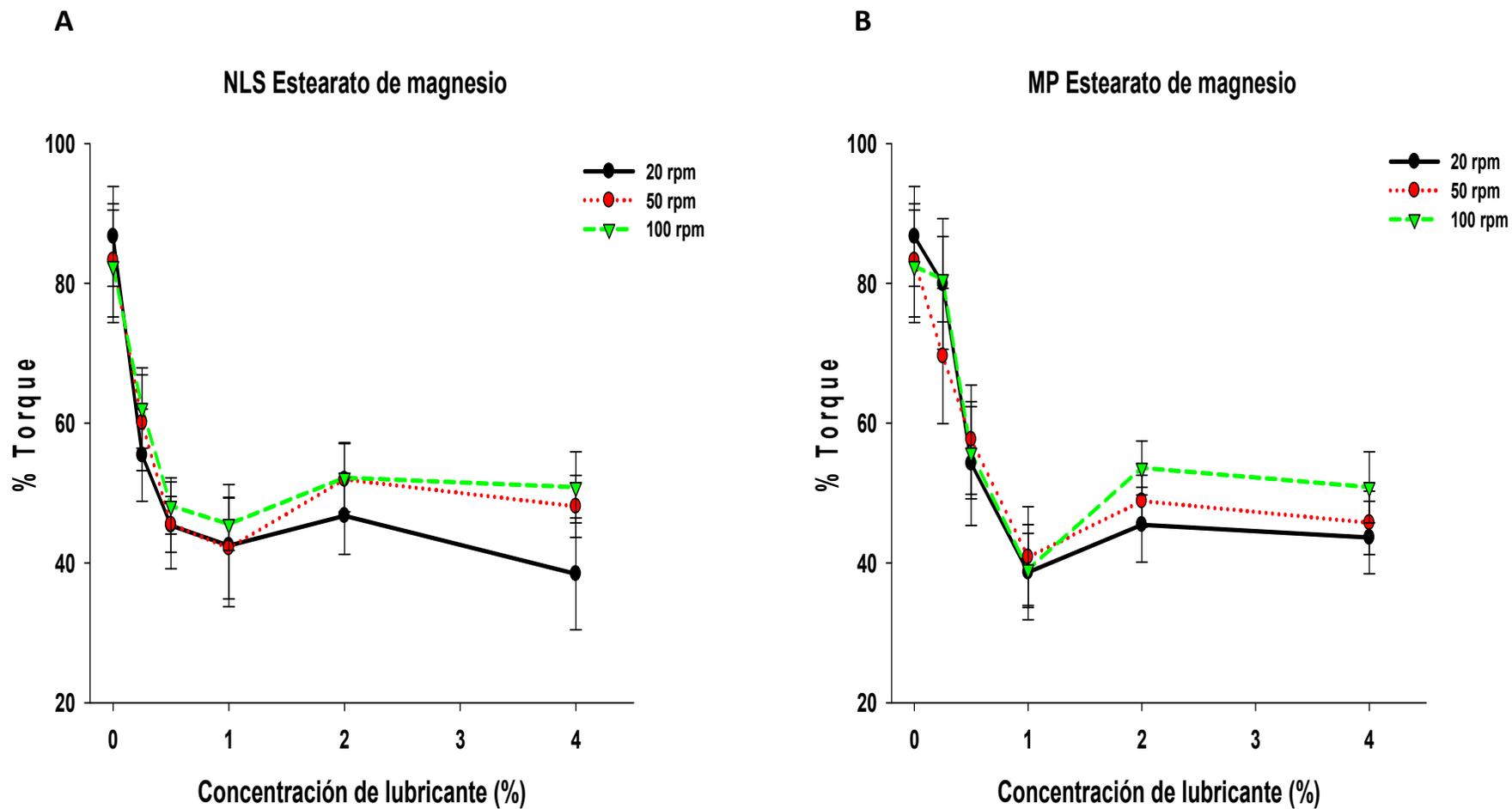


Figura 33. Efecto de la concentración de lubricante sobre la fuerza de fricción en polvos de celulosa microcristalina con estearato de magnesio. **A)** NLS; **B)** MP. Fuerza de fricción expresada como % Torque a diferentes velocidades.

8.4 Propiedades de los comprimidos

8.4.1 Perfiles de compactación

Las propiedades mecánicas de los comprimidos son las propiedades de un material bajo la aplicación de una fuerza. La tabletabilidad es la capacidad de un polvo para transformarse en un comprimido de resistencia específica bajo el efecto de la presión de compactación (46). Se representa mediante un gráfico de resistencia a la tensión frente a la presión de compactación, como se muestra en la Figura 34. Se estudiaron los perfiles de compactación a diferentes concentraciones de estearato de magnesio, donde una relación directamente proporcional de la resistencia a la tensión y la fuerza de compresión aplicada sugiere una buena tabletabilidad. Esta propiedad se mejoró con la adición de NPs, donde la relación lineal se mantuvo a concentraciones menores a 2%. Para la MP superior al 1%, la tabletabilidad disminuyó; probablemente la fuerza de los enlaces involucrados en la consolidación de la estructura fue muy débil y, a pesar de la alta proximidad de las partículas, no se produjo una estructura consolidada, debido al incremento de la cantidad de lubricante. La prueba para la comparación de pendientes de la tabletabilidad de NP vs MP mostró ser estadísticamente diferente para $\alpha=0.1$ en el intervalo de concentraciones estudiadas (Anexo 2). Además, es normal que a mayor fuerza de compresión se tengan comprimidos más resistentes, para el caso de MP mayor al 1%, este comportamiento no se observó teniendo un drástico decremento en el valor de la pendiente. Se sabe que el estearato de magnesio afecta directamente las propiedades mecánicas de los comprimidos, al hacer uso de este material en forma de NPs la tabletabilidad está siendo menos afectada.

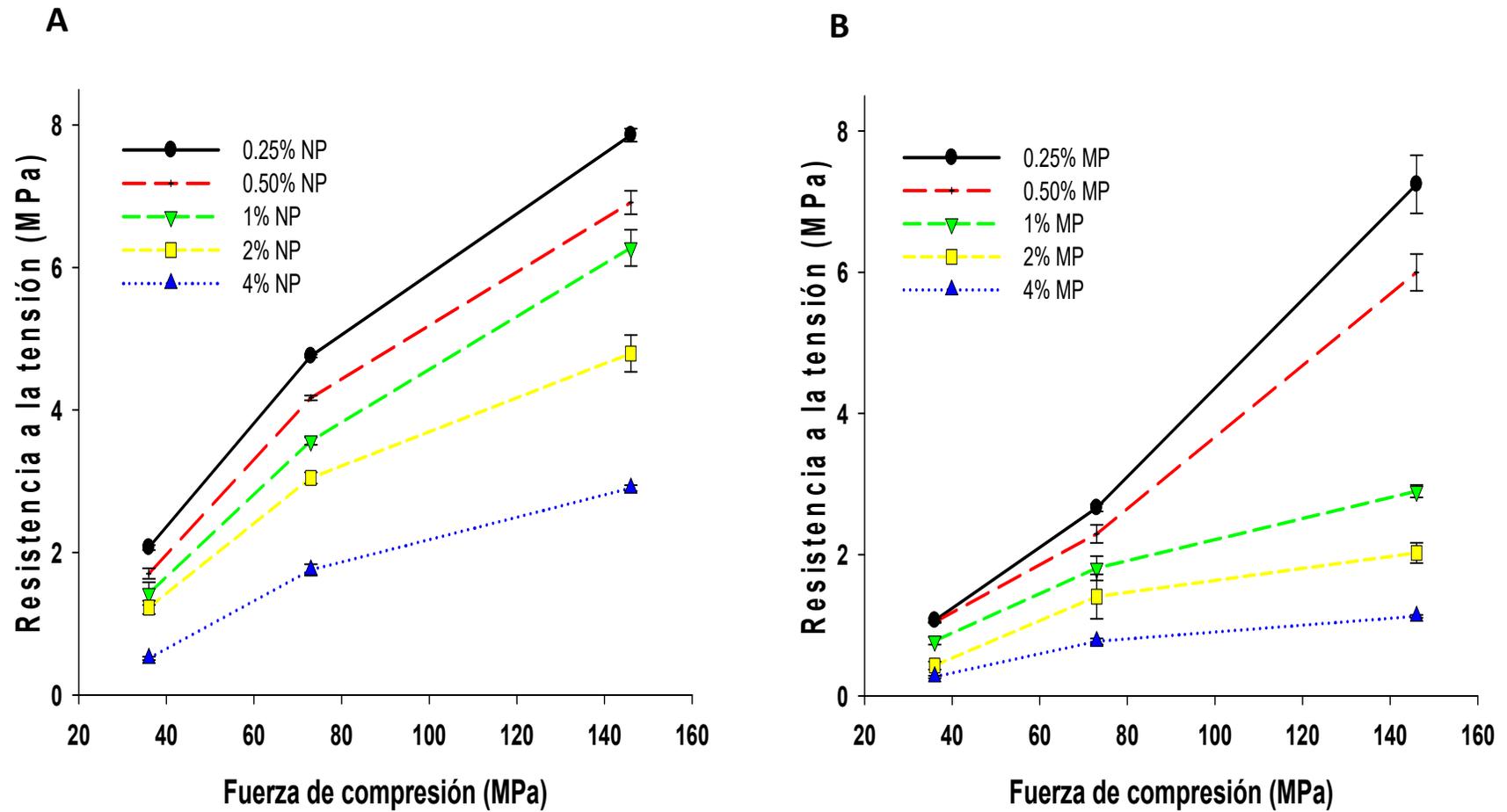


Figura 34. Perfiles de compactación para comprimidos de celulosa microcristalina con estearato de magnesio a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4%. A) NLS; B) MP.

8.4.2 Resistencia a la ruptura

La consolidación de los polvos acerca las partículas tanto que las fuerzas como las fuerzas de dispersión de London, interacciones dipolo, la energía de superficie y puentes de hidrógeno pueden comenzar a actuar efectivamente para producir fuertes interacciones partícula-partícula. La reorganización de partículas y la deformación elástica y plástica del material puede establecer grandes áreas de contacto verdaderas entre partículas. Si los enlaces partícula-partícula son fuertes, entonces se producirán comprimidos fuertes e intactos. Sin embargo, se ha reportado que el estearato de magnesio forma una película hidrofóbica uniforme alrededor de los materiales plásticos, como la celulosa microcristalina, interfiriendo con la formación de enlaces cohesivos y disminuyendo la resistencia a la ruptura. Los resultados mostrados en la Figura 35 presentan este comportamiento esperado para la MP, se observó que la resistencia a la ruptura disminuye cuando aumenta la concentración de lubricante. Siendo las NPs de estearato de magnesio las que muestran mayores resistencias comparadas con la MP, observando un menor efecto de la concentración de NPs sobre la resistencia a la ruptura. La prueba de t-student para la comparación de NP vs MP resultó ser estadísticamente significativa con $\alpha=0.05$ para el intervalo de concentraciones estudiadas (Anexo3). Rowe (138) ha explicado que cuando la celulosa microcristalina o la lactosa anhidra se compactan con estearato de magnesio como lubricante, las fuertes interacciones adhesivas harán que se forme una película sobre el excipiente. Esta película será extensa, ya que el corte continuo del sistema hará que el estearato de magnesio se propague más hasta que se forme una película monomolecular. Esto disminuirá el número de fuertes interacciones cohesivas entre las partículas de excipiente que causan una disminución en la resistencia del comprimido como lo muestra la Figura 35A.

Se han probado dos métodos de adición del lubricante, como polvo liofilizado y como dispersión (Figura 35A y B), la dispersión mostró comprimidos menos resistentes mecánicamente quizá por la interacción adicional del agua de la dispersión. Hiestand (139) encontró que las moléculas de agua puede influir en la fuerza de interacción entre partículas sólidas en al menos tres formas: pueden adsorber e influir la energía de superficie; puede alterar la conductividad de la superficie y, por tanto, la carga de las partículas; y puede condensarse en regiones capilares contiguas a la verdadera área de contacto. Lo cual explica la drástica disminución de la resistencia a la fractura cuando se agrega el estearato de magnesio en dispersión tanto para las NPs como la MP.

En comprimidos de CMC recubiertos en seco con estearato de magnesio, Koskela *et al.* (140) lograron aumentar la resistencia a la ruptura mediante el proceso de mecanofusión de los dos materiales, comparado con el uso de NPs, el proceso requiere de un equipo de mecanofusión y el control de parámetros como la temperatura, tiempo y velocidad de mezclado. De tal manera, que el uso de NPs es una opción más sencilla para conservar las propiedades físicas de los comprimidos. La resistencia a la fractura de la mayoría de los comprimidos en este estudio superó los 1.7 MPa, lo que generalmente se considera el límite para la resistencia a la fractura que indica que un comprimido es lo suficientemente fuerte mecánicamente para soportar la fabricación y la distribución posterior. Dichos resultados parecen ser prometedores, ya que uno de los objetivos es encontrar lubricantes que afecten en menor medida las propiedades mecánicas y físicas de los comprimidos, especialmente cuando se usan excipientes con deformación plástica, de manera que las NPs de estearato de magnesio podrían cumplir con esta función sin perder su poder lubricante.

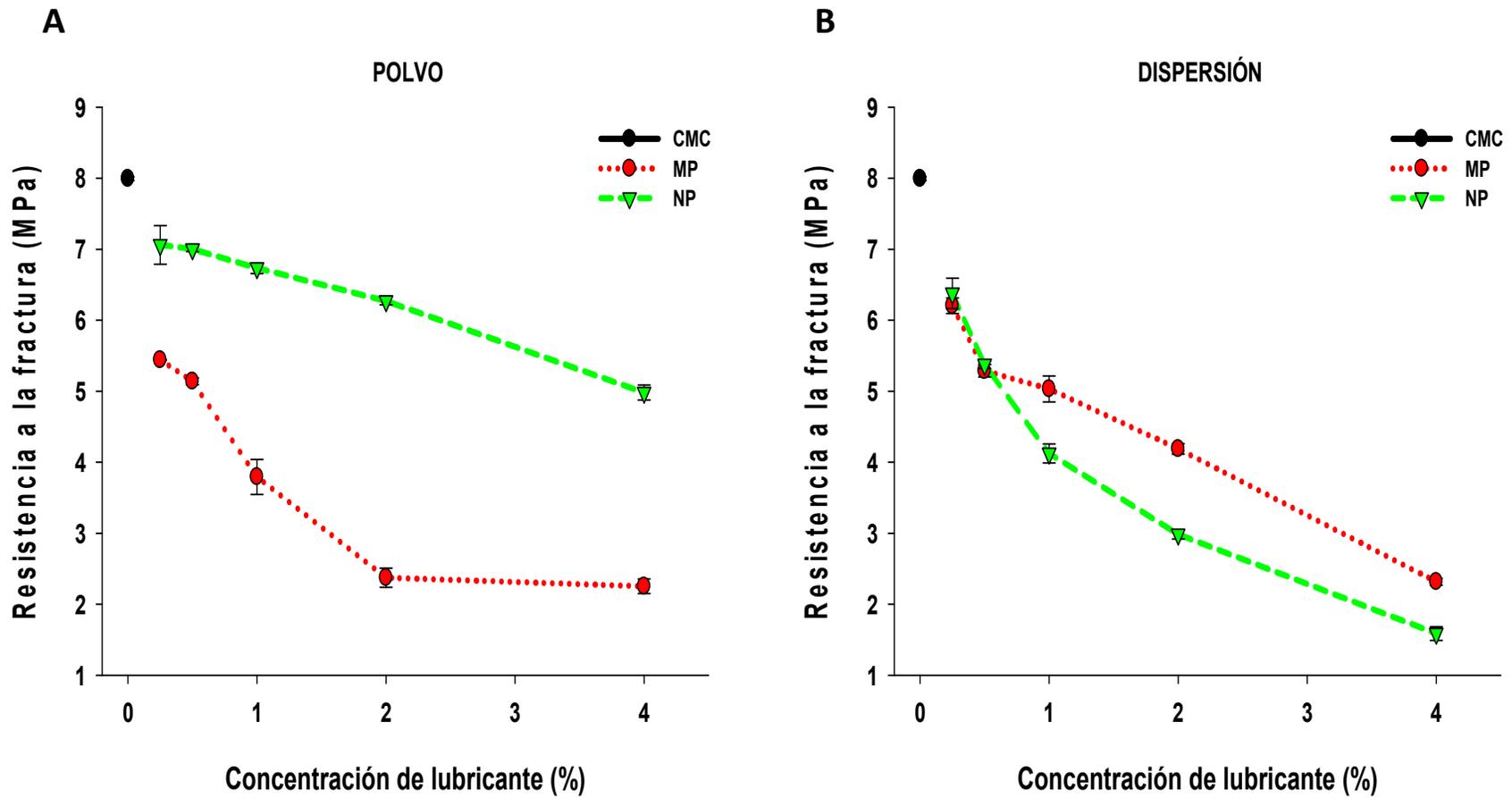


Figura 35. Efecto de la concentración de lubricante sobre la resistencia a la fractura para comprimidos de celulosa microcristalina con estearato de magnesio. **A)** Aplicación del lubricante como polvo liofilizado; **B)** Aplicación del lubricante en dispersión.

8.4.3 Evaluación de la capacidad lubricante

8.4.3.1 Perfiles de eyección

La Figura 36 presenta la determinación de la fuerza necesaria para expulsar el comprimido de la matriz de compresión llamada fuerza de eyección (FE), la cual disminuye al incorporar el lubricante y se asocia a la capacidad de lubricación del material. Los resultados resaltan una disminución de la FE al aumentar la concentración de lubricante, puesto 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-comprimido. 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 del estearato de magnesio, determinada por la tendencia de la línea de NPs que muestra FE por debajo de la MP. Con esta reducción se ve incrementada la capacidad lubricante de estearato de magnesio que mejoraría el proceso de compresión, dado que menor cantidad de NPs con efecto mayor que la MP podría emplearse. Todos los comprimidos muestran baja fricción, la fuerza de eyección es inferior a 150 N, debajo del límite óptimo (750 N) establecido por Bolhuis y Lerk (141).

Para el caso del estearato de magnesio se estudiaron dos métodos de aplicación de las NLS sobre el diluyente: como mezcla de polvos y como dispersión sobre el sustrato. Roblot-Truepel y Puisieux (53) sugieren que la forma de distribución de las partículas de lubricante sobre las superficies determina la eficiencia en la reducción de la fricción. Bajo esta premisa, la distribución de partículas se favoreció al aplicar la dispersión sobre el diluyente obteniéndose FE menores que la MP y las observadas como polvo liofilizado. La formación de una película uniforme y continua, que llena las cavidades de los materiales, se dio mejor al aplicarse como dispersión porque se favoreció primero el acomodo de las partículas en estas cavidades incrementando su capacidad de reducir la fricción.

Rao *et al.* (76) mostraron que los tipos de estearato de magnesio con tamaños de partículas más pequeños y áreas de superficie específicas más altas podrían ser más eficientes en términos de lubricación. La eficacia de la lubricación se ve afectada por propiedades de partículas tales como el tamaño y el área de superficie específica del lubricante, así como su distribución sobre la superficie de las partículas de los excipientes. En este sentido, las NPs tienen una gran exposición en el área de superficie, ya que se forma una capa de recubrimiento sobre las partículas de CMC, lo que hace que el proceso de lubricación sea más eficiente en comparación con la MP.

Mosig y Kleinebudde (68) utilizaron diferentes cantidades de estearato de magnesio para estudiar la lubricación proporcional a la superficie en varios materiales. Para comprimidos de celulosa microcristalina con tamaños de partículas entre 90-250 y 355-500 μm , la lubricación no se afectó por el área de superficie externa específica del excipiente; más bien, dependió de la cantidad de estearato de magnesio, su incorporación sobre el diluyente y el comportamiento de deformación. Sin embargo, esos autores no estudiaron el efecto del tamaño de partícula del lubricante. En nuestro trabajo, las NPs de estearato de magnesio mejoraron el proceso de lubricación debido a una mejor incorporación sobre el diluyente. Una cantidad igual al 2% (p/p) de la dispersión de NPs mostró la misma eficacia de lubricación que el 4% (p/p) de la MP.

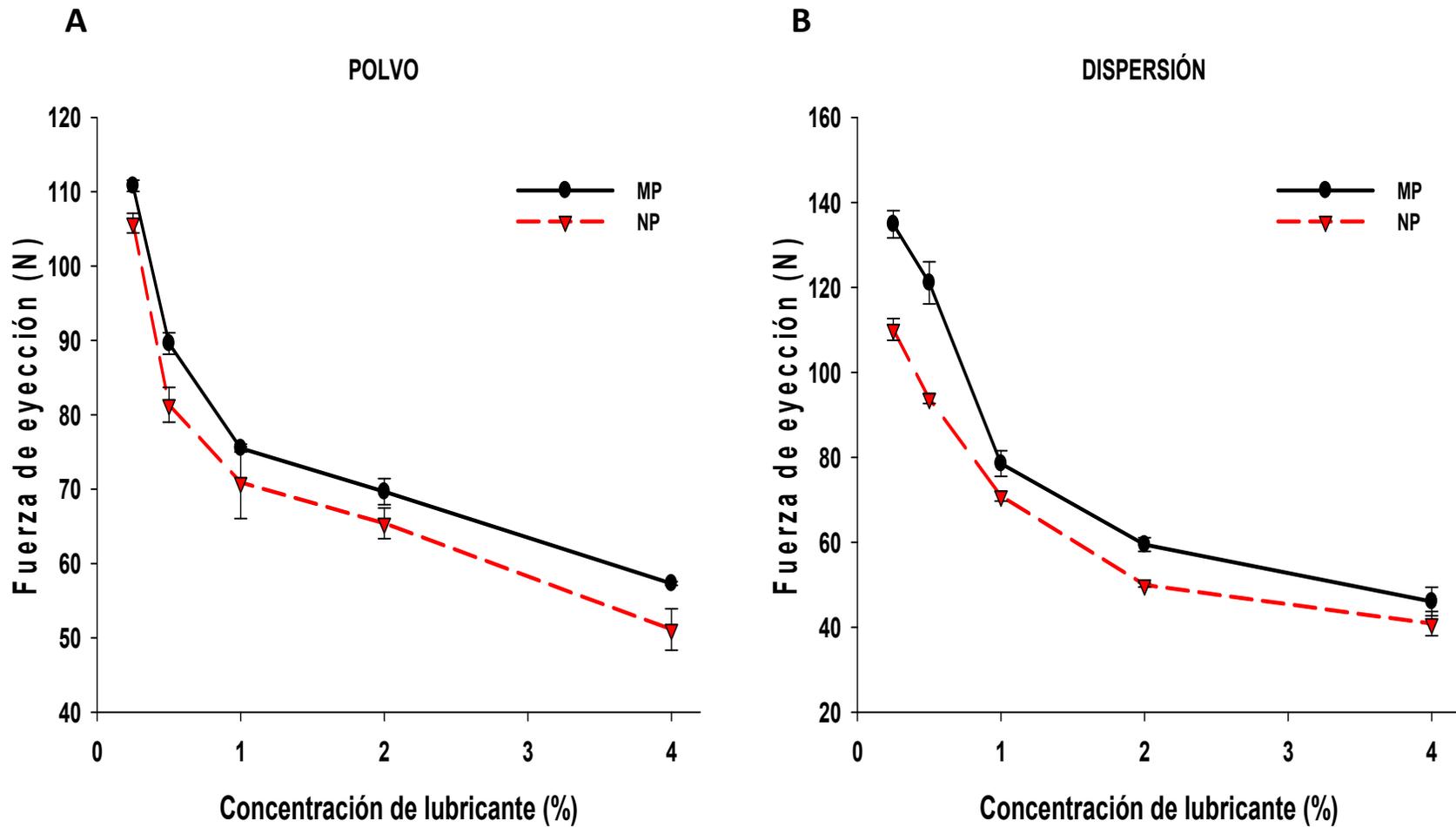


Figura 36. Efecto de la concentración de lubricante sobre la fuerza de eyección para comprimidos de celulosa microcristalina con estearato de magnesio. **A)** Aplicación del lubricante como polvo liofilizado; **B)** Aplicación del lubricante en dispersión.

8.4.3.2 Efecto lubricante

El porcentaje de reducción de la fuerza de fricción (FF) con respecto a comprimidos sin lubricar se calculó para obtener el efecto lubricante, el cual se muestra en la Figura 37. La reducción en la FF del estearato de magnesio presenta valores por arriba del 20% a partir de 0.25% de lubricante. Para este material es tan eficiente la formación de la película que a altas concentraciones de lubricante se reduce más del 50% la FF, tanto para la MP y las NPs. La incorporación de NPs de estearato de magnesio en dispersión, presentó un efecto más notable en concentraciones por debajo del 0.5% en comparación con la MP, las partículas se absorben más eficientemente logrando una formación de película mejor y requiriendo menos fuerza para romper los enlaces pared metálica-comprimido durante el proceso de expulsión de este de la matriz. La prueba de t-student para la comparación de NP vs MP resultó ser estadísticamente significativa con $\alpha=0.05$ para concentraciones $<0.5\%$ como polvo liofilizado y en el intervalo de concentraciones estudiadas como dispersión (Anexo 3). Dados estos resultados, el estearato de magnesio sigue siendo el lubricante por elección debido a su eficiente reducción en la FF.

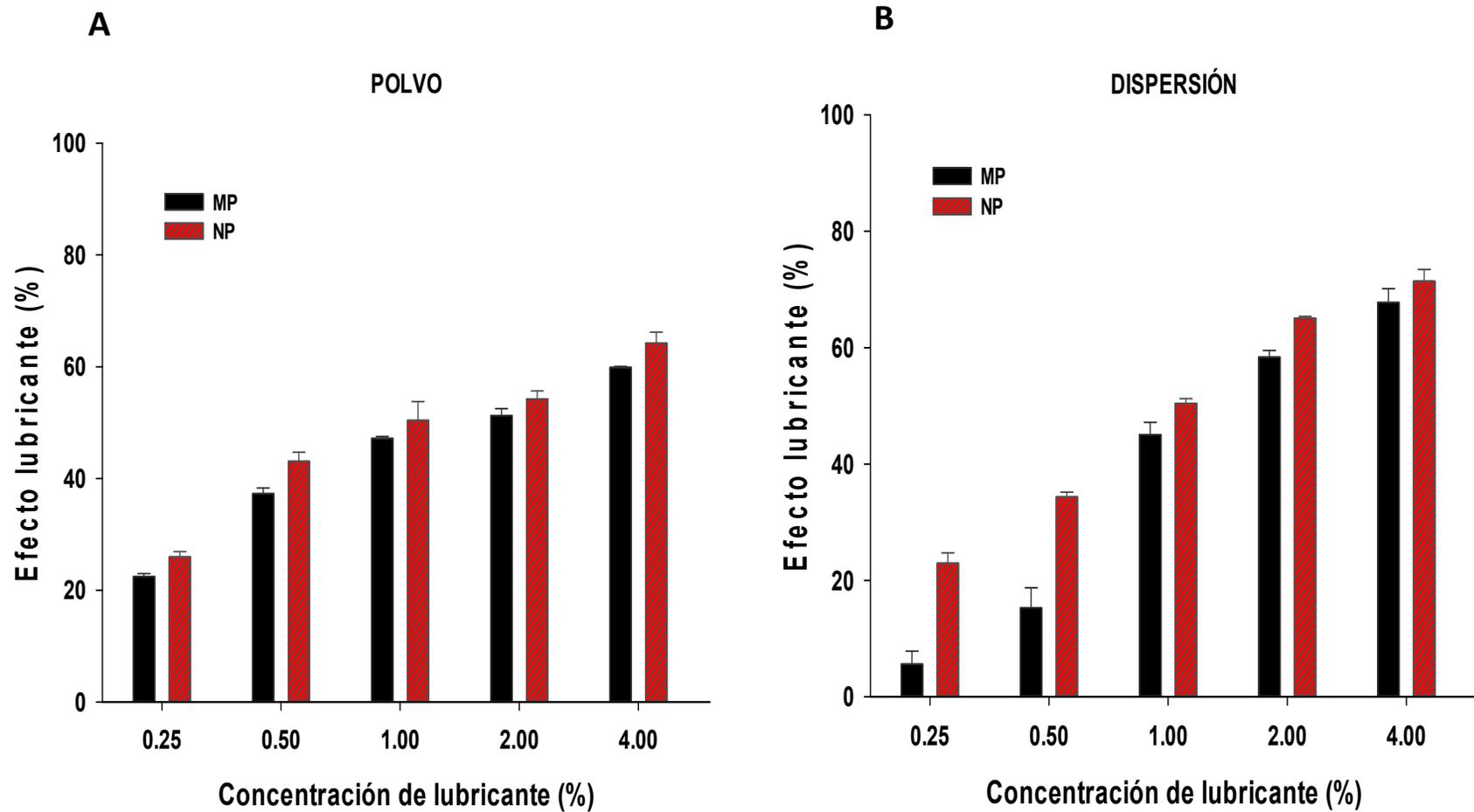


Figura 37. Porcentaje de reducción en la fuerza de eyección para comprimidos de celulosa microcristalina con estearato de magnesio. **A)** Aplicación del lubricante como polvo liofilizado; **B)** Aplicación del lubricante en dispersión.

8.4.4 Evaluación de la sensibilidad al lubricante (ISL)

8.4.4.1 *Índices de sensibilidad al lubricante (ISL) en función de la concentración de lubricante*

Se han calculado los coeficientes de sensibilidad al lubricante (ISL) en la resistencia a la ruptura para comprimidos de celulosa microcristalina, los datos se resumen en la Figura 38. En general, se observó que el efecto lubricante fue dependiente de la concentración, cuanto mayor fue la cantidad de lubricante en la formulación el ISL se incrementó también, haciéndose más sensible.

Como polvo liofilizado, el estearato de magnesio presentó menor sensibilidad al aplicarse en forma nanométrica en comparación con su MP para todas las concentraciones estudiadas. Esta diferencia es atribuida al mecanismo de formación de la película lubricante, en forma nanométrica el estearato se incorpora mejor en las cavidades del diluyente haciendo menos continua la película y por tanto menos sensible a este material. Algunos autores afirman que la alta sensibilidad al lubricante de la celulosa microcristalina y otros excipientes que presentan deformación plástica durante la compresión depende de la formación de la película de estearato de magnesio sobre las partículas de sustrato durante el mezclado (142,143), bajo esta premisa la formación de la película con NPs se lleva a cabo después de la incorporación de las mismas en las cavidades de la CMC. Las partículas de CMC son sensibles al estearato de magnesio, ya que la adición de lubricante disminuye la interacción partícula-partícula haciendo los enlaces cohesivos débiles como lo ha reportado Di Martino (144), con la adición de NPs esta interacción se ve menos afectada.

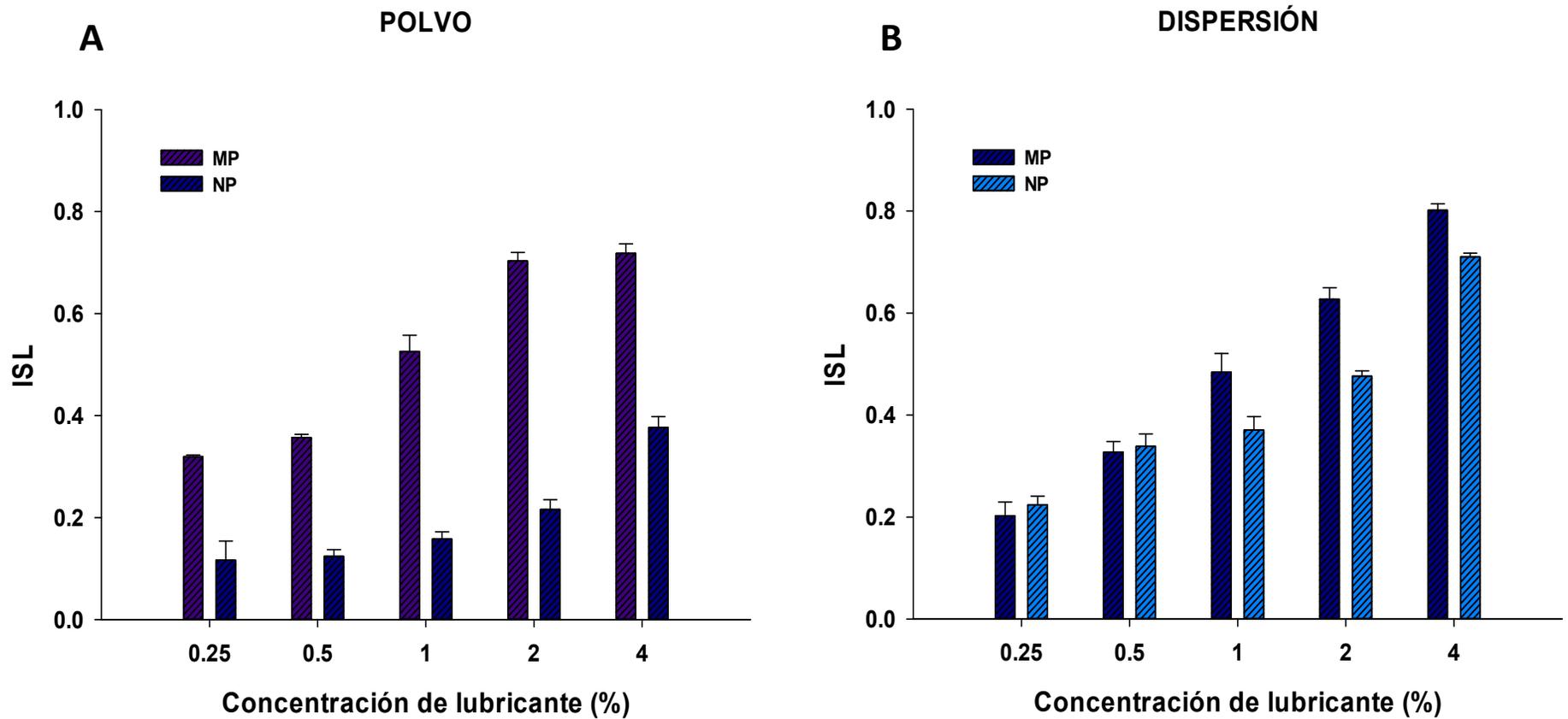


Figura 38. Índices de sensibilidad al lubricante (ISL) en la resistencia a la ruptura de comprimidos de celulosa microcristalina con estearato de magnesio. **A)** Aplicación del lubricante como polvo liofilizado; **B)** Aplicación del lubricante en dispersión.

8.4.4.2 *Índices de sensibilidad al lubricante (ISL) en función de la fuerza de compresión*

La Figura 39 exhibe los ISL en función de la fuerza de compresión de estearato de magnesio. Se aprecia que los comprimidos elaborados con NPs fueron los menos sensibles en comparación con su MP. Prácticamente, no existió un efecto de la presión de compactación a concentraciones por arriba de 1%, lo cual hace pensar que después de una cierta presión, no se incrementa la deformación de las partículas. Se ha propuesto que la sensibilidad al lubricante del material es una función compleja de la superficie de los materiales y el mecanismo de consolidación combinado con la distribución y cantidad del lubricante (111). Con el mismo contenido de estearato de magnesio las superficies de partículas de polvo más fino podrían no ser cubiertas con lubricante tan extensamente y por lo tanto las uniones interpartícula no están influenciadas en la misma medida. Adicionalmente, el efecto de sobrelubricación aumenta al incrementar la presión de compactación (140), dicho efecto no se observó con el empleo de NPs, cuyos ISL disminuyeron al aumentar la fuerza de compresión, lo que indicó que efectivamente el mecanismo de consolidación mejora con mayor fuerza de compresión y el uso de NPs.

Durante el proceso de compactación, las partículas primarias libres de lubricante, contenidas en la mezcla de polvos, son liberadas, manteniendo su capacidad de formación de enlaces, lo que origina que la CMC sea menos sensible a NPs de estearato de magnesio que la MP. La menor sensibilidad del lubricante en la CMC, se puede explicar considerando que estas partículas, presentan cavidades y asperezas superficiales sobre las cuales se forma una matriz discontinua por efecto del tamaño de partícula.

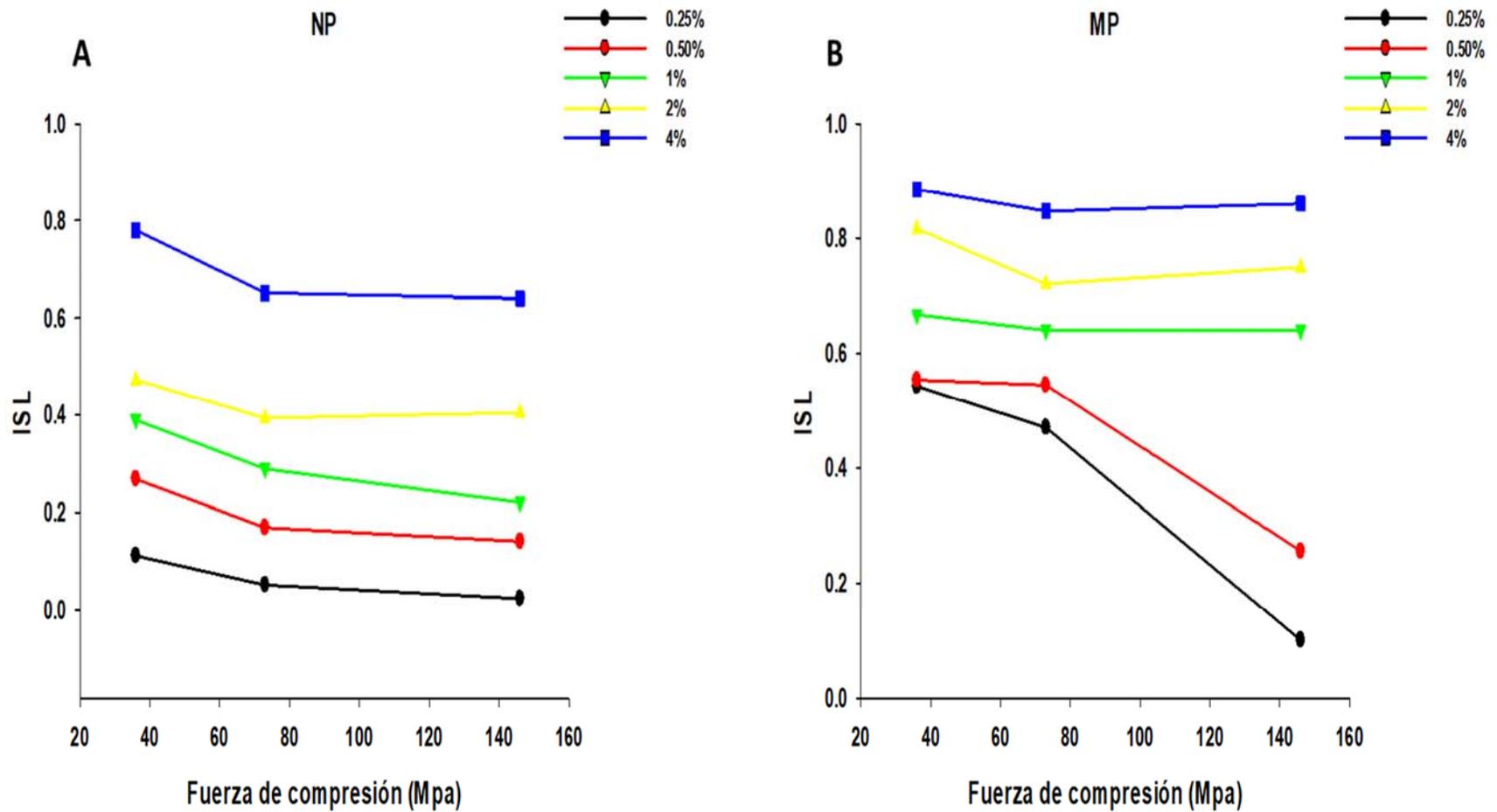


Figura 39. Coeficientes de sensibilidad al lubricante en función de la fuerza de compresión para estearato de magnesio. A) NLS; B) MP.

8.4.5 Relación fuerza de eyección y resistencia a la ruptura

Para mantener la calidad de los comprimidos, es deseable que el efecto negativo del lubricante sobre la resistencia a la ruptura, sea menos drástico que su efecto sobre la fricción. Para cuantificar el comportamiento del lubricante sobre estos dos parámetros, se calculó la relación entre la fuerza de eyección y la resistencia a la fractura (FE/RF) en las muestras lubricadas, y se comparó con la obtenida en los comprimidos no lubricados (117). Los valores de FE/RF para estearato de magnesio corresponden a la Figura 40, puede verse que el valor de FE/RF aumentó cuando se lubrica la CMC con la MP, indicando que el lubricante produjo un cambio más drástico en la resistencia a la ruptura que en la fuerza de eyección del comprimido, comprobado por los altos valores en el ISL.

Para el caso de NLS de estearato de magnesio se nota una diferencia significativa para ambos métodos de aplicación comparado con la muestra sin lubricar, la disminución del valor de FE/RF corresponde al cambio drástico en la fuerza de eyección que se presenta al agregar el lubricante y afecta menos la resistencia a la ruptura, donde el efecto lubricante se favoreció con el tamaño de partícula. Por lo tanto, las NPs de estearato de magnesio parecen conservar las propiedades de calidad de los comprimidos sin perder su capacidad lubricante, especialmente para materiales con deformación plástica como la CMC.

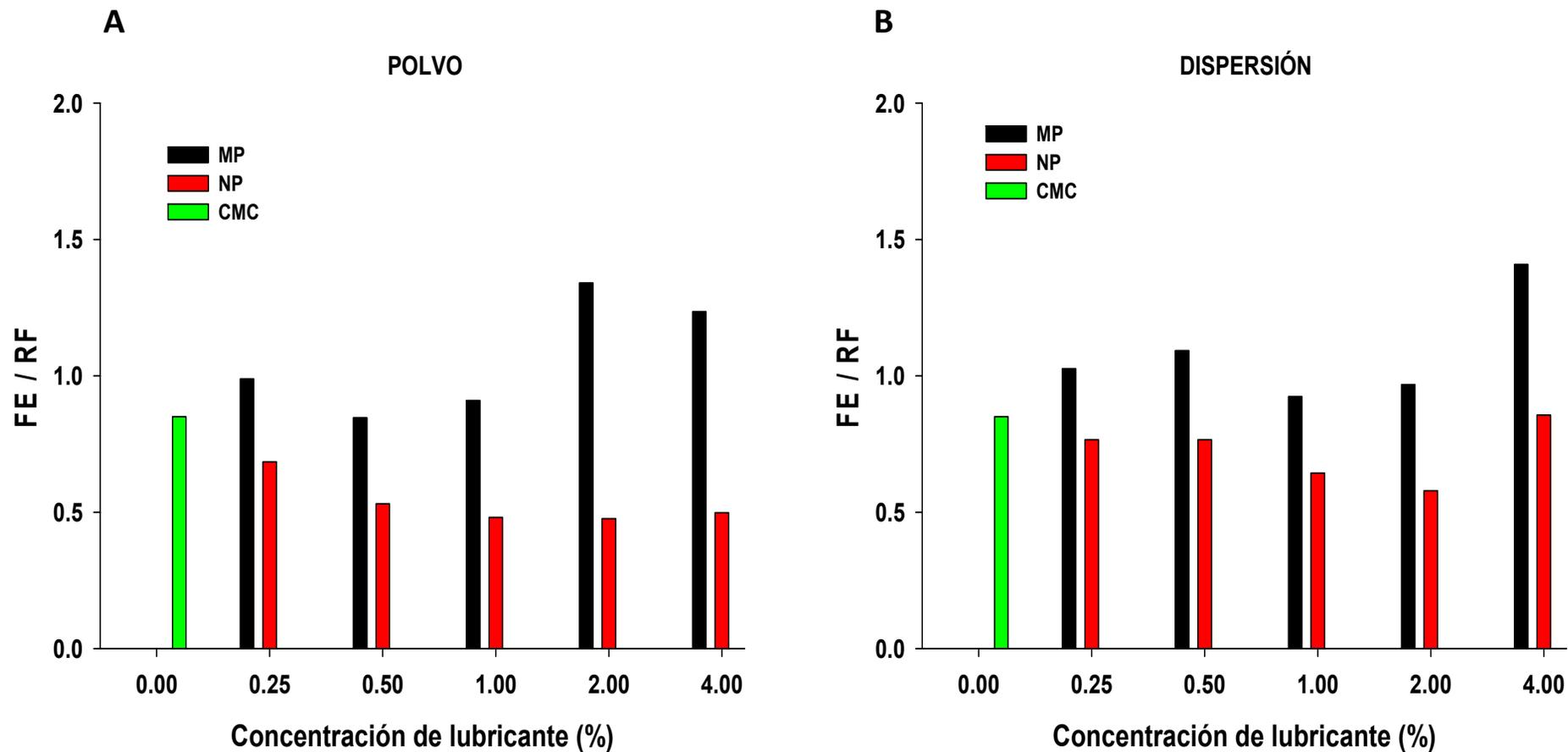


Figura 40. Relación entre fuerza de eyección y resistencia a la fractura (FE/RF) para comprimidos de celulosa microcristalina con estearato de magnesio. **A)** Aplicación del lubricante como polvo liofilizado; **B)** Aplicación del lubricante en dispersión.

8.4.6 Morfología de mezclas de CMC con NLS de estearato de magnesio

Las imágenes de MEB para la mezcla de CMC con NLS estearato de magnesio sirvieron para estudiar el método de incorporación de NPs en la formulación (Figura 41). Como polvo liofilizado se dio la adhesión de partículas pequeñas de estearato de magnesio sobre la superficie rugosa de la CMC a 0.25% de lubricante (Figura 41A y 41B). Al agregar la dispersión de NPs por atomización sobre las partículas del diluyente (Figura 41C y 41D), se observó una mejor acumulación de partículas pequeñas del lubricante en las cavidades de las partículas de CMC sin formar una película continua a pesar de tener más partículas de lubricante disponibles a 4%. Estas imágenes corroboran el incremento del efecto lubricante del estearato de magnesio por la reducción en el tamaño de partícula que dio como resultado una distribución mejor sobre la superficie de la CMC.

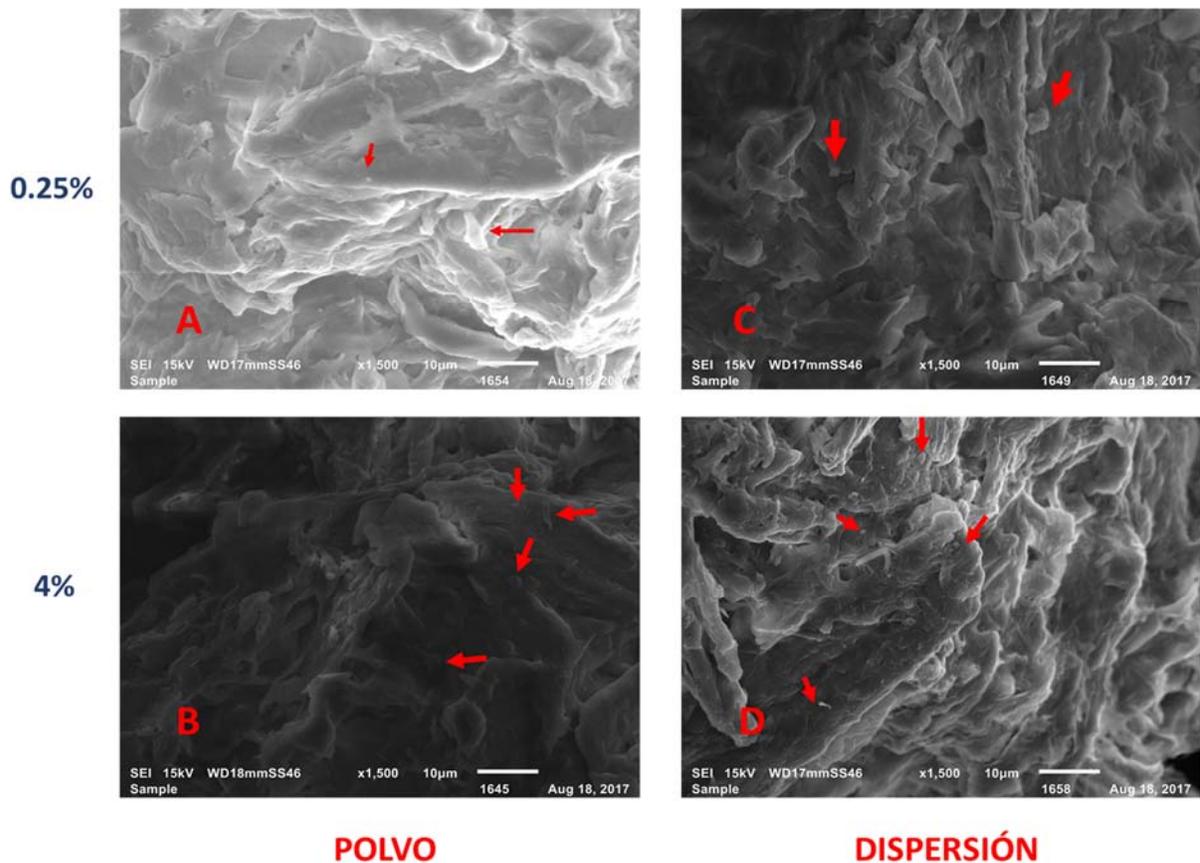


Figura 41. Micrografías MEB de las mezclas de polvo de CMC: NLS estearato de magnesio. **A)** Mezcla de CMC con 0.25% de NLS como polvo liofilizado; **B)** Mezcla de CMC con 4% de NLS como polvo liofilizado; **C)** Mezcla de CMC con 0.25% de NLS como dispersión; **D)** Mezcla de CMC con 4% de NLS como dispersión. Magnificación 1,500X.

8.5 Propiedades físicas de comprimidos de celulosa microcristalina con fármaco

8.5.1 Friabilidad

El efecto de la concentración de estearato de magnesio sobre la friabilidad de comprimidos de CMC se muestra en la Figura 42, la resistencia mecánica de comprimidos con NPs se mantuvo constante, por debajo de 0.20% y similar a la friabilidad de los comprimidos sin lubricar. No se encontró diferencia significativa para la comparación de medias de NPs vs MP (Anexo 4). Sin embargo, un ligero aumento a concentraciones mayores al 1% de MP fue observado. De acuerdo con estos resultados, parece que el lubricante tiene poca o no tiene influencia sobre la friabilidad de los comprimidos al igual que los resultados de Perrault *et al.* (96), quienes estudiaron la influencia del estearato de magnesio en comprimidos de celulosa microcristalina: lactosa (50:50) y tampoco encontraron una clara relación de friabilidad-lubricante. Los comprimidos fabricados presentaron friabilidades aceptables, de acuerdo con la especificación farmacopeica de no más del 1% de pérdida de peso (120).

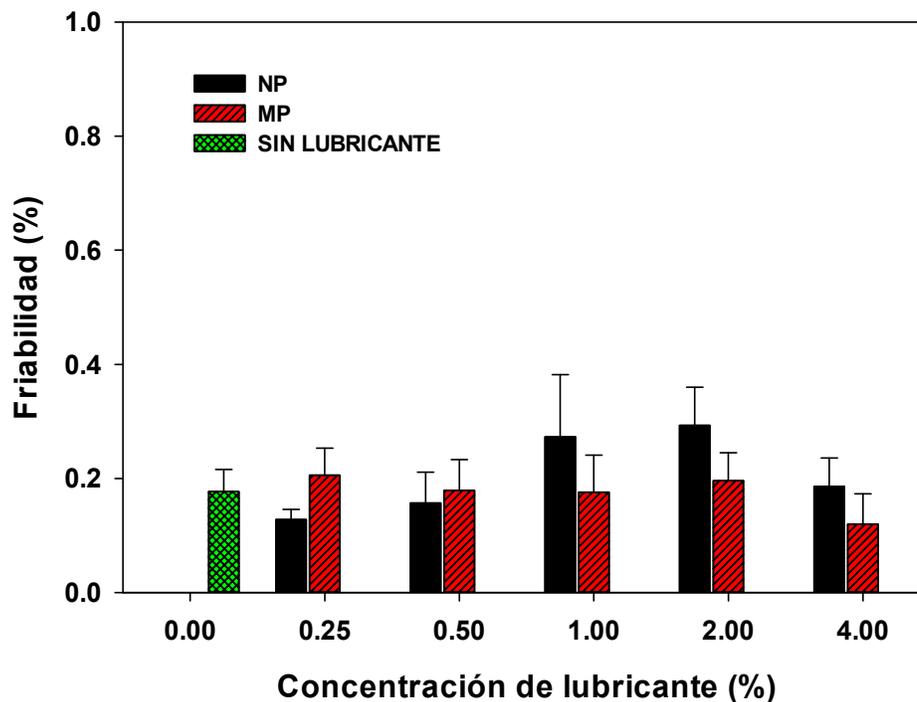


Figura 42. Prueba de friabilidad para comprimidos de CMC con estearato de magnesio a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4%.

8.5.2 Desintegración

La Figura 43 presenta la relación entre la concentración de lubricante y el tiempo de desintegración de los comprimidos de CMC. La prueba para la comparación de medias de NP vs MP en el tiempo de desintegración mostró diferencia significativa a concentraciones >1% (Anexo 4). Puede verse que las NPs de estearato de magnesio, no mostraron un retraso en el tiempo de desintegración de los comprimidos como la MP. Se ha demostrado que el efecto adverso de los lubricantes se debe a su gran área superficial que, en combinación con su hidrofobicidad, dificulta la penetración del agua durante la desintegración del comprimido y la disolución del fármaco.

Al nivel de 4%, una disminución drástica en el tiempo de desintegración de NPs fue observada en comparación con la MP. Posiblemente por la segregación de partículas de estearato de magnesio en tamaño nanométrico de la formulación durante el mezclado. Adicionalmente, a esta concentración se incrementó la cantidad de partículas de lubricante disponibles para distribuirse sobre la superficie rugosa del diluyente y el fármaco. No obstante, la reducción en el tamaño de partícula permitió una cobertura más amplia de la superficie de la CMC sin formar una película continua, facilitando la penetración del agua en el comprimido (145). En un estudio realizado con una mezcla 1:1 de almidón modificado (Starch 1500) y celulosa microcristalina (Avicel pH 102), los autores encontraron que los tiempos de desintegración fueron 180, 200, 225 y 670 s al 0.5, 1, 2 y 4% de estearato de magnesio (146). Comprobando que el efecto de los lubricantes sobre excipientes que se someten a deformación plástica llevó a un mayor aumento en la desintegración del comprimido como en el caso de la MP de estearato de magnesio.

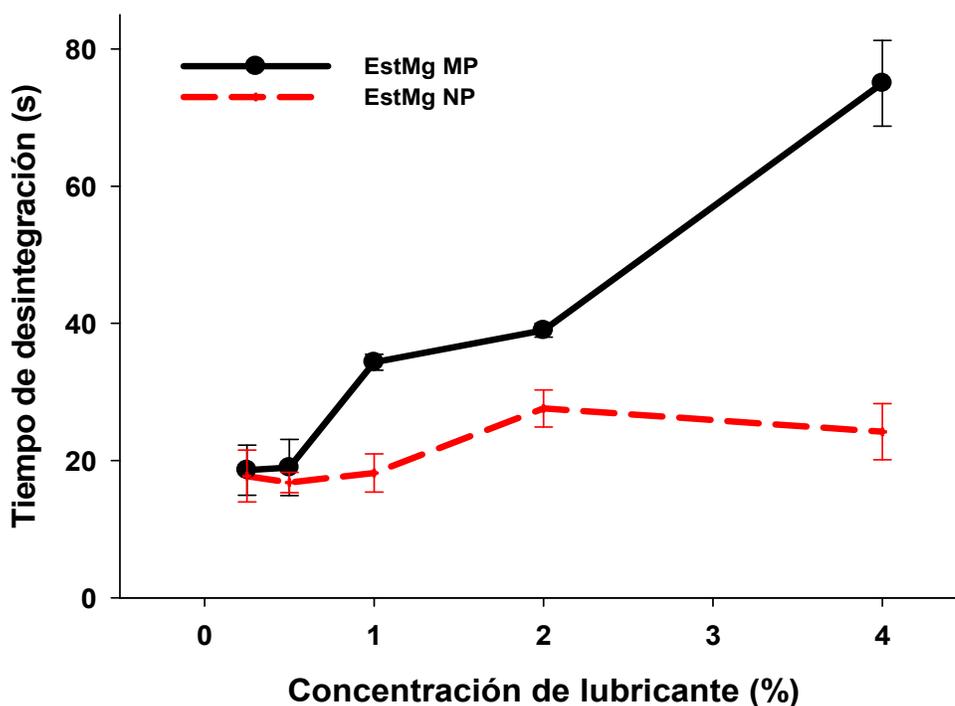


Figura 43. Comparación del tiempo de desintegración de comprimidos de celulosa microcristalina con estearato de magnesio a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4% como NPs y MP.

8.5.3 Disolución de acetaminofén en comprimidos de celulosa microcristalina

Los datos experimentales para la tasa de disolución de acetaminofén en comprimidos de CMC que contienen NPs o MP de estearato de magnesio se muestran en la Figura 44. Cuando los nanosistemas se mezclaron con la CMC en un intervalo de concentración de 0.25 a 4%, 80% del principio activo se disolvió entre 10 y 30 min. Sin embargo, cuando la concentración de MP de estearato de magnesio se incrementó, un retraso en el tiempo de disolución fue observado; en particular, cuando la concentración fue 2 o 4%, se alcanzó la disolución del 60% del fármaco a los 30 min. Por lo tanto, estos datos sugieren que a medida que aumenta la concentración de estearato de magnesio se retarda la disolución de acetaminofén de los comprimidos como se ha reportado en la literatura (10,49), debido a la formación de una película hidrófoba sobre las superficies del diluyente que dificulta la penetración de agua.

Por otro lado, cuando las NPs de lubricante fueron añadidas a una concentración de 0.25, 0.5, 1, 2 o 4%, los tiempos de disolución del 80% de acetaminofén fueron 20, 10, 25, 30 y 10 minutos respectivamente, sugiriendo fuertemente que la tasa de disolución no cambio cuando la concentración de NPs se incrementó. Además, las NLS mostraron perfiles similares a los de comprimidos sin lubricar, incluso una tasa mayor de disolución a 4% de lubricante. El factor de similitud (f_2) para la comparación de los perfiles de disolución de NP y MP indicó que existe diferencia entre las formulaciones comparadas, ya que el valor de f_2 no se encuentra entre 50 y 100, 36.3 y 25.1 para 2 y 4% de lubricante respectivamente (Anexo 5).

Según varios reportes, la formación de una película hidrofóbica de estearato de magnesio sobre la superficie de las partículas de los materiales que forman el comprimido puede reducir la humectabilidad de la superficie (147) debido a la proporción de las cadenas de ácidos grasos en la estructura química del estearato de magnesio [C16, C18 (>90 %)] (134). Esto posteriormente reduce no solo la penetración de agua en un gránulo o comprimido sino también, el contacto entre el fármaco y el disolvente (148), lo que resulta en una disminución en la superficie que contacta directamente con el disolvente y disminuye la velocidad de disolución del fármaco. En este estudio, no se observó reducción en la tasa de disolución de los comprimidos con NPs, que se propone como resultado de la formación de una capa extremadamente delgada y discontinua de estearato de magnesio sobre las superficies de las partículas de CMC, favoreciendo la penetración de agua y el contacto entre fármaco y el disolvente. Qu *et al.* (149) aplicaron el método de mecanofusión para recubrir en seco ibuprofeno con estearato de magnesio, no se observó una reducción en la velocidad de disolución de los comprimidos, que se propone como resultado de la capa extremadamente delgada de estearato de magnesio formada sobre las superficies de las partículas, al igual que las NPs aplicadas.

Uchimoto *et al.* (15), comprobaron el efecto negativo del estearato de magnesio sobre la disolución de acetaminofén en comprimidos de lactosa monohidrato y celulosa microcristalina. Cuando el lubricante se mezcló a una concentración del 0.1%, el 80% de acetaminofén se disolvió después de 18 minutos. Sin embargo, a medida que la concentración se incrementó, se dio un retraso en el tiempo disolución; en particular, cuando la concentración de estearato fue de 2% o 3%, los tiempos de disolución del 80% del principio activo fueron 80 y 140 min, respectivamente. Por lo tanto, los

datos sugieren que a medida que aumenta la concentración de estearato de magnesio, se retardó la disolución de acetaminofén como en el caso de la MP de nuestro estudio.

Al igual que Sanghvi *et al.* (150), el acetaminofén fue elegido como fármaco modelo debido a su pobre cohesividad y poca fluidez, lo que hace que sea un fármaco difícil de comprimir. Un fármaco poco compresible, podría actuar como una barrera física sobre las superficies del diluyente susceptible a la cobertura del lubricante y dificultando su contacto con el medio de disolución. Esta interacción lubricante-fármaco, adicionalmente retardó el tiempo de disolución.

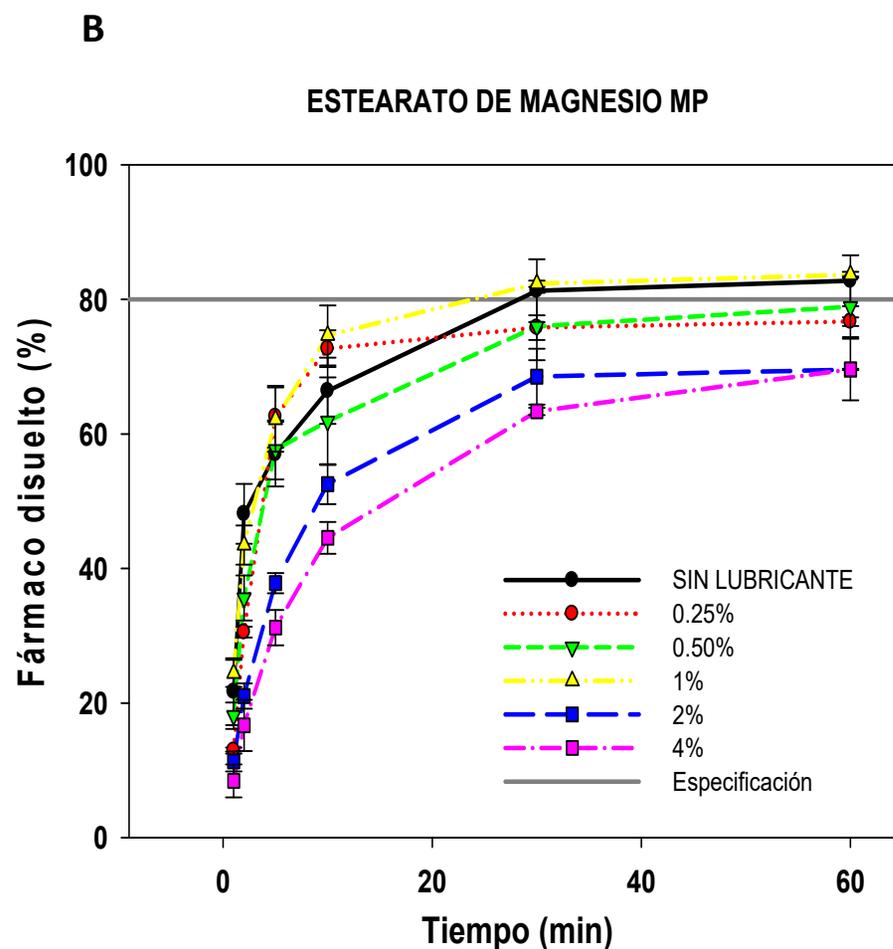
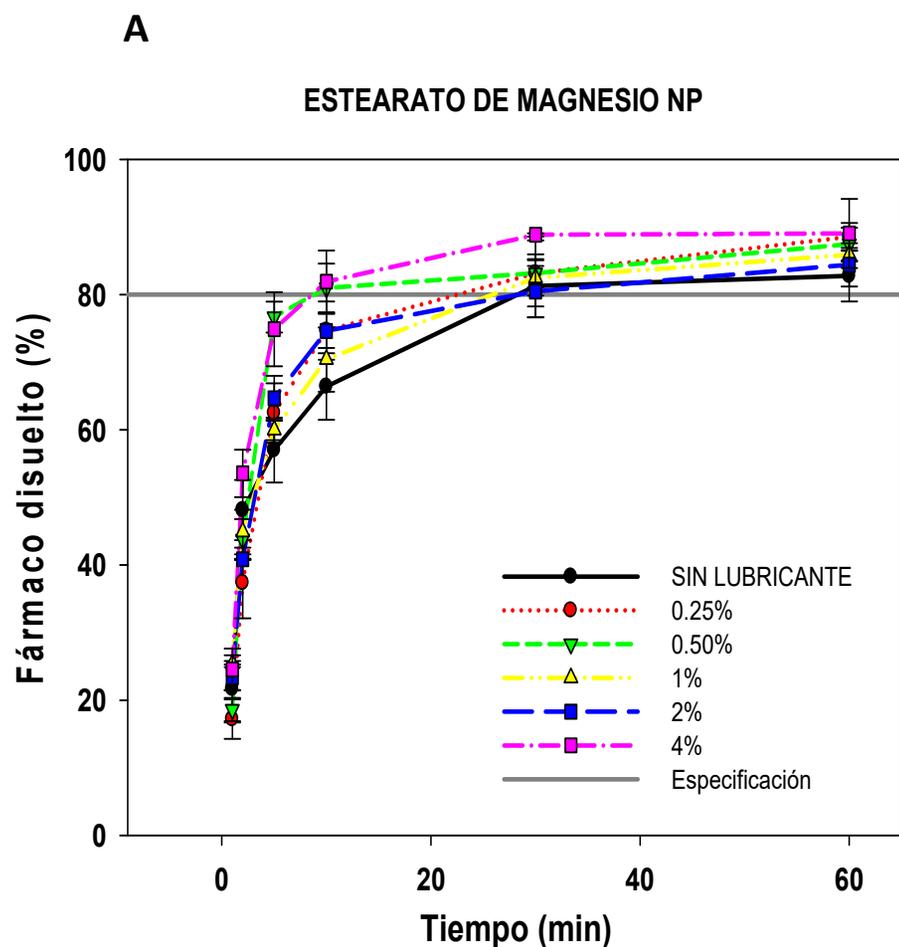


Figura 44. Efecto de estearato de magnesio a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4% en la disolución de comprimidos de acetaminofén (100 mg). **A)** NLS; **B)** MP.

8.6 Estudios de interacción fármaco-lubricante

Se ha demostrado que el estearato de magnesio es incompatible con un número importante de medicamentos, como glibenclamida o aspirina (151). De ahí la necesidad de estudiar su compatibilidad con el acetaminofén. En un estudio de compatibilidad, las curvas DSC de los componentes puros se comparan con las curvas obtenidas a partir de mezclas físicas 1:1, como se presenta en la Figura 45. Se supone que las propiedades térmicas (punto de fusión, cambio de entalpía, etc.) de las mezclas son la suma de los componentes individuales si los componentes son compatibles entre sí. Una ausencia, un cambio significativo en la fusión de los componentes o la aparición de un nuevo pico exo/endotérmico y/o la variación en las entalpías de reacción en la mezcla física indican incompatibilidad. Sin embargo, se esperan cambios leves en la forma del pico, la altura y el ancho debido a posibles diferencias en la geometría de la mezcla (152).

En los termogramas de los componentes puros se registraron picos característicos a 169-170.5 °C que corresponden al punto de fusión del acetaminofén; a 109 °C para la celulosa microcristalina que puede deberse al agua adsorbida en la muestra y agua externa unida por tensión superficial (153); un pico atribuible a la fusión del estearato de magnesio a 120.6 °C. La mezcla física (1:1) de acetaminofén con lubricante en MP presentó los picos de fusión individuales de cada componente, con un escaso desplazamiento de 120.6 a 123.7 °C y de 170.5 a 169.2 °C, para estearato de magnesio y acetaminofén respectivamente. A pesar del desplazamiento de los picos, los endotermas indicaron la compatibilidad del lubricante con el fármaco.

El proceso de deshidratación del estearato de magnesio ocurre en varios pasos a más de 70 °C, como en nuestro estudio. Además, presenta un pico de fusión a 110–120 °C, que a veces aparece a temperaturas más bajas o incluso superpone los eventos de deshidratación como consecuencia de que el producto sea una mezcla de palmitato y estearato (154). En varios estudios se ha analizado el comportamiento térmico de los polimorfos del estearato de magnesio, la muestra anhidra exhibe dos transiciones, una a 72 °C que parece estar asociada con pérdida de agua no unida; y la segunda transición en 119 °C se asoció con la fusión de las muestras. En la forma monohidrato, la primera transición indica la pérdida de agua ligada a 105 °C; y la segunda a 125 °C indica la fusión. Mientras que, el dihidrato indica la pérdida de agua ligada a 89 °C y fusión a 120 °C (76,79). El resultado obtenido para las NPs del presente estudio concuerda con la forma dihidrato. El termograma de NLS

muestra un pico endotérmico máximo a 112.1 °C donde tuvo lugar el proceso de fusión y otro a 85.2 °C que se debe a la pérdida de agua en la muestra. De acuerdo con Delaney *et al.* (134) tanto el trihidrato como el dihidrato del estearato de magnesio tienen una transición secundaria alrededor de 120 °C, lo que posiblemente indica que hay una conversión a la forma de anhidrato. La forma de monohidrato desordenada y la forma de anhidrato tienen la transición más baja, que ocurre alrededor de 55-70 °C. Estas transiciones inferiores concuerdan con que la estructura desordenada de los ácidos grasos no retiene el agua tan efectivamente como las formas cristalinas ordenadas. De los termogramas se desprende que el estearato de magnesio presenta dos moléculas de hidratación del agua.

En la mezcla física con NLS de estearato de magnesio el pico endotérmico correspondiente a la fusión del fármaco perdió un poco de intensidad, al igual que el endoterma del lípido con un desplazamiento de 112.1 a 103.5 °C y de 170.5 a 168.9 °C, para estearato de magnesio y acetaminofén respectivamente. Estas transiciones sugieren que las moléculas del fármaco son compatibles con las NLS de lubricante.

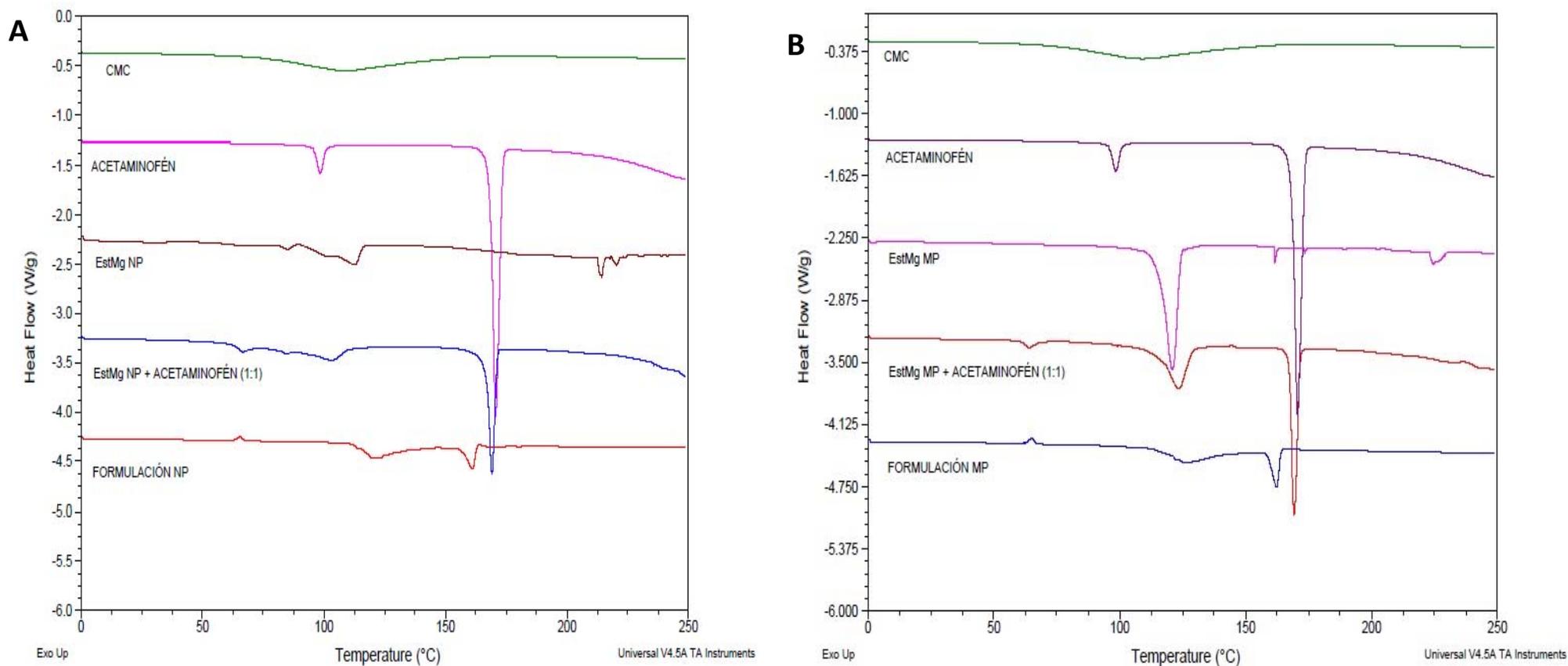


Figura 45. Estudio de interacción fármaco-lubricante obtenido por calorimetría diferencial de barrido (DSC) para estearato de magnesio. **A)** NLS; **B)** MP. Termogramas de celulosa microcristalina (CMC); acetaminofén; mezcla física (1:1) de NLS o MP de estearato de magnesio y acetaminofén; mezcla de polvos empleada para comprimir (Formulación NP en **A** y Formulación MP en **B**).

9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE NLS DE COMPRITOL®ATO 888 (BEHENATO DE GLICERILO)

9.1 Optimización del método dispersión en caliente

Las NLS de Compritol®ATO 888 se prepararon de manera eficiente mediante el método de dispersión en caliente. Para la optimización se fabricaron diferentes lotes para evaluar la influencia de la concentración de poloxámero 188 (P-188) como estabilizante. Los resultados se muestran en la Figura 46. Se observó una marcada reducción en el tamaño de partícula y el IP del 1% al 2.5% (p/v) de estabilizante, utilizando homogeneización de alto corte a 11,000 rpm durante 3 ciclos. En estudios previos, un incremento de la viscosidad en la fase externa limitó la velocidad de difusión del lípido por exceso de estabilizante (>2.5%). Estos resultados son consistentes con los reportados por Noriega-Peláez *et al.* (20) para NLS de Compritol®ATO 888, Geleol®, Gelucire®44/14 y ácido esteárico preparadas por el método de emulsificación desplazamiento de solvente. Con el uso de 0.5% (p/v) de poloxámero 127 (P-127), se obtienen tamaños de partículas superiores a 1 µm; los tamaños nanométricos los obtuvieron a partir del 2.5% de P-127. Estos autores observaron que el tamaño de las NPs aumentó o se mantuvo constante con el aumento en la concentración del estabilizante por un aumento en la viscosidad de la fase continua y el exceso de estabilizante no jugó un papel significativo en la reducción del tamaño de partícula. En nuestro estudio, una concentración de 2.5% de P-188 (p/v) fue la óptima para una concentración de 8% (p/v) de behenato de glicerilo.

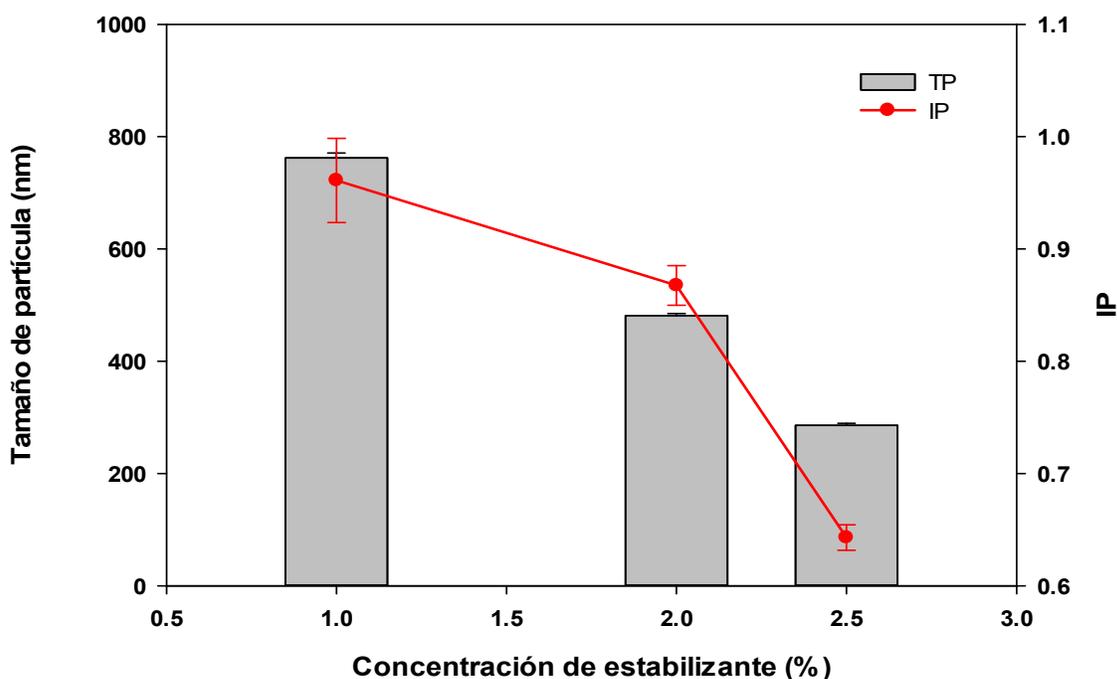


Figura 46. Efecto de la cantidad de estabilizante sobre el tamaño de partícula y el IP para la elaboración de NLS de behenato de glicerilo.

9.2 Caracterización de NLS de Compritol® ATO 888 (behenato de glicerilo)

La caracterización del nanosistema de behenato de glicerilo se muestra en la Tabla 10. El tamaño promedio de NPs de behenato de glicerilo fue de 303 ± 4 nm con una distribución de tamaño de partícula homogénea ($IP = 0.55 \pm 0.05$). Una marcada reducción en el tamaño comparada con la MP fue observada, siendo eficiente el método de obtención de NPs. En otro estudio, se prepararon NLS de Compritol® ATO 888 al 4% por evaporación *spray flash* con tamaños de 327 nm y un $IP = 0.42$ (155), siendo nuestros resultados similares con el método de dispersión en caliente y logrando transformar hasta 8% del lípido.

El potencial zeta es un parámetro de la carga superficial de la partícula que se asocia con la estabilidad de una dispersión coloidal, los valores absolutos de 30 mV pueden predecir la agregación de los coloides de acuerdo con Kharia *et al.* (156). Aunque el valor de potencial zeta para NLS de Compritol® ATO 888 fue bajo (-11.37 mV), la estabilidad física de las NPs se conservó debido al

agente estabilizante. De acuerdo con Jail *et al.* (157), los copolímeros de bloque, como el P-188, tienen bloques de anclaje parcialmente solubles, pero fuertemente adsorbidos y porciones hidrofílicas que se adhieren a las porciones hidrófobas. El P-188 imparte estabilización estérica porque se supone que los bloques solubles e hinchables forman una capa similar a un pincel que se extiende hacia la solución, mientras que la porción insoluble forma una masa fundida en la superficie. A concentraciones altas de P-188, la interacción hidrófoba entre las moléculas del estabilizante se vuelve más fuerte, lo que lleva a la auto asociación del estabilizante, produciendo una mayor adsorción en la superficie de las NPs que conduce a la formación de múltiples capas. NLS conteniendo aceite esencial de *Artemisia arborescens* y Compritol®ATO 888 como lípido sólido y estabilizante, P-188 mostraron un valor inicial de potencial zeta de -15.6 mV con un tamaño de 294 nm (158), resultados similares al nanosistema desarrollado en este proyecto.

El área superficial específica de las NPs, obtenida por isotermas de adsorción de N₂ y calculada con el método de BET, fue de 4.2 m²/g mayor en comparación con la calculada para la MP (0.68 m²/g) producto de la notable reducción en el tamaño de partícula. La caracterización de la MP coincide con el tamaño (5-50 μm) reportado por Shah *et al.* (159) y con el valor de área específica de 0.23 m²/g, encontrado por Uğurlu *et al.* (160).

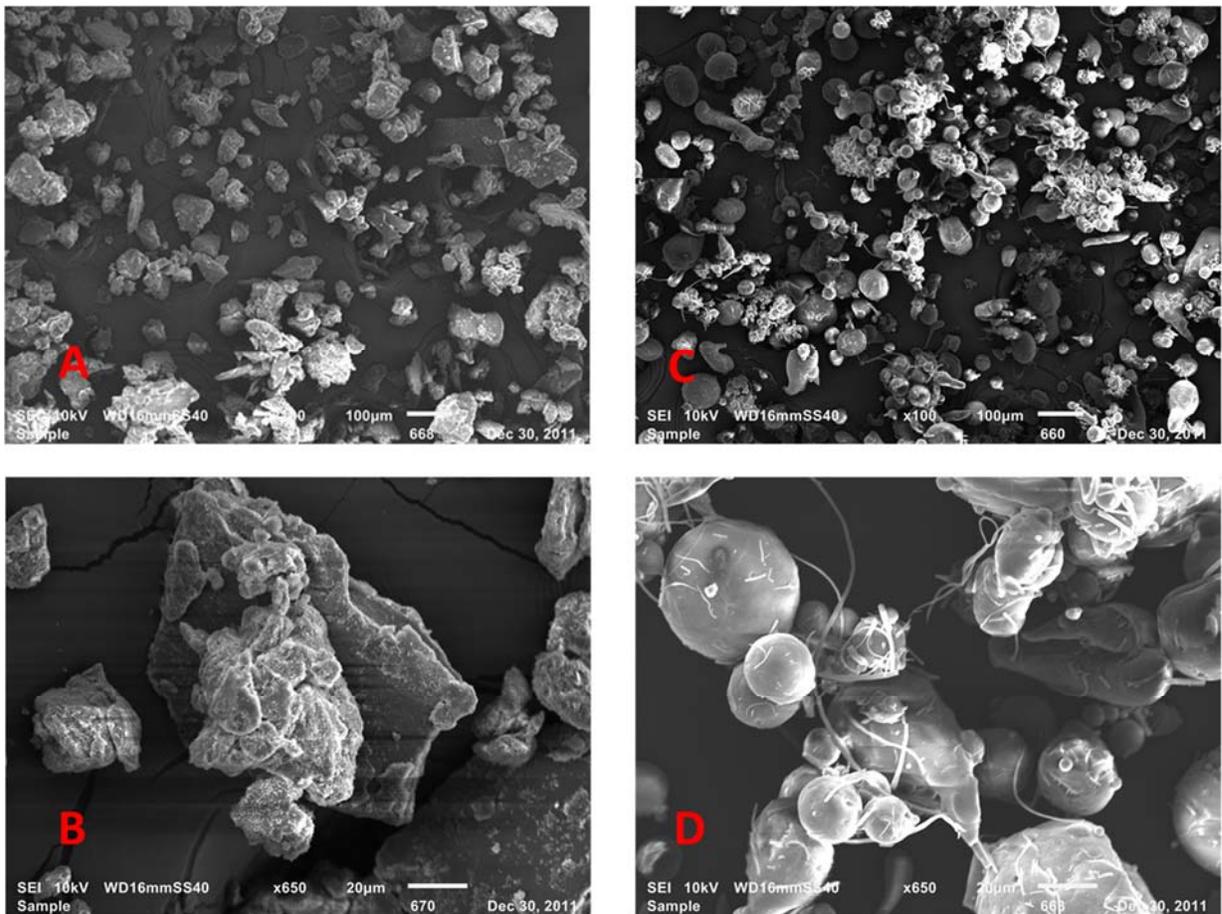
En cuanto a la densidad verdadera calculada mediante el picnómetro de helio, no se observó diferencia significativa, el volumen que ocupan las NPs comparado con la MP es similar.

Tabla 10. Caracterización de NLS de Compritol®ATO 888 (behenato de glicerilo) como lubricante farmacéutico.

Parámetro	Tipo de material	
	Materia prima (MP)	Nanopartículas (NP)
Tamaño de partícula	42.3 ± 0.10 μm	303 ± 4 nm
IP	---	0.55 ± 0.05
Potencial zeta (mV)	---	-11.37 ± 0.32
Área superficial específica (m ² /g)	0.68	4.2
Densidad verdadera (g/cm ³)	1.0539 ± 0.0002	1.0902 ± 0.0014

9.2.1 Morfología

Las micrografías MEB para la comparación de NLS y MP de behenato de glicerilo se exhiben en la Figura 47. La NLS de behenato de glicerilo secadas por liofilización (Figura A y B) revelaron formas irregulares, un acercamiento demuestra que las NPs tendieron a aglomerarse provocando el crecimiento de tamaño por efecto de la liofilización, con el recubrimiento de pequeños cristales que corresponden a la adhesión del estabilizante. En contraste con la MP (Figura C y D) que mostró formas esféricas con tamaño aproximado de 50 μm , forma consistente con estudios reportados (161).



NLS Behenato de glicerilo

MP Behenato de glicerilo

Figura 47. Micrografías MEB de behenato de glicerilo. **A) y B)** Polvo liofilizado de la dispersión de NLS magnificación 100X y 650X; **C) y D)** MP de referencia magnificación 100X y 650X.

9.3 Propiedades físicas de los polvos

9.3.1 Densidad aparente y compactada

Los resultados de densidad aparente y compactada de las mezclas de CMC con behenato de glicerilo se presentan en la Tabla 11. El empleo de Compritol®ATO 888 disminuyó ligeramente los valores de densidad aparente en comparación con el polvo sin lubricar, indicando que el añadir el lubricante da un mejor rearrreglo de partículas; no se observó diferencia estadísticamente significativa entre MP y NPs. En cuanto a la densidad compactada, parece disminuir al agregar NPs de behenato de glicerilo con respecto al polvo sin lubricar. El llenado de las cavidades superficiales de la CMC con el lubricante aumentó el peso de cada partícula sin agregar volumen, comportamiento más notable para las NPs.

Tabla 11. Resultados de densidad aparente compactada y no compactada de Compritol®ATO 888.

Concentración de lubricante (%)	Densidad aparente (g/cm ³)		Densidad compactada (g/cm ³)	
	MP	NP	MP	NP
0	0.401 ± 0.002		0.472 ± 0.013	
0.25	0.359 ± 0.007*	0.349 ± 0.015*	0.476 ± 0.007	0.442 ± 0.004
0.50	0.350 ± 0.010*	0.348 ± 0.009*	0.456 ± 0.009	0.447 ± 0.009
1	0.350 ± 0.009*	0.350 ± 0.003*	0.464 ± 0.010	0.455 ± 0.010
2	0.370 ± 0.008	0.345 ± 0.009*	0.466 ± 0.008	0.454 ± 0.001
4	0.382 ± 0.008	0.344 ± 0.006*,**	0.472 ± 0.013	0.448 ± 0.003

*Indica diferencia significativa para la comparación con respecto al control (CMC) con un nivel de confianza del 95.0%.

**Indica diferencia significativa para la comparación de NLS vs MP con un nivel de confianza del 95.0%.

9.3.2 Índice de compresibilidad (IC), relación de Hausner (RH) y ángulo de reposo

Los resultados de las propiedades de flujo de las mezclas de CMC con behenato de glicerilo corresponden a la Tabla 12. Al comparar con el polvo sin lubricar, las mezclas de polvos presentaron propiedades de flujo que van desde flujos aceptables a buenos tanto para las NPs como para la MP. Los valores de IC y RH cambiaron de aceptables a buenos con la incorporación de NPs a concentraciones <1%. Puesto que las partículas de CMC tienen superficies inherentemente rugosas, la rugosidad de la superficie se afectó por el behenato de glicerilo adsorbido teniendo una disminución de 3% aproximadamente en los valores de IC y RH con respecto a la MP, mejorando ligeramente las propiedades de flujo. En general, los polvos presentaron buenos valores de compresibilidad que no se afectaron al incorporar el lubricante, propiedad necesaria para llevar a cabo el proceso de compresión directa. Teniendo polvos con buen flujo y buenas propiedades de compresibilidad.

No obstante, un ligero incremento en el ángulo de reposo se observó con el uso de NPs, de 24.46 a 27.19 y 23.85 a 26.52 para 0.25% y 0.50% de behenato de glicerilo. Los resultados de este estudio sugieren que el behenato de glicerilo es ineficaz como un auxiliar de flujo debido a que este material no puede alterar las fuerzas de cohesión entre partículas de celulosa incrementando el ángulo de reposo a bajas concentraciones de NPs.

Tabla 12. Resultados de IC, RH y ángulo de reposo de Compritol® ATO 888.

Concentración de lubricante (%)	IC (%) ^a		RH ^b		Ángulo de reposo (°) ^c	
	MP	NP	MP	NP	MP	NP
0	15.00 (Muy bueno)		1.18 (Muy bueno)		25.71 (Bueno)	
0.25	22.73 (Aceptable)	17.91 (Bueno)	1.29 (Aceptable)	1.22 (Bueno)	24.46 (Excelente)	27.19 (Bueno)
0.50	20.59 (Aceptable)	17.91 (Bueno)	1.26 (Aceptable)	1.22 (Bueno)	23.85 (Excelente)	26.52 (Bueno)
1	22.06 (Aceptable)	16.92 (Bueno)	1.28 (Aceptable)	1.20 (Bueno)	26.26 (Bueno)	26.77 (Bueno)
2	19.40 (Bueno)	19.40 (Bueno)	1.24 (Bueno)	1.24 (Bueno)	26.94 (Bueno)	25.64 (Bueno)
4	18.75 (Bueno)	19.40 (Bueno)	1.23 (Bueno)	1.24 (Bueno)	23.71 (Excelente)	23.44 (Excelente)

^a Para IC ≤10% indica flujo excelente, 11-15% muy bueno, 16-20% bueno, 21-25% aceptable, 26-31% pobre, 32-37% muy pobre y >38% flujo malo.

^b Para RH entre 1.00-1.11 indica flujo excelente, 1.12-1.18 muy bueno, 1.19-1.25 bueno, 1.26-1.34 aceptable, 1.35-1.45 pobre, 1.46-1.56 muy pobre y >1.60 flujo malo.

^c Un ángulo de reposo <25° indica flujo excelente, entre 26-30° bueno, 31-40° regular y >40° flujo pobre.

*Indica diferencia significativa para la comparación con respecto al control (CMC) con un nivel de confianza del 95.0%.

**Indica diferencia significativa para la comparación de NLS vs MP con un nivel de confianza del 95.0%.

9.3.3 Densidad verdadera y porosidad

La Tabla 13 presenta los resultados de densidad verdadera y porosidad de los polvos con behenato de glicerilo, la disminución de la porosidad indica que las superficies rugosas de la CMC se llenan mejor con la adición de NPs, comprobándose por los valores menores de porosidad con respecto a la MP y cuya diferencia significativa también fue observada con respecto a las partículas de CMC sin lubricar. Al aplicar los lubricantes en forma de NLS quizá se esté favoreciendo el acomodo de las partículas en estas cavidades disminuyendo la porosidad del diluyente.

Tabla 13. Resultados de densidad verdadera y porosidad de Compritol®ATO 888.

Concentración de lubricante (%)	Densidad verdadera (g/cm ³)		Porosidad (%)	
	MP	NP	MP	NP
0	1.6148 ± 0.0005		75.15 ± 0.007	
0.25	1.1863 ± 0.0005*	1.2136 ± 0.0003*,**	69.77 ± 0.013*	63.58 ± 0.008*,**
0.50	1.3655 ± 0.0003*	1.1521 ± 0.0006*,**	74.34 ± 0.006*	61.22 ± 0.019*,**
1.00	1.2401 ± 0.0015*	1.1451 ± 0.0008*,**	71.78 ± 0.034*	60.29 ± 0.028*,**
2.00	1.2991 ± 0.0005*	1.4721 ± 0.0007*,**	71.54 ± 0.011*	69.18 ± 0.015*,**
4.00	1.4678 ± 0.0013*	1.2439 ± 0.0005*,**	73.99 ± 0.023*	64.0 ± 0.013*,**

*Indica diferencia significativa para la comparación con respecto al control (CMC) con un nivel de confianza del 95.0%.

**Indica diferencia significativa para la comparación de NLS vs MP con un nivel de confianza del 95.0%.

9.3.4 Prueba de oposición al flujo

Para el caso de Compritol®ATO 888, las NPs mostraron una mejor reducción en la FF a concentraciones <0.5% en comparación con su MP (Figura 48). Una diferencia significativa se observó en comparación con el polvo sin lubricar, por lo que el behenato de glicerilo presentó ciertas propiedades deslizantes. La Figura 48, indicó que la concentración de NLS de Compritol®ATO 888 que mayormente disminuyó la FF fue 0.5%, mientras que para la materia prima fue 4%.

El tiempo de mezclado quizá no sea suficiente para que las NPs de Compritol®ATO 888 se distribuyan adecuadamente sobre las partículas de celulosa, de tal manera que no se logra una adecuada formación de la película a concentraciones por arriba de 1%, de ahí el aumento en la FF. Al agregar 4% de lubricante se vuelve a disminuir la FF, porque más partículas de Compritol®ATO 888 están disponibles para disminuir la fricción interparticular.

En el desarrollo farmacéutico, el flujo de polvo puede mejorarse a través de varios enfoques (como la granulación o la adición de auxiliares de flujo). Los resultados de este estudio sugieren que es probable que se logre una mejora significativa del flujo de polvo si el enfoque puede traer una reducción significativa a las fuerzas de cohesión entre partículas; los esfuerzos para reducir los ángulos de fricción no son tan efectivos para mejorar el flujo de polvo. De acuerdo con Leung *et al.* (162), las propiedades de flujo están fuertemente influenciadas por las fuerzas cohesivas entre partículas y no por la fricción entre ellas. La cohesión representa la tensión de cizallamiento extrapolada necesaria para mover un sólido a granel que no es idéntico a las fuerzas cohesivas que actúan entre las partículas, entonces las NPs están disminuyendo la cohesión de la CMC más que la FF.

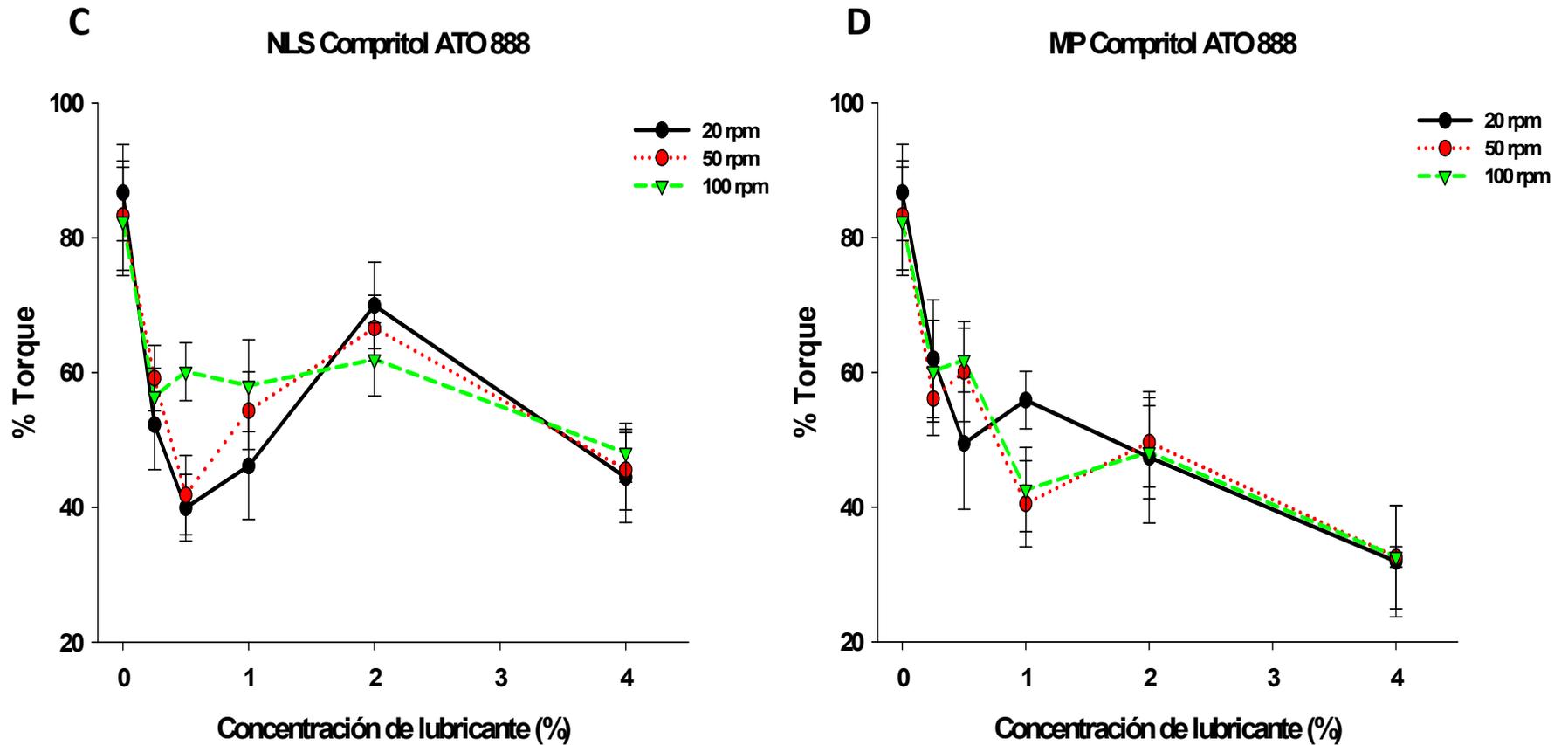


Figura 48. Efecto de la concentración de lubricante sobre la fuerza de fricción en polvos de celulosa microcristalina con Compritol®ATO 888. C) NLS; D) MP. Fuerza de fricción expresada como % Torque a diferentes velocidades.

9.4 Propiedades de los comprimidos

9.4.1 Perfiles de compactación

Se estudiaron los perfiles de compactación (Figura 49) a diferentes concentraciones de behenato de glicerilo, donde una relación directamente proporcional de la resistencia a la tensión y la fuerza de compresión aplicada denota una buena tabletabilidad. Esta propiedad se disminuyó con el incremento del lubricante. La relación lineal disminuyó en comparación con la MP exhibiendo una tabletabilidad más baja con la adición de NPs >1%, probablemente la fuerza de los enlaces involucrados en la consolidación de la estructura fue muy débil. La prueba para la comparación de pendientes de la tabletabilidad de NP vs MP mostró ser estadísticamente diferente para $\alpha=0.1$ a concentraciones >1% (Anexo 2). Se sabe que, cuando los lubricantes se agregan a la mezcla de polvos forman una película alrededor de las partículas que pueden tener o no efecto durante el proceso de compresión. El efecto del lubricante sobre la fuerza mecánica de los comprimidos depende del mecanismo de unión. La fuerza de un comprimido es el resultado del área de contacto íntimo entre las partículas y la fuerza de adhesión sobre esta área. Para un material que presenta deformación plástica y/o elástica la adición del lubricante interfiere en este proceso actuando como una barrera física entre las partículas, como el caso de la CMC. Adicionalmente, las NPs presentan más superficie de contacto para recubrir con las partículas de CMC, entonces se tienen menos espacios para formar enlaces diluyente-diluyente, a pesar de la proximidad de las partículas con el incremento de la presión de compactación.

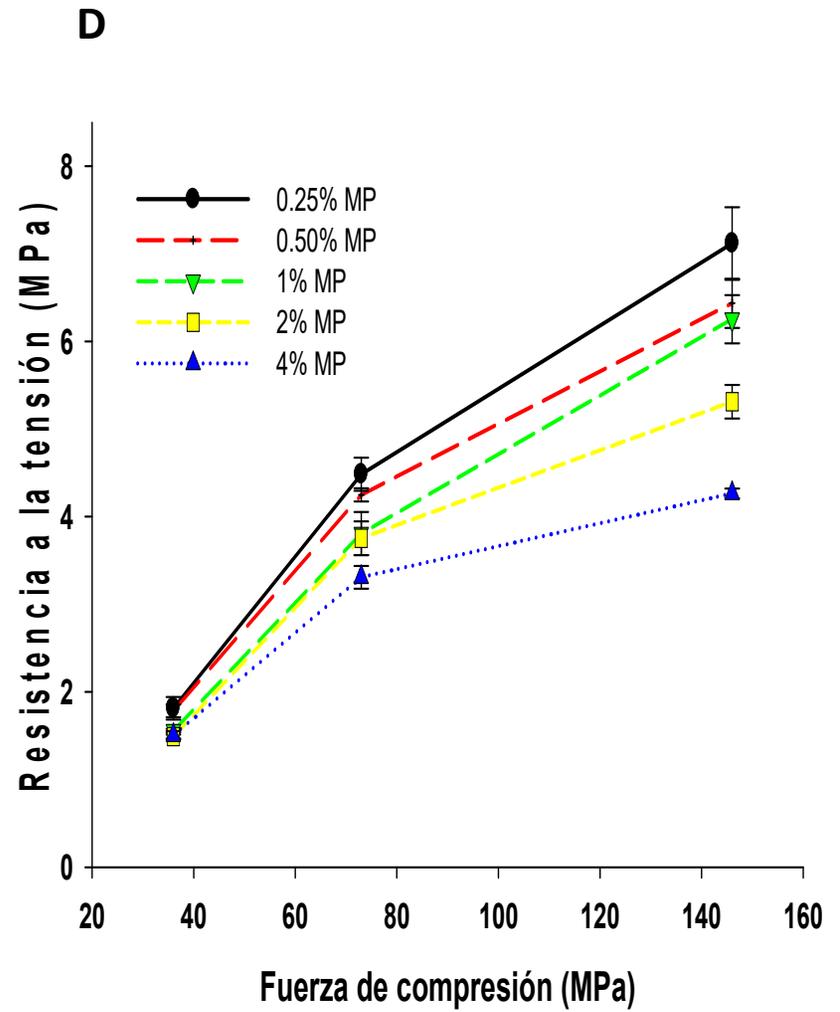
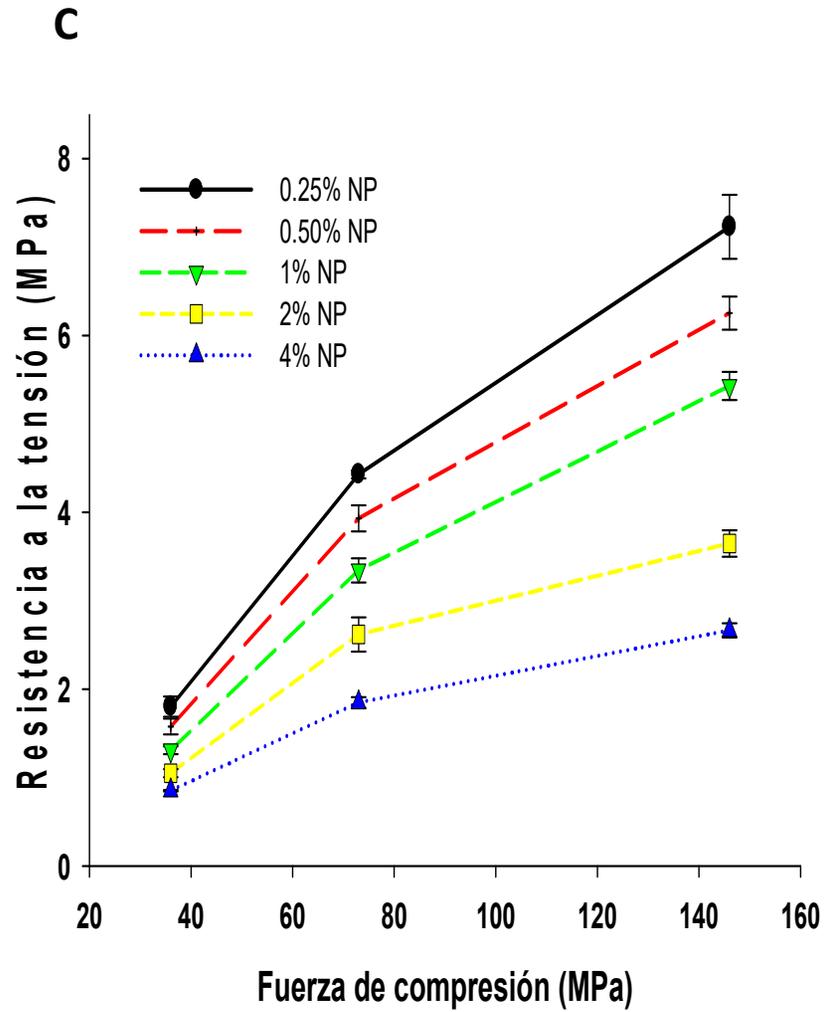


Figura 49. Perfiles de compactación para comprimidos de celulosa microcristalina con Compritol® ATO 88 a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4%. C) NLS; D) MP.

9.4.2 Resistencia a la fractura

La Figura 50 muestra el efecto de Compritol®ATO 888 sobre la resistencia a la fractura en comprimidos de celulosa, en general la resistencia a la ruptura disminuyó cuando aumentó la concentración de lubricante. Lo cual indica que se está interfiriendo con la formación de enlaces cohesivos de las partículas de celulosa disminuyendo la resistencia a la ruptura. Siendo las NPs de behenato de glicerilo las que mostraron mayores resistencias comparadas con la MP a concentraciones <2% cuando se aplicaron como polvo liofilizado.

Sin embargo, al aplicarse como dispersión las NPs no favorecen la resistencia, obteniéndose valores muy por debajo de los comprimidos sin lubricar. La prueba de t-student para la comparación de la resistencia a la ruptura de NP vs MP indicó diferencia significativa a concentraciones >2% (Anexo 3). Por lo tanto, el recubrimiento por dispersión de NPs parece disminuir la resistencia a la ruptura del comprimido en casi un 50%. Una disminución tan significativa denota que el proceso de incorporación del lubricante facilita la distribución homogénea de Compritol®ATO 888 en la celulosa, al contrario de la mezcla física. Jannin *et al.* (163) observaron este comportamiento al comparar el recubrimiento de fusión en caliente con la mezcla física de Compritol®HD5 ATO en comprimidos de lactosa.

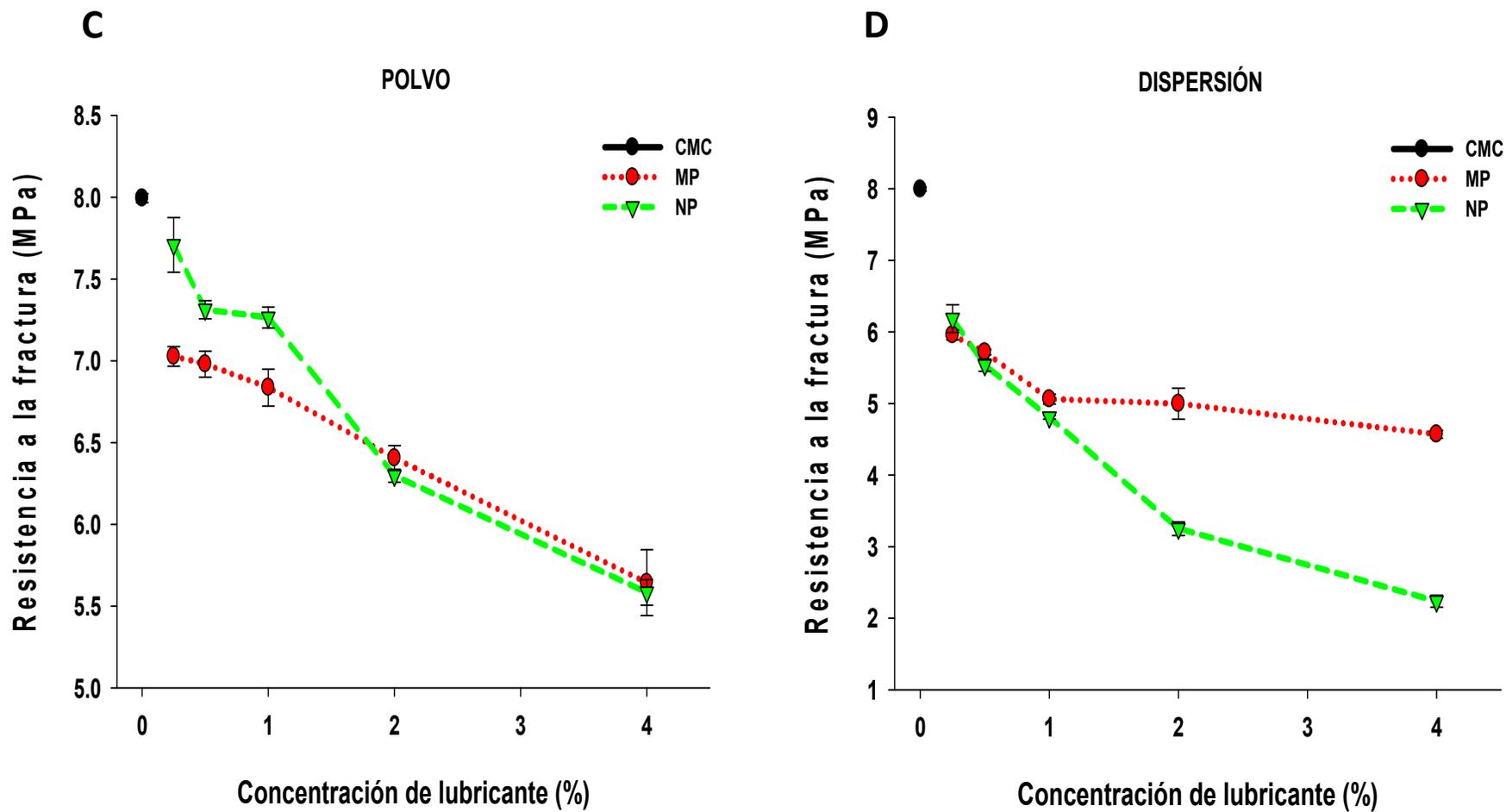


Figura 50. Efecto de la concentración de lubricante sobre la resistencia a la fractura para comprimidos de celulosa microcristalina con Compritol® ATO 888. **C)** Aplicación del lubricante como polvo liofilizado; **D)** Aplicación del lubricante en dispersión.

9.4.3 Evaluación de la capacidad lubricante

9.4.3.1 Perfiles de eyección

La Figura 51 muestra la influencia de la cantidad de lubricante sobre la fuerza de eyección (FE) durante el proceso de compresión directa para comprimidos de CMC con Compritol®ATO 888. Se observó 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-comprimido. 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 de Compritol®ATO 888. En un estudio de N'Diaye *et al.* (95) para mezclas de Lactopress (lactosa monohidrato) y Compritol®ATO 888, se encontró que la presión de eyección axial de los comprimidos disminuye progresivamente cuando la concentración de lubricante aumenta del 0.5 al 3%. De manera similar al comportamiento mostrado en este trabajo, donde la fricción existente entre el polvo y las paredes de la matriz dependen de la concentración de lubricante durante la fase de eyección.

Para el caso del Compritol®ATO 888 (Figura 51C y 51D) se estudiaron dos métodos de aplicación de las NLS sobre el diluyente: como mezcla de polvos y como dispersión. Se logró una mejor incorporación de NPs en la celulosa microcristalina con la dispersión. Aparentemente, la porosidad del diluyente permitió la formación de una mejor película en comparación con el polvo liofilizado. Rao *et al.* (76) mostraron que la eficacia de la lubricación se ve afectada por las propiedades de partículas, tales como el tamaño y el área de superficie específica del lubricante, así como su distribución sobre la superficie del diluyente. En este sentido, las NPs tienen una gran exposición en el área de superficie, ya que se forma una capa de recubrimiento sobre las partículas de CMC, lo que hace que el proceso de lubricación sea más eficiente en comparación con la MP. De acuerdo con Shah (159), se requiere de al menos 3% de behenato de glicerilo para una efectiva lubricación, en nuestro trabajo una cantidad igual al 0.5% (p/p) de la dispersión de NLS mostró la misma eficacia de lubricación que el 4% (p/p) de la MP, por tanto las NPs de behenato de glicerilo mejoraron el proceso de lubricación debido a una mejor incorporación sobre el diluyente.

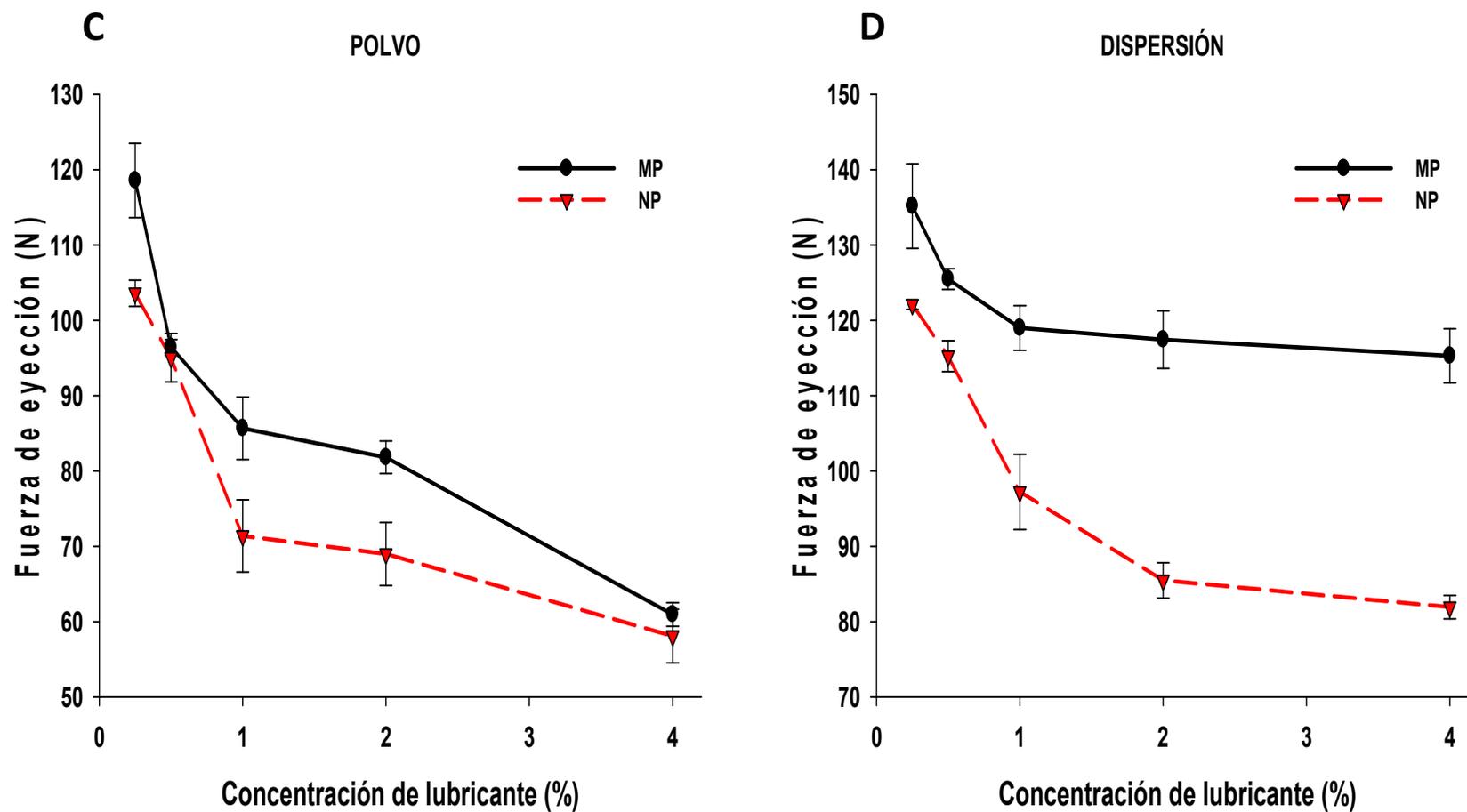


Figura 51. Efecto de la concentración de lubricante sobre la fuerza de eyección para comprimidos de celulosa microcristalina con Compritol®ATO 888. **C)** Aplicación del lubricante como polvo liofilizado; **D)** Aplicación del lubricante en dispersión.

9.4.3.2 Efecto lubricante

Se calculó el porcentaje de disminución en la fuerza de fricción (FF) con respecto a comprimidos sin lubricar para obtener el efecto lubricante. Los resultados para NPs de Compritol®ATO 888 se muestran en la Figura 52, alrededor del 50% de la capacidad lubricante de las NPs fue alcanzada a concentraciones >1% comparado con la MP, de tal forma que su efecto lubricante se mejoró con la disminución en el tamaño de partícula. Al estudiar los métodos de aplicación del nanosistema, la dispersión de NPs (Figura 52D) reveló una diferencia más significativa (Anexo 3) comparada con la MP obteniendo el doble del efecto lubricante con la incorporación de NPs. Al igual que el estearato de magnesio, se sugiere que la distribución de partículas de Compritol®ATO 888 se favorece al aplicar la dispersión sobre el diluyente llenando las cavidades de los materiales, seguido de la formación de una película uniforme y continua. La dispersión de NPs de Compritol®ATO 888 mostró un efecto lubricante similar a 0.5% que 4% de MP. Aunque, el behenato de glicerilo se está distribuyendo más homogéneamente en dispersión su capacidad lubricante no es mejor que la mezcla física.

En teoría, la lubricación perfecta corresponde a una película delgada del lubricante que cubre la superficie de los componentes de la formulación. Usado a bajas concentraciones, existe una diferencia entre la cantidad agregada y la capacidad del lubricante para cubrir toda la superficie de las partículas, por esta razón, cantidades >1% dieron una buena lubricación. Jannin *et al.* (163) han estudiado el rendimiento de Compritol®ATO 888, por mezcla física o recubrimiento por fusión en caliente y demostraron que el proceso de recubrimiento por fusión en caliente aumenta considerablemente la capacidad del lubricante al permitir una distribución más homogénea en la superficie de las partículas de lactosa. Comparado con este proceso, las NLS mostraron una adecuada capacidad lubricante que de igual manera favorece la distribución homogénea del lubricante debido al tamaño de partícula. Una ventaja tecnológica de este trabajo radica en los pasos sencillos de incorporación del lubricante, contrario al equipo especializado requerido en el proceso de recubrimiento por fusión en caliente.

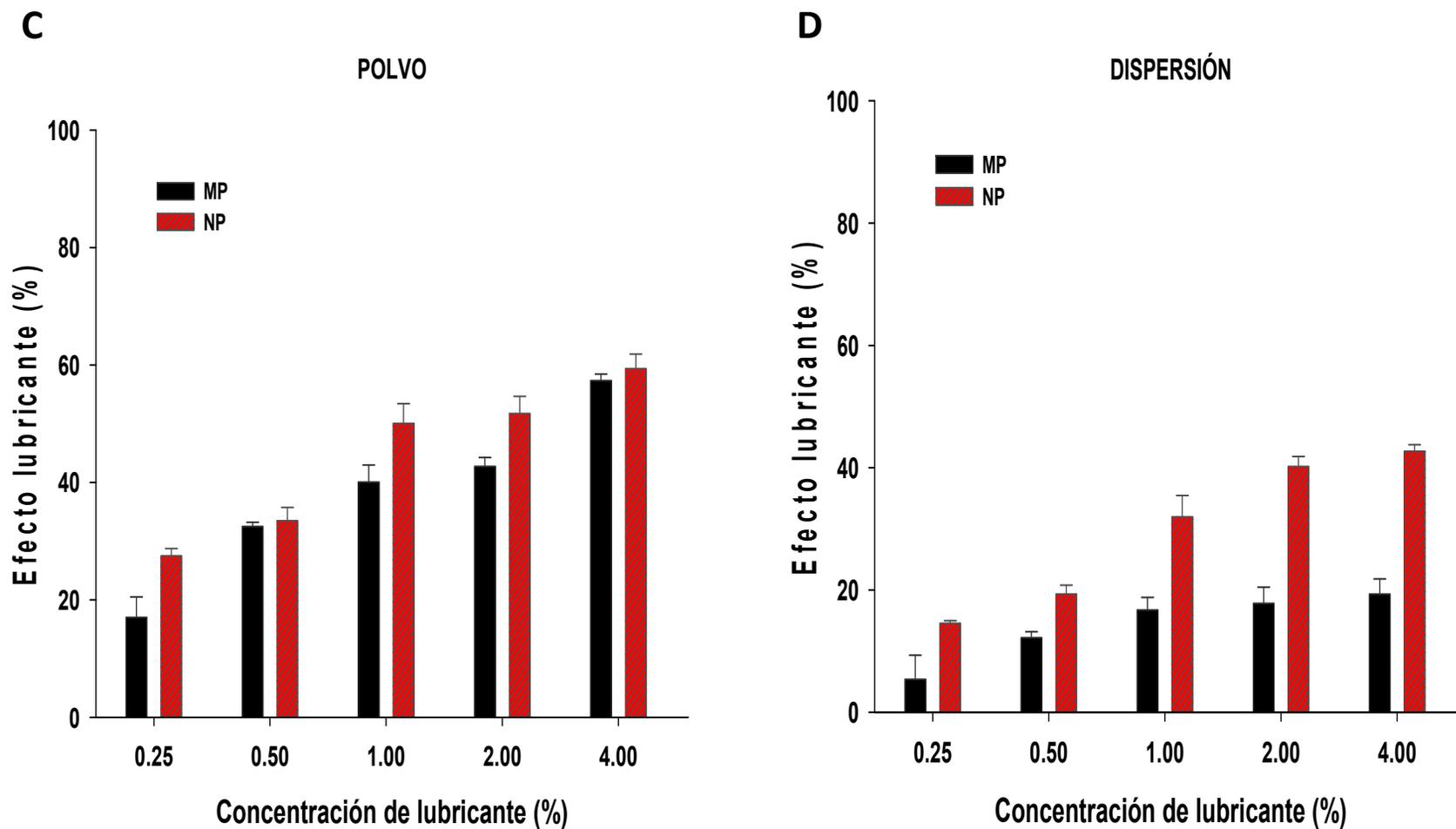


Figura 52. Porcentaje de reducción en la fuerza de eyección para comprimidos de celulosa microcristalina con Compritol® ATO 888. **C)** Aplicación del lubricante como polvo liofilizado; **D)** Aplicación del lubricante en dispersión.

9.4.4 Evaluación de la sensibilidad al lubricante (ISL)

9.4.4.1 *Índices de sensibilidad al lubricante (ISL) en función de la concentración de lubricante*

Se calcularon los coeficientes de sensibilidad al lubricante (ISL) en la resistencia a la ruptura para comprimidos de celulosa microcristalina con behenato de glicerilo (Figura 53). En general, no se observó una diferencia significativa al comparar NPs vs MP; como polvo liofilizado y en forma nanométrica, los ISL se disminuyeron a concentraciones <1% en comparación con la MP. Diferencia atribuida al mecanismo de formación de la película lubricante, en forma nanométrica el behenato de glicerilo se incorpora mejor en las cavidades del diluyente haciendo menos continua la película y por tanto menos sensible a este material, por otro lado, quizá esa cantidad de lubricante no sea suficiente para llevar a cabo el recubrimiento. En dispersión (Figura 53D), los ISL fueron mayores que en la mezcla física lo que muestra una mejor formación de película debida a la mejor incorporación de las partículas del lubricante. La dependencia de la concentración de lubricante no es notable para el caso de este material, siendo las partículas de CMC menos sensibles al uso de Compritol®ATO 888.

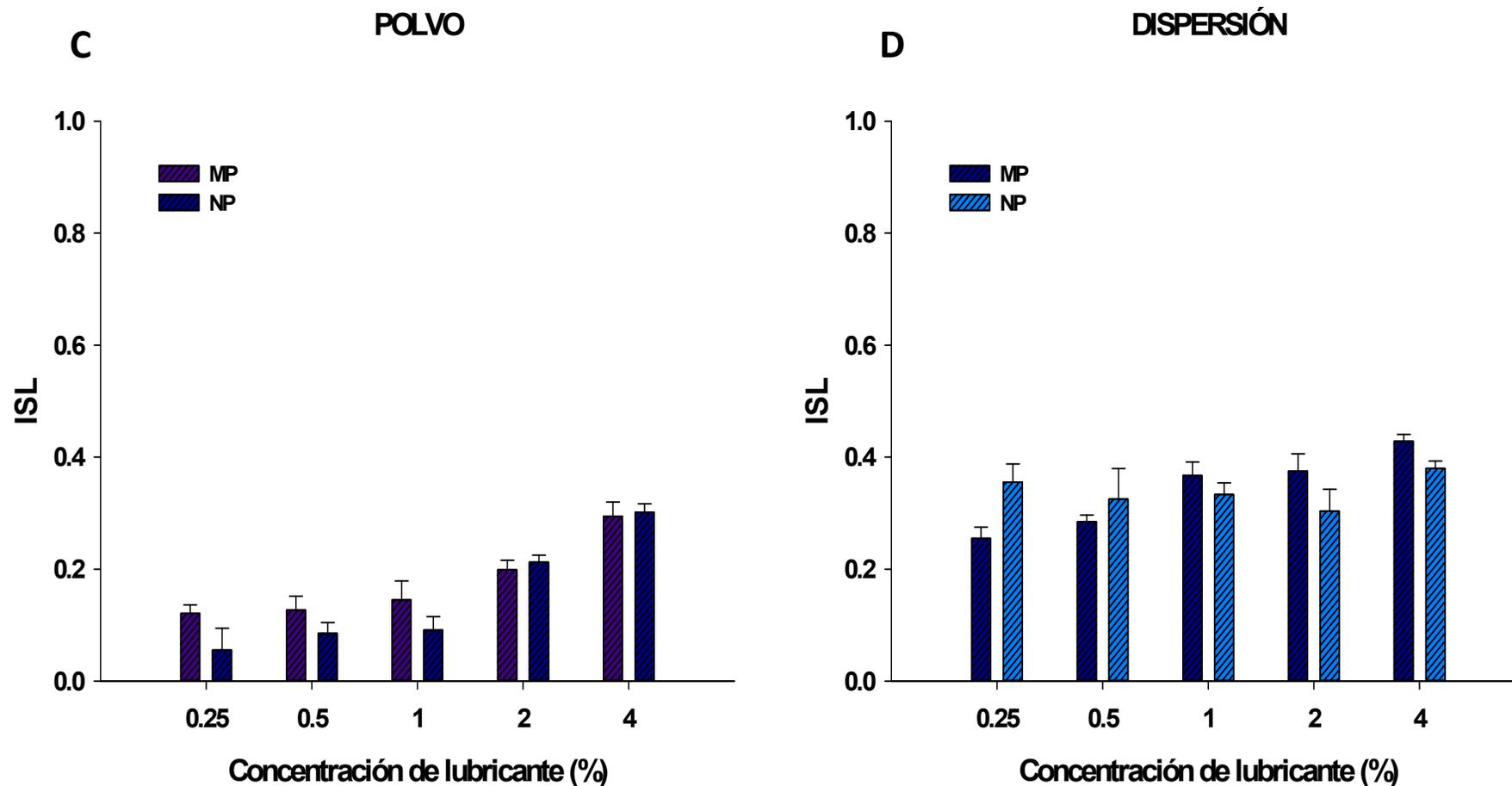


Figura 53. Índices de sensibilidad al lubricante (ISL) en la resistencia a la ruptura de comprimidos de celulosa microcristalina con Compritol®ATO 888. **C)** Aplicación del lubricante como polvo liofilizado; **D)** Aplicación del lubricante en dispersión.

9.4.4.2 *Índices de sensibilidad al lubricante (ISL) en función de la fuerza de compresión*

La Figura 54 presenta los ISL en la resistencia a la ruptura para comprimidos de CMC con diferentes fuerzas de compresión. Puede apreciarse que los comprimidos elaborados con NPs de lubricantes fueron los más sensibles a la lubricación en comparación con su MP. Prácticamente no existe diferencia entre las presiones de compactación de 76 y 143 MPa, lo cual hace pensar que después de una cierta presión, no se incrementa la deformación de las partículas. Aunque, si se nota la dependencia de la concentración de lubricante marcada más para el caso de NPs, se disminuyó el ISL con el decremento de la cantidad de Compritol®ATO 888 en la formulación. El aumento de los valores del ISL se debió a la disminución de la resistencia del comprimido que se atribuyó a la formación de enlaces más débiles entre las partículas lubricante, que resultan de la compresión, en lugar de los enlaces más fuertes excipientes-excipientes (143).

Polvos con tamaño de partícula pequeño tienen un área de superficie específica más grande en comparación con polvos de mayor tamaño de partículas. Con el mismo contenido de behenato de glicerilo las superficies de partículas de polvo más fino podrían no ser cubiertas con lubricante tan extensamente y por lo tanto las uniones interpartícula no están influenciadas en la misma medida, esto explicaría el comportamiento de la MP que muestra menos dependencia de la concentración de lubricante y menores ISL.

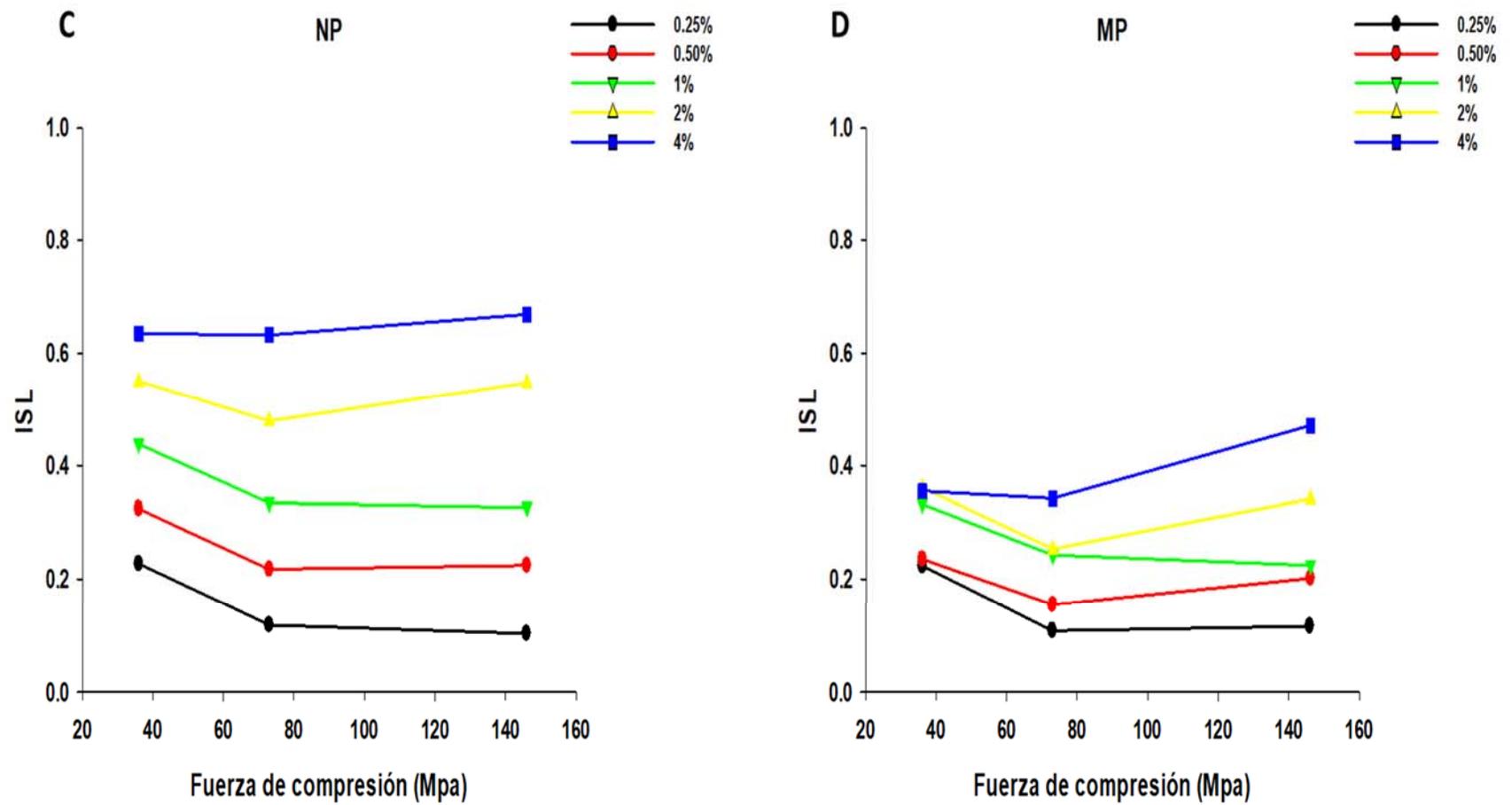


Figura 54. Coeficientes de sensibilidad al lubricante en función de la fuerza de compresión para Compritol®ATO 888. C) NLS; D) MP.

9.4.5 Relación entre fuerza de eyección y la resistencia a la ruptura

Los valores de FE/RF para Compritol®ATO 888 se muestran en la Figura 55. Una diferencia significativa para NLS de behenato de glicerilo agregadas en la mezcla física comparada con la muestra sin lubricar fue observada, la disminución del valor de FE/RF corresponde al cambio drástico en la fuerza de eyección que se presenta al agregar el lubricante y afecta menos la resistencia a la ruptura, donde el efecto lubricante se ve favorecido con el tamaño de partícula. Un comportamiento contrario se dio al incorporar las NPs como dispersión, puede verse que el valor de FE/RF aumenta cuando se lubrica la CMC con Compritol®ATO 888, lo cual indica que el lubricante produce un cambio más drástico en la resistencia a la ruptura que en la fuerza de eyección del comprimido, comprobado por los altos valores en el ISL (Figura 55D).

Por lo tanto, la efectividad lubricante del Compritol®ATO 888 es más dependiente de su distribución sobre el diluyente que de la cantidad adicionada a la formulación, especialmente para materiales con deformación plástica como la CMC.

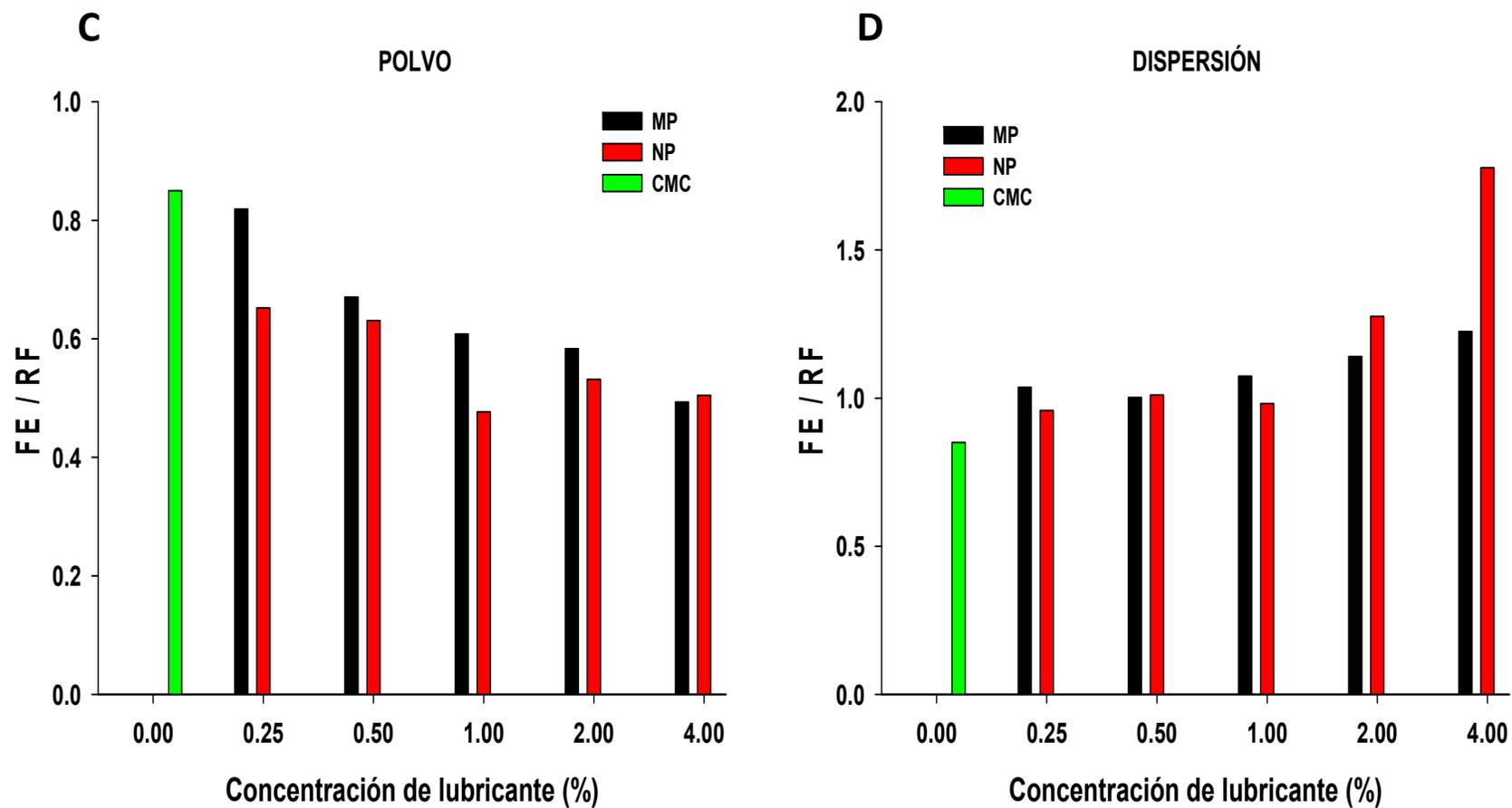


Figura 55. Relación entre fuerza de eyección y resistencia a la fractura (FE/RF) para comprimidos de celulosa microcristalina con Compritol®ATO 888. **C)** Aplicación del lubricante como polvo liofilizado; **D)** Aplicación del lubricante en dispersión.

9.5 Propiedades físicas de comprimidos de celulosa microcristalina con fármaco

9.5.1 Friabilidad

El efecto de la concentración de Compritol®ATO 888 sobre la friabilidad de comprimidos de CMC se muestra en la Figura 56, la resistencia mecánica de comprimidos se mantiene por arriba de los comprimidos sin lubricar (>0.2%), lo que denota que los comprimidos son un poco menos resistentes. Aunque, la especificación de la FEUM marca la aceptabilidad de friabilidades no mayores al 1% (120), teniendo comprimidos con resistencia mecánica aceptable. Al igual que el estearato de magnesio, parece que el behenato de glicerilo tiene poca o no tiene influencia sobre la friabilidad de los comprimidos. Las friabilidades más altas se observaron a 0.25 y 0.50% de MP de Compritol®ATO 888, teniendo diferencia significativa en comparación con las NPs (Anexo 4) y sugiriendo que estas cantidades son insuficientes para un buen efecto lubricante y comprimidos resistentes.

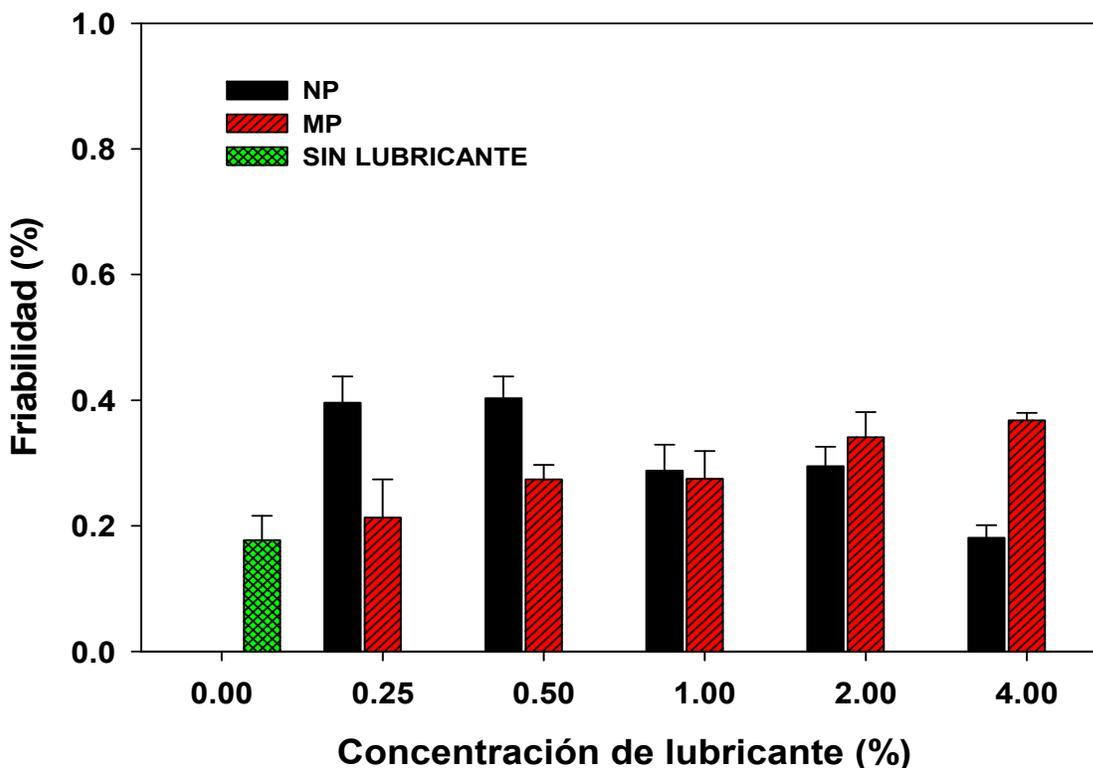


Figura 56. Prueba de friabilidad para comprimidos de CMC con Compritol®ATO 888 a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4%.

9.5.2 Desintegración

La Figura 57 exhibe la relación entre la concentración de lubricante y el tiempo de desintegración de los comprimidos de CMC. La prueba de t de student para la comparación de medias, no mostró diferencia significativa al 95% de confianza (Anexo 4). La incorporación de behenato de glicerilo en la formulación no afectó el tiempo de desintegración de los comprimidos, dada su naturaleza más hidrofílica debida a su composición mixta de cadenas hidrófilas cortas e hidrófobas largas [C16, C18, C20 (<10%), C22 (>83%), C24 (<3%)] (164), en comparación con estearato de magnesio [C16, C18 (>90%)] (134). Por esta razón, la penetración de moléculas de agua en la matriz del comprimido no se afectó. En un estudio realizado con gránulos de lactosa monohidrato y celulosa microcristalina (Avicel PH102), mezcla 1:1, los autores encontraron tiempos de desintegración de 34, 97 y 199 s para la MP de Compritol®ATO 888 a 0.5, 1 y 2% respectivamente (165). En nuestro estudio, la desintegración de comprimidos de celulosa microcristalina (Avicel PH200) con behenato de glicerilo no rebasó los 40 s.

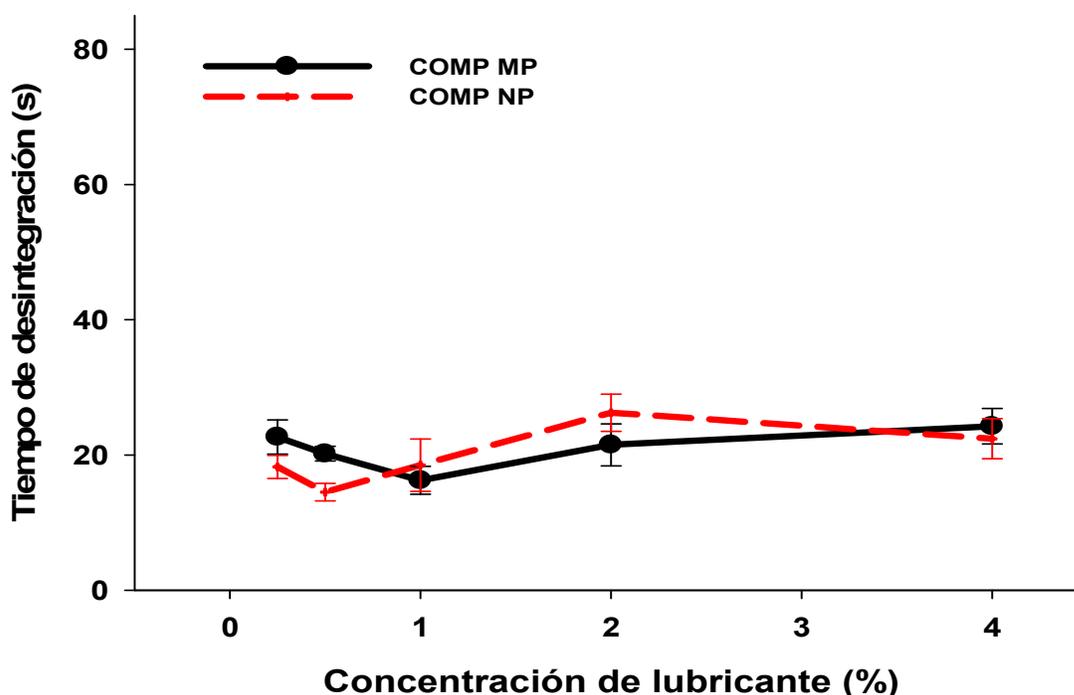


Figura 57. Comparación del tiempo de desintegración de comprimidos de celulosa microcristalina con Compritol®ATO 888 a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4% como NPs y MP.

9.5.3 Disolución de acetaminofén en comprimidos de celulosa microcristalina

Los datos experimentales para la tasa de disolución de acetaminofén en comprimidos de CMC que contienen Compritol®ATO 888 se muestran en la Figura 58. Para comprimidos con NPs en un intervalo de concentración de 0.25 a 4%, 80% del principio activo se disolvió después de 10 min. Sin embargo, cuando la concentración de MP de Compritol®ATO 88 se incrementó, a 2 y 4%, un retraso en el tiempo de disolución se observó alcanzando la disolución del 80% del fármaco a los 30 y 60 min respectivamente. El valor de f_2 indicó que existe diferencia entre las formulaciones comparadas NP vs MP, ya que no se encuentra entre 50 y 100, 42.4 y 38.1 para 2 y 4% respectivamente (Anexo 5). Por lo tanto, estos datos sugieren que debido al incremento en la concentración de MP de behenato de glicerilo, el medio de disolución penetra más lentamente en el comprimido dando un retraso en el tiempo de disolución del fármaco. Se esperaría una liberación más rápida debido a las propiedades tensoactivas de los glicéridos parciales (166). En este caso, estas propiedades son superadas por la formación de un recubrimiento más continuo que impiden la humectabilidad por el medio de disolución y, por lo tanto, reducen la liberación del fármaco. Este comportamiento se ha observado para la fabricación de extruidos lipídicos sólidos de glicéridos parciales (monoestearato de glicerilo) con teofilina y paracetamol, donde la composición química de los glicéridos tiene gran influencia en el comportamiento del estado sólido y los perfiles de disolución (166–168).

Por otro lado, cabe destacar que cuando las NPs de lubricante fueron añadidas a una concentración de 0.25-4%, los tiempos de disolución del 80% de acetaminofén fueron 10 min, sugiriendo fuertemente que la tasa de disolución no cambió incluso cuando la concentración de NPs se incrementó.

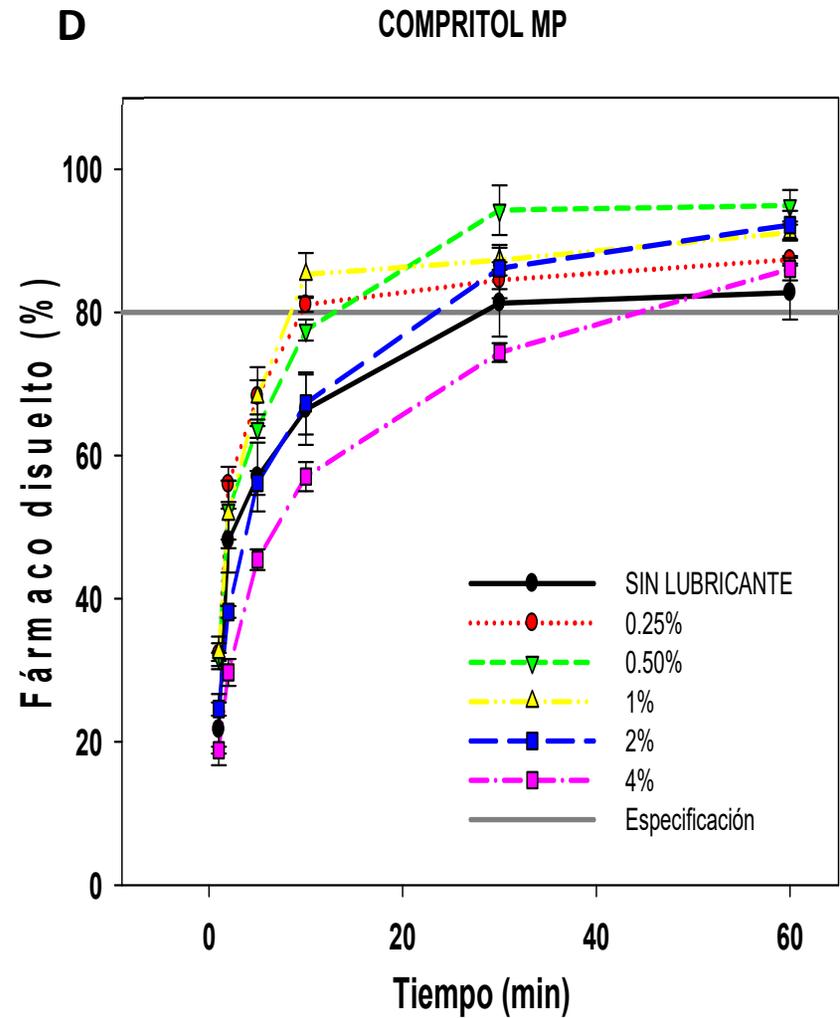
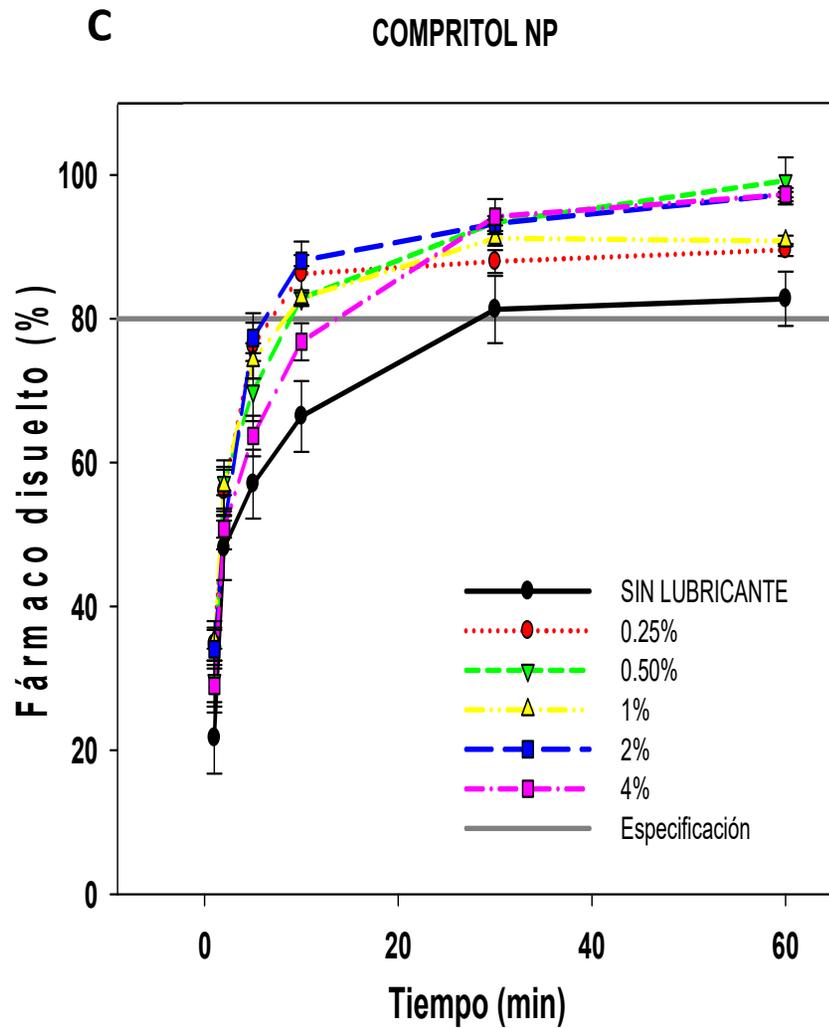


Figura 58. Efecto de Compritol®ATO 888 a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4% en la disolución de comprimidos de acetaminofén (100 mg). C) NLS; D) MP.

9.6 Interacción fármaco-lubricante

En un estudio de compatibilidad, las curvas DSC de los componentes puros se comparan con las curvas obtenidas a partir de mezclas físicas 1:1 (Figura 59). En los termogramas de los componentes puros se registraron picos característicos a 169-170.5 °C que corresponden al punto de fusión del acetaminofén; a 109 °C para la celulosa microcristalina que puede deberse al agua adsorbida en la muestra y agua externa unida por tensión superficial (153); un pico atribuible a la fusión de Compritol®ATO 888 a 76.1 °C. La mezcla física (1:1) de acetaminofén con lubricante en MP presentó los picos de fusión individuales de cada componente, con un ligero desplazamiento de 76.1 a 72.8 °C y de 170.5 a 168.6 °C, para Compritol®ATO 888 y acetaminofén respectivamente. A pesar del desplazamiento de los picos, los endotermas indicaron la compatibilidad del lubricante con el fármaco. Por otro lado, el termograma de NLS de Compritol®ATO 888 muestra un pico endotérmico máximo a 72.21 °C donde tuvo lugar el proceso de fusión y otro a 106.5 °C puede deberse al agua adsorbida en la muestra. Los lípidos existen en diferentes estructuras tridimensionales: forma α inestable, metaestable β' y la modificación β , la más estable. El punto de fusión de Compritol®ATO 888 varía de 69 a 74 °C, según la forma polimórfica utilizada y la forma polimórfica estable β tiene un punto de fusión más alto en comparación con la forma inestable o la forma metaestable (169,170). La presencia del pico de fusión a 72.21 °C confirma que durante el proceso de solidificación de las NPs solamente se formó el polimorfo más estable, la forma β . Además, este pico se desplazó a un lado de temperatura ligeramente más bajo (de 76 a 72 °C). Este cambio se atribuyó a la disminución en el tamaño de partícula asociado con el aumento en el área de la superficie que causó una disminución en la entalpía de fusión. Dicho comportamiento ha sido estudiado por Bhalekar *et al.* para el desarrollo de NLS cargadas con miconazol utilizando Compritol®ATO 888 como matriz lipídica, donde el termograma DSC reveló un pico de fusión a 71.97 °C que se desplazó a 70 °C en el nanosistema (171).

En la mezcla física con NLS de Compritol®ATO 888 el pico endotérmico correspondiente a la fusión del fármaco perdió un poco de intensidad, al igual que el endoterma del lípido con un escaso desplazamiento de 72.21 a 71.9 °C y de 170.5 a 169.4 °C, para Compritol®ATO 888 y acetaminofén respectivamente. Estas transiciones sugieren que las moléculas del fármaco son compatibles con las NLS de lubricante.

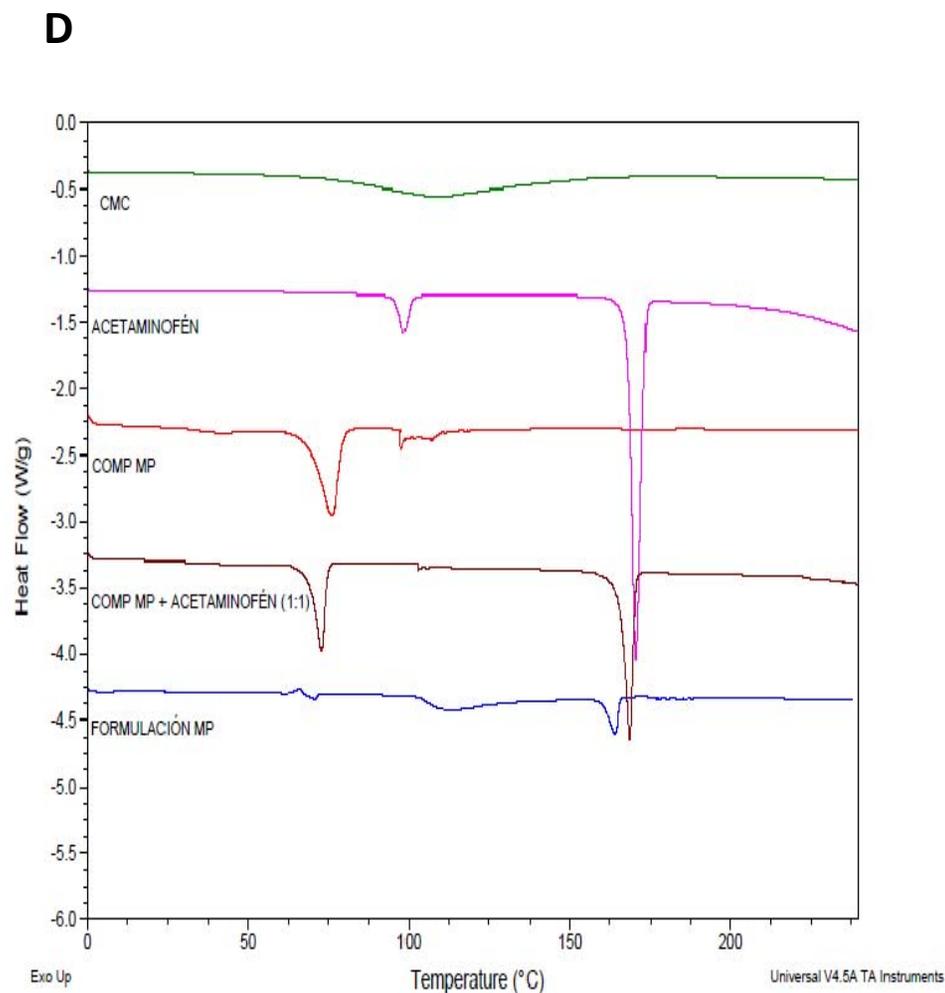
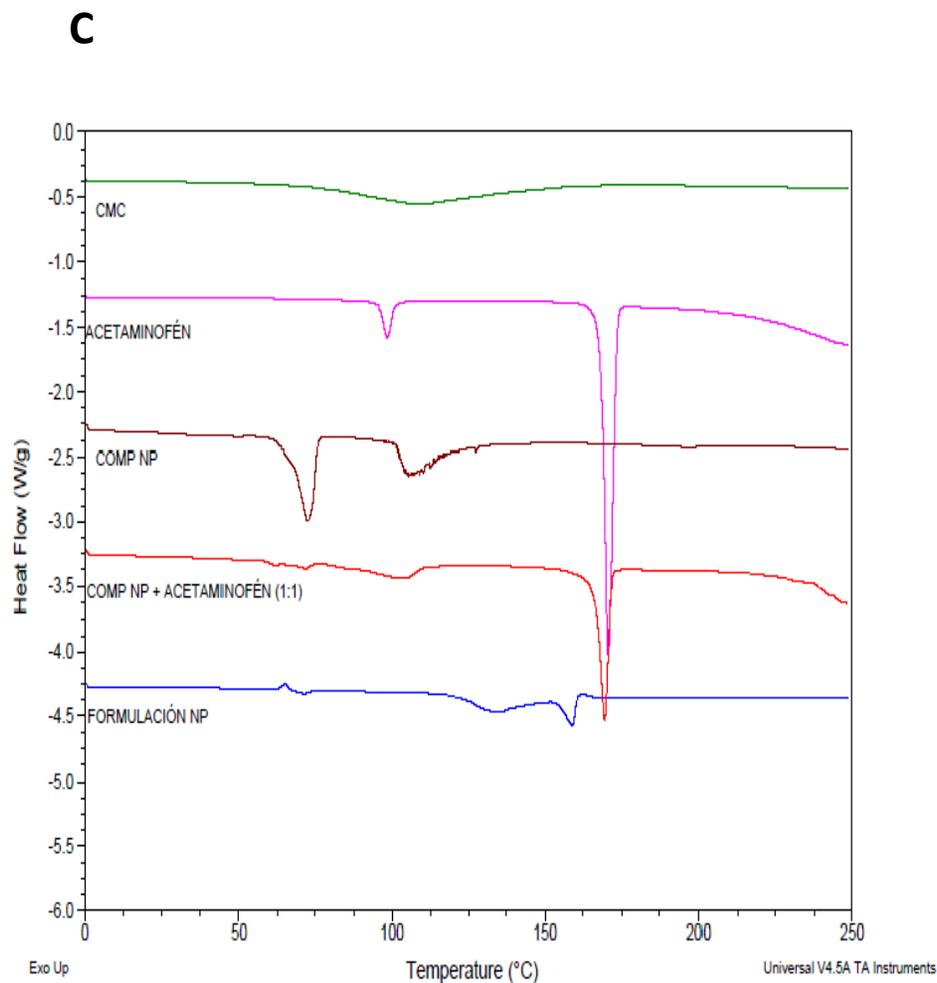


Figura 59. Estudio de interacción fármaco-lubricante obtenido por calorimetría diferencial de barrido (DSC) para Compritol®ATO 888. **C)** NLS; **D)** MP. Termogramas de celulosa microcristalina (CMC); acetaminofén; mezcla física (1:1) de NLS o MP de Compritol®ATO 888 y acetaminofén; mezcla de polvos empleada para comprimir (Formulación NP en C y Formulación MP en D).

10. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE NLS DE GELUCIRE®44/14 (GLICÉRIDOS DE LAUROIL POLIOXIL-32)

10.1 Optimización del método de dispersión en caliente

Las NLS de Gelucire®44/14 se prepararon por el método de dispersión en caliente empleando como estabilizante PVAL al 2.5% (p/v). En este caso, se lograron tamaños de partícula nanométricos con una velocidad de homogenización de 16,000 rpm para una concentración de 8% de lípido, la máxima concentración que puede ser transformada por este método. La velocidad de agitación y el tamaño de partícula mostraron una relación inversamente proporcional, teniendo una reducción significativa en el tamaño de partícula (200 nm aproximadamente). Estos resultados son consistentes con los obtenidos por Noriega-Pelaéz *et al.* (20) para NLS de Gelucire®44/14 preparadas por el método de emulsificación desplazamiento de solvente estabilizadas con P-188, cuya concentración óptima fue 2.5% para tamaños entre 200-250 nm.

10.2 Caracterización de NLS de Gelucire®44/14

La caracterización del nanosistema se muestra en la Tabla 14. El tamaño promedio de NPs de Gelucire®44/14 fue de 224 ± 3 nm con una distribución de tamaño de partícula homogénea ($IP = 0.85 \pm 0.01$). En un estudio realizado por Quintanar-Guerrero *et al.* (15) se prepararon nanoesferas lipídicas de Gelucire®44/14 por emulsificación difusión con PVAL al 5%, los tamaños de partícula fueron de 225 nm, parecidos a nuestro estudio. Aunque el valor de potencial zeta para NLS de Gelucire®44/14 fue bajo (-13 mV), la estabilidad física de las NPs se conservó debido al PVAL. De acuerdo con Galindo-Rodríguez *et al.* (172), la estabilidad del PVAL se debe a una cobertura total de la superficie de las NPs, un anclaje firme en la interfaz, la formación de una película superficial y la conformación óptima del PVAL hacia la fase externa.

Tabla 14. Caracterización de NLS de Gelucire®44/14 (glicéridos de lauroil polioxil-32) como lubricante farmacéutico.

Parámetro	Tipo de material	
	Materia prima (MP)	Nanopartículas (NP)
Tamaño de partícula	10.1 ± 0.07 μm	224 ± 3 nm
IP	---	0.85 ± 0.01
Potencial zeta (mV)	---	-13.00 ± 0.46

10.2.1 Morfología

En la Figura 60 se observa la imagen de MEB de la dispersión de NLS de Gelucire®44/14 preparadas por el método de dispersión en caliente. Gelucire®44/14 presentó partículas esféricas en aglomerados menores a 1 μm confirmando el tamaño nanométrico de la dispersión. Esta forma fue consistente con NLS de Gelucire®44/14 conteniendo ciclosporina, cuyo tamaño de partícula fue de 280 nm con forma esférica (164).

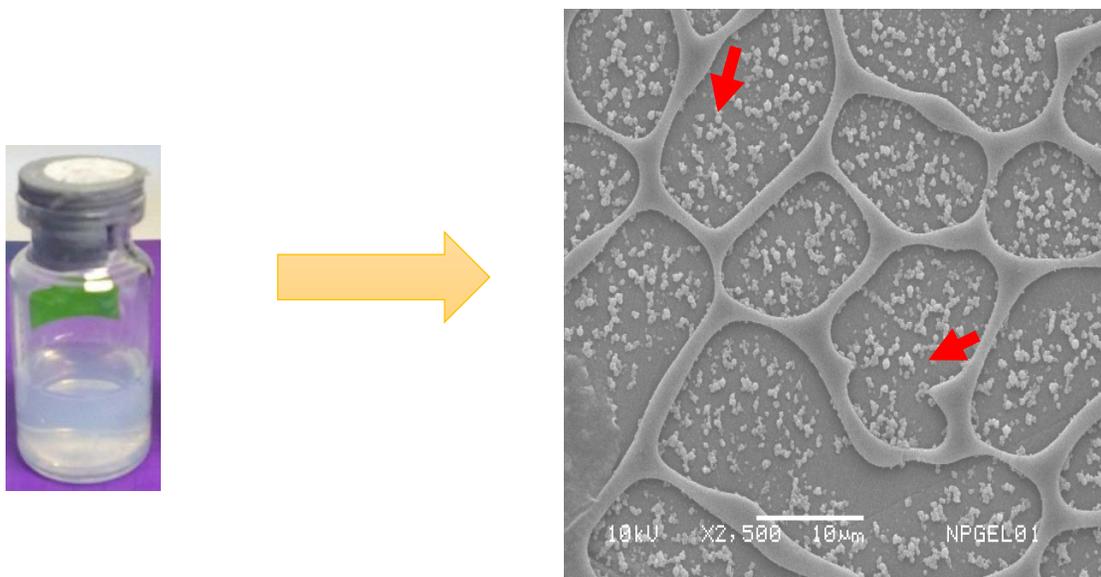


Figura 60. Micrografía MEB de la dispersión de NLS de Gelucire®44/14. Magnificación 2,500X.

10.3 Propiedades de los polvos

10.3.1 Densidad aparente y compactada

Los resultados de densidad aparente y compactada de Gelucire®44/14 se presentan en la Tabla 15. El uso de NPs de Gelucire®44/14 no mostró diferencia estadísticamente significativa en comparación con su MP, se observaron valores similares de densidad aparente y compactada. Al agregar el lubricante a la mezcla, no se cambió la reología de la mezcla diluyente:lubricante comparado con el polvo sin lubricar (CMC), por lo que se están conservando las propiedades reológicas al agregar Gelucire®44/14 a diferentes concentraciones.

Tabla 15. Resultados de densidad aparente y compactada de Gelucire®44/14.

Concentración de lubricante (%)	Densidad aparente (g/cm ³)		Densidad compactada (g/cm ³)	
	MP	NP	MP	NP
0	0.401 ± 0.002		0.472 ± 0.013	
0.25	0.408 ± 0.009	0.388 ± 0.002**	0.495 ± 0.017	0.472 ± 0.013
0.50	0.389 ± 0.009	0.408 ± 0.012	0.480 ± 0.013	0.468 ± 0.016
1	0.407 ± 0.005	0.398 ± 0.003**	0.488 ± 0.007	0.488 ± 0.014
2	0.393 ± 0.004*	0.392 ± 0.002*	0.468 ± 0.006	0.492 ± 0.014
4	0.411 ± 0.010	0.496 ± 0.002	0.485 ± 0.010	0.498 ± 0.014

*Indica diferencia significativa para la comparación con respecto al control (CMC) con un nivel de confianza del 95.0%.

**Indica diferencia significativa para la comparación de NLS vs MP con un nivel de confianza del 95.0%.

10.3.2 Índice de compresibilidad (IC), relación de Hausner (RH) y ángulo de reposo

Los resultados de las propiedades reológicas de las mezclas de polvos (CMC:polioxilglicéridos) se muestran en la Tabla 16. Al comparar con el polvo sin lubricar, las mezclas de polvos presentaron propiedades de flujo buenas tanto para las NPs como para la MP. En general, los polvos exhibieron buenos valores de compresibilidad que no se están afectando al incorporar el lubricante. Sin embargo, los valores de IC y RH mostraron un incremento con la incorporación de NPs a concentraciones >1%. Posiblemente las partículas de polioxilglicéridos no se están distribuyendo eficientemente sobre las partículas rugosas de la CMC, disminuyendo las propiedades de flujo de los polvos.

Adicionalmente, un incremento en el ángulo de reposo fue observado con el uso de NPs en comparación con la MP. Los resultados sugieren que Gelucire®44/14 carece de propiedades deslizantes, ya que este material no puede alterar las fuerzas de cohesión entre partículas de celulosa, incrementando el ángulo de reposo.

Tabla 16. Resultados de IC, RH y ángulo de reposo de Gelucire®44/14.

Concentración de lubricante (%)	IC (%) ^a		RH ^b		Ángulo de reposo (°) ^c	
	MP	NP	MP	NP	MP	NP
0	15.00 (Muy bueno)		1.18 (Muy bueno)		25.71 (Bueno)	
0.25	17.49 (Bueno)	17.74 (Bueno)	1.21 (Bueno)	1.22 (Bueno)	24.16 (Excelente)	26.95 (Bueno)
0.50	19.05 (Bueno)	17.77 (Bueno)**	1.24 (Bueno)	1.15 (Muy bueno)**	28.14 (Bueno)	28.71 (Bueno)
1	16.53 (Bueno)	18.33 (Bueno)	1.20 (Bueno)	1.23 (Bueno)	27.13 (Bueno)	30.29 (Bueno)*, **
2	16.00 (Bueno)	20.31 (Bueno)	1.19 (Bueno)	1.25 (Bueno)	28.70 (Bueno)	27.96 (Bueno)
4	15.23 (Muy bueno)	18.33 (Bueno)	1.18 (Muy bueno)	1.23 (Bueno)	26.32 (Bueno)	29.59 (Bueno)*, **

^a Para IC ≤10% indica flujo excelente, 11-15% muy bueno, 16-20% bueno, 21-25% aceptable, 26-31% pobre, 32-37% muy pobre y >38% flujo malo.

^b Para RH entre 1.00-1.11 indica flujo excelente, 1.12-1.18 muy bueno, 1.19-1.25 bueno, 1.26-1.34 aceptable, 1.35-1.45 pobre, 1.46-1.56 muy pobre y >1.60 flujo malo.

^c Un ángulo de reposo <25° indica flujo excelente, entre 26-30° bueno, 31-40° regular y >40° flujo pobre.

*Indica diferencia significativa para la comparación con respecto al control (CMC) con un nivel de confianza del 95.0%.

**Indica diferencia significativa para la comparación de NLS vs MP con un nivel de confianza del 95.0%.

10.3.3 Prueba de oposición al flujo

Los resultados de la prueba de oposición al flujo para Gelucire®44/14 se presentan en la Figura 61. El porcentaje de torque del polvo sin lubricar disminuyó drásticamente con la incorporación de NLS de polioxilglicéridos, de 80 a 40%. Aunque, esta disminución de la FF se mantuvo constante a concentraciones >1% de NPs. El efecto deslizante de Gelucire®44/14 parece no ser tan efectivo, ya que más que reducir la fricción interpartícula, interfiere con las fuerzas de cohesión del diluyente (162). Siendo la MP más efectiva para reducir la FF entre las partículas de CMC, observando una disminución hasta el 20%, 2% de Gelucire®44/14 parece ser la cantidad necesaria para cubrir las superficies rugosas del diluyente. No se observó un efecto significativo del tamaño de partícula ni la velocidad de giro de la hélice. En general, la incorporación de polioxilglicéridos en la formulación disminuyó la FF comparado con el polvo sin lubricar. Por lo que, Gelucire®44/14 podría ser empleado como lubricante alternativo a los problemas causados por otros lubricantes, como el estearato de magnesio.

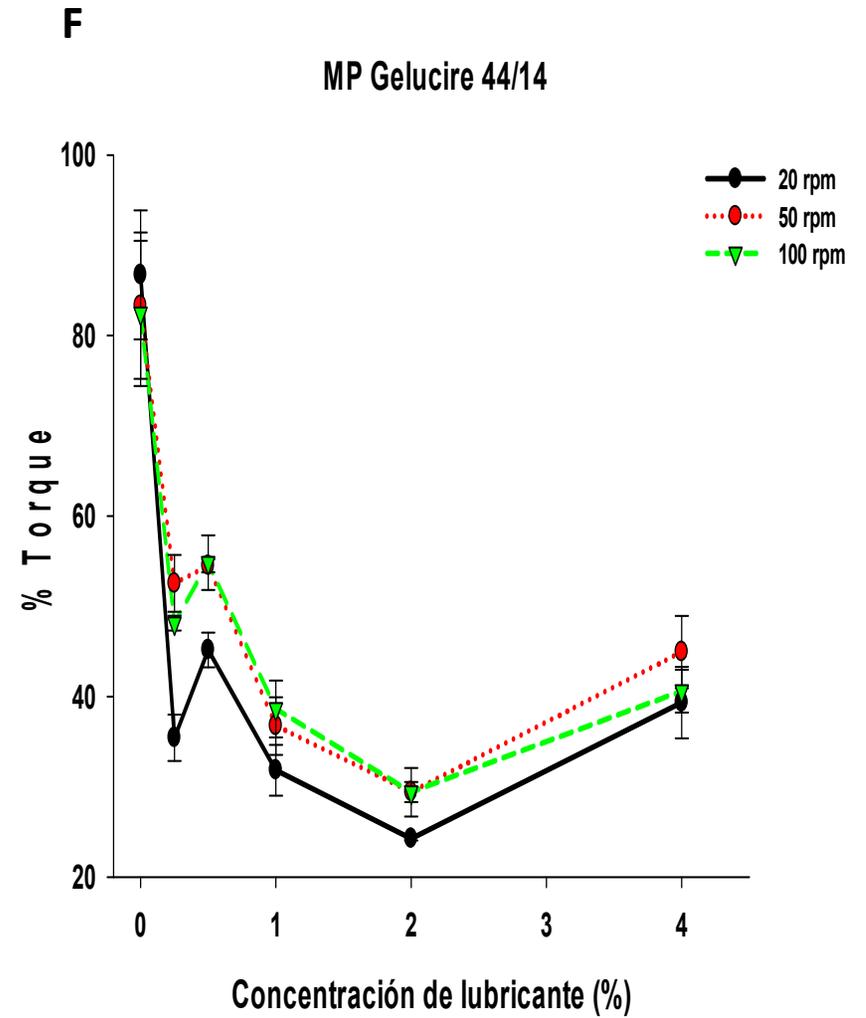
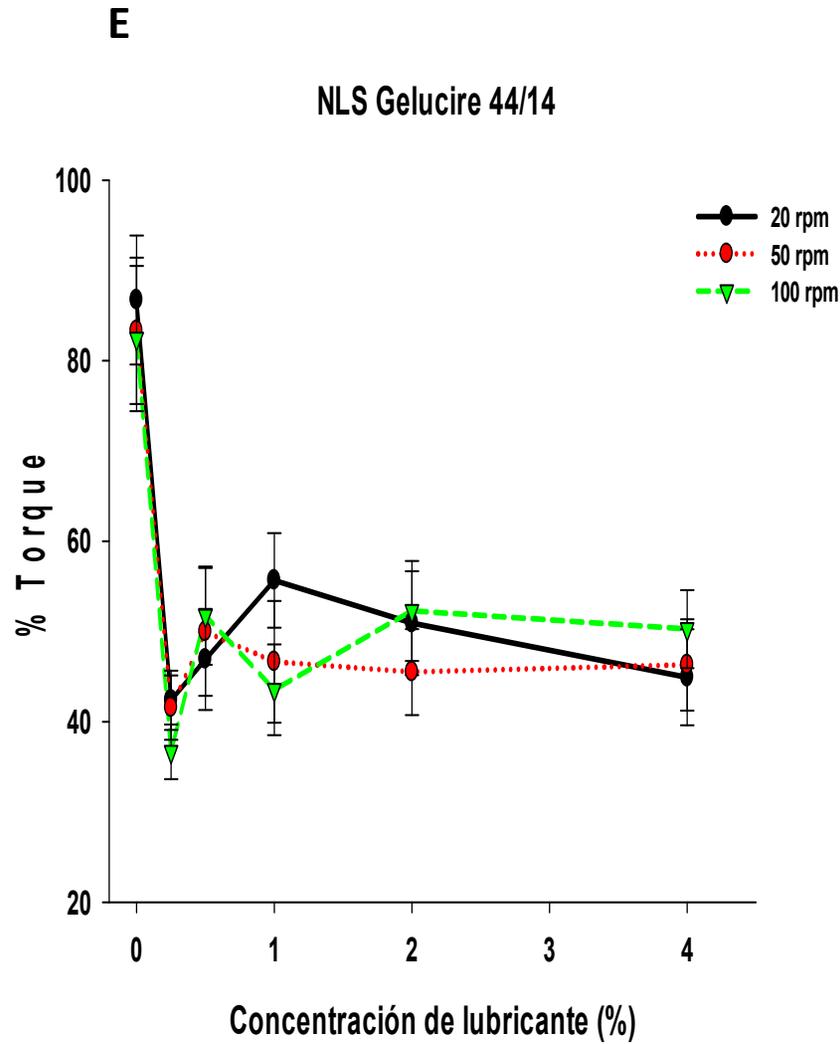


Figura 61. Efecto de la concentración de lubricante sobre la fuerza de fricción en polvos de celulosa microcristalina con Gelucire® 44/14. E) NLS; F) MP.

10.4 Propiedades de los comprimidos

10.4.1 Perfiles de compactación de Gelucire®44/14

La tabletabilidad de comprimidos de Gelucire®44/14 se representa mediante un gráfico de resistencia a la tensión frente a la presión de compactación (Figura 62). Las muestras de NLS de Gelucire®44/14 exhibieron una buena tabletabilidad similar a las muestras con MP. La prueba para la comparación de pendientes de la tabletabilidad de NP vs MP no mostró ser estadísticamente diferente para $\alpha=0.1$ en el intervalo de concentraciones estudiadas (Anexo 2). En particular, cuando la cantidad de lubricante aumentó, la tabletabilidad se mantuvo como lo indicó la relación directamente proporcional de la resistencia a la tensión y la fuerza de compresión aplicada. Esta relación se esperaba dado que, al incrementar la fuerza de compresión, las partículas se encuentran compactadas con mayor fuerza y su comportamiento de deformación incrementa, siendo los comprimidos más resistentes a la fuerza mecánica. Este comportamiento lo mostraron tanto la MP como las NPs de Gelucire®44/14, independientemente de la concentración estudiada.

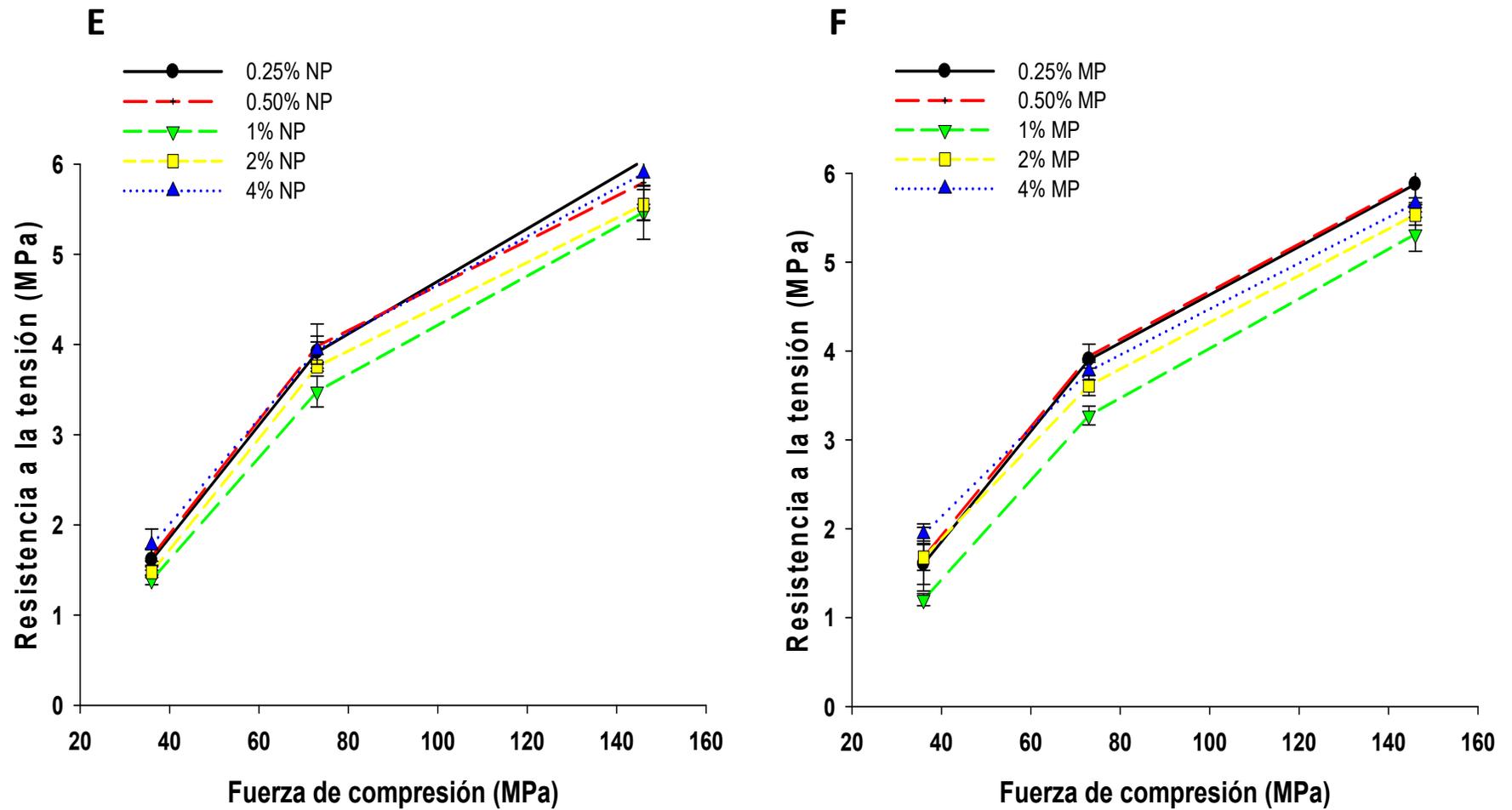


Figura 62. Perfiles de compactación para comprimidos de celulosa microcristalina con Gelucire®44/14 a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4%. E) NLS; F) MP.

10.4.2 Resistencia a la fractura

El efecto de la concentración de lubricante sobre la resistencia a la fractura durante el proceso de compresión directa para comprimidos de CMC con Gelucire®44/14 se representa en la Figura 63. Se nota una independencia de la concentración de lubricante, dado que la resistencia a la ruptura se mantiene cuando aumenta la concentración de Gelucire®44/14. Contrario a lo que sucede con el estearato de magnesio, una película menos continua recubre las partículas de CMC afectando menos las fuertes interacciones cohesivas entre las partículas de excipiente que causan una resistencia constante del comprimido. Además, la naturaleza más hidrofílica de los polioxilglicéridos contribuye a la discontinuidad de la película de lubricante. Por otro lado, el uso de NPs produjo comprimidos ligeramente más resistentes en relación con la MP, por arriba de 1% se encontró diferencia significativa para la comparación de NP vs MP (Anexo 3).

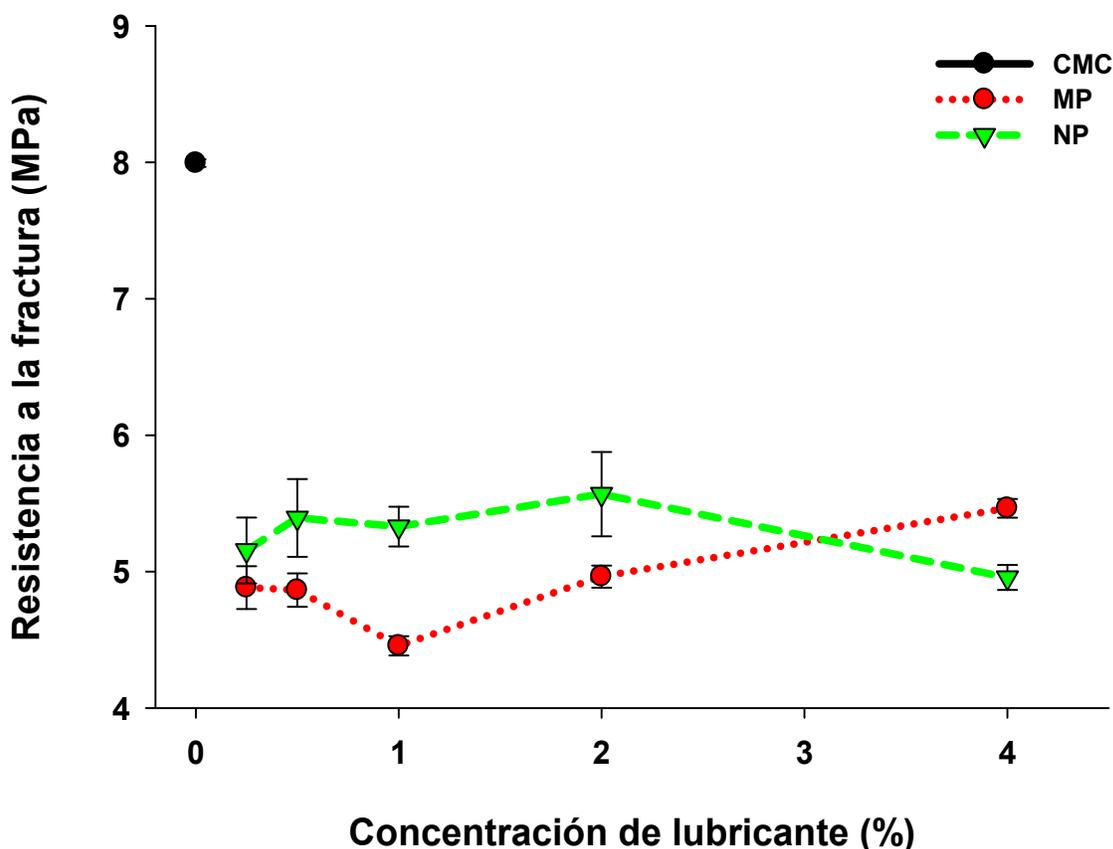


Figura 63. Efecto de la concentración de lubricante sobre la resistencia a la fractura para comprimidos de celulosa microcristalina con Gelucire®44/14.

10.4.3 Evaluación de la capacidad lubricante

10.4.3.1 Perfiles de eyección

Las Figura 64 exhibe la determinación de la FE para comprimidos con Gelucire®44/14 como lubricante. Los resultados resaltan una disminución de la FE al aumentar la concentración de lubricante, más partículas disponibles formarán la película permitiendo la disminución en la fricción debida al rompimiento de las fuerzas de adhesión pared metálica-comprimido. En caso de los polioxilglicéridos, la reducción en el tamaño de partícula no incrementó la capacidad lubricante, ya que la MP mostró menores FE que las NPs. No obstante, el uso de Gelucire®44/14 como lubricante farmacéutico no ha sido reportado, podría ser empleado como lubricante alternativo a los problemas causados por otros materiales como el estearato de magnesio. Además, todos los comprimidos mostraron baja fricción, la fuerza de eyección fue inferior a 140 N, debajo del límite óptimo (750 N) establecido por Bolhuis y Lerk (141).

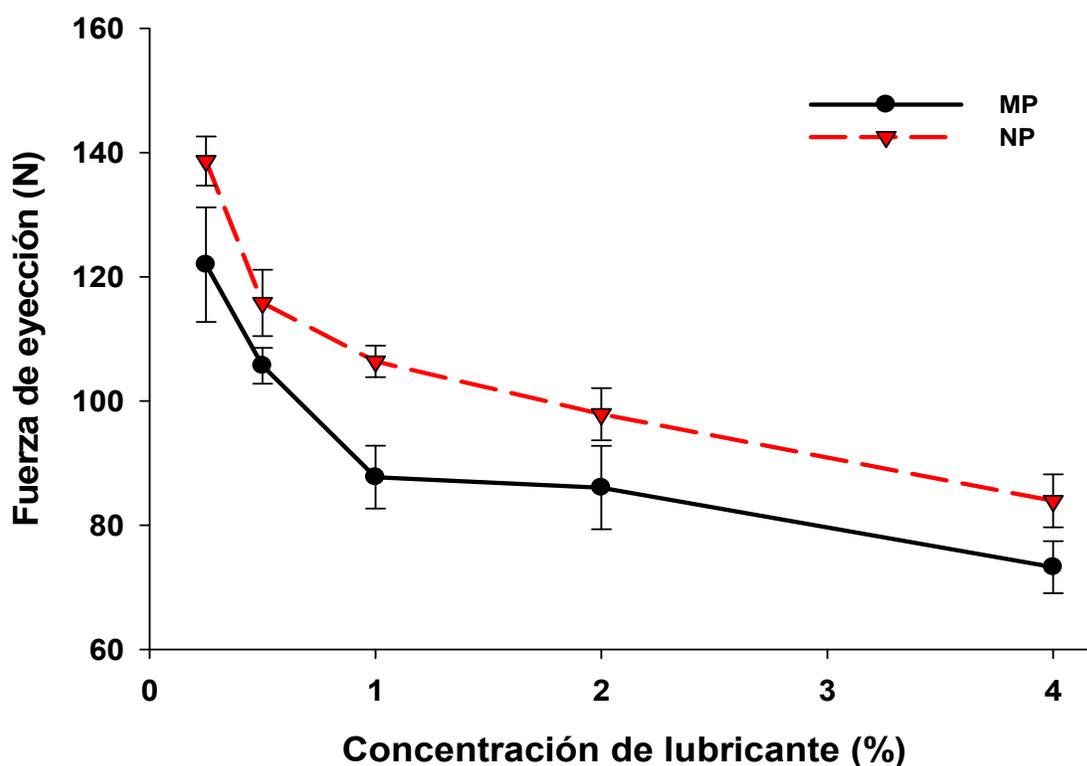


Figura 64. Efecto de la concentración de lubricante sobre la fuerza de eyección para comprimidos de celulosa microcristalina con Gelucire® 44/14.

10.4.3.2 Efecto lubricante

El porcentaje de reducción de la fuerza de fricción (FF) con respecto a comprimidos sin lubricar se calculó para obtener el efecto lubricante, el cual se muestra en la Figura 65. La reducción en la FF de Gelucire®44/14 presentó valores por arriba del 20% a partir de 0.5% de lubricante. Como MP el efecto lubricante fue mayor que las NPs, a pesar de ello una concentración 2% de NPs mostró un efecto similar a 0.5% de MP. Requiriendo que más NPs se absorban eficientemente para lograr una formación de película adecuada que rompa los enlaces pared metálica-comprimido durante el proceso de expulsión del comprimido de la matriz.

Por otro lado, se considera que la MP con un tamaño de partícula más grande (10 μm) no puede cubrir completamente la superficie del diluyente a una concentración baja, sino que mejora la relación de la fuerza de eyección cuando se agrega a concentraciones altas. Este comportamiento también fue observado para ésteres de ácidos grasos de sacarosa con tamaño de partícula de 22.2 μm y cuya estructura química es más hidrofílica (6), al igual que Gelucire®44/14.

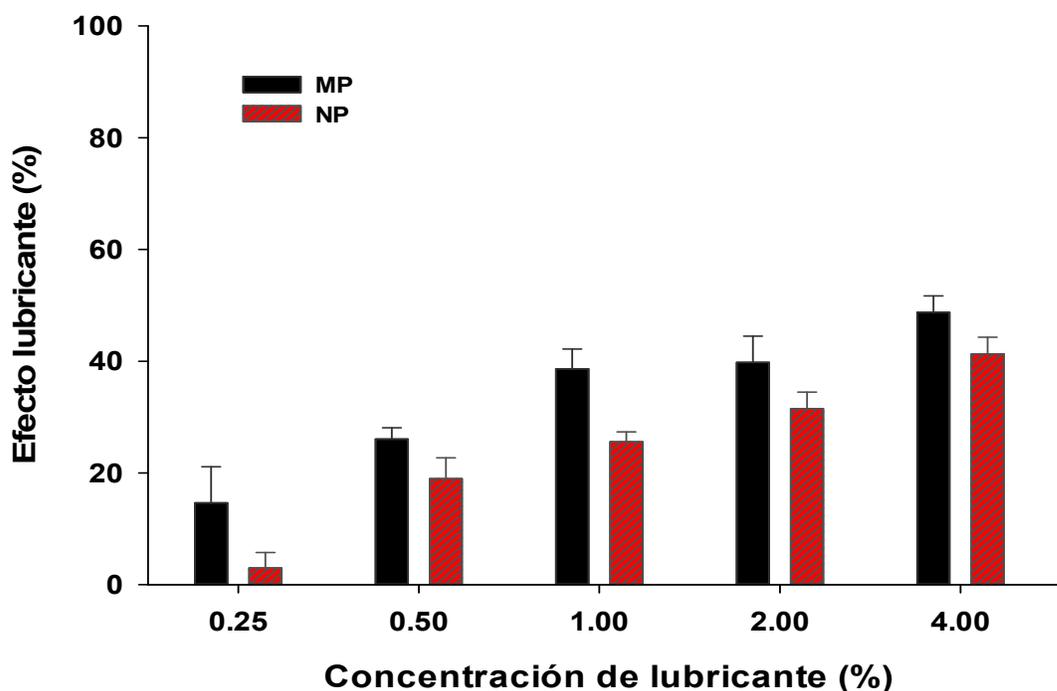


Figura 65. Porcentaje de reducción en la fuerza de eyección para comprimidos de celulosa microcristalina con Gelucire®44/14.

10.4.4 Índice de sensibilidad al lubricante (ISL)

10.4.4.1 Índices de sensibilidad al lubricante (ISL) en función de la concentración de lubricante

Los ISL en la resistencia a la ruptura para comprimidos de celulosa microcristalina con Gelucire®44/14 se presentan en la Figura 66. En general, no se observó una diferencia significativa al comparar NPs vs MP. Por lo cual, el mecanismo de formación de la película lubricante es independiente del tamaño de partícula, incorporándose en las cavidades del diluyente haciendo menos continua la película y por tanto menos sensible a este material. Por otro parte, quizá se requiera más cantidad de lubricante para llevar a cabo el recubrimiento. La dependencia de la concentración de lubricante no es notable para el caso de este material, siendo las partículas de CMC menos sensibles al uso de Gelucire®44/14.

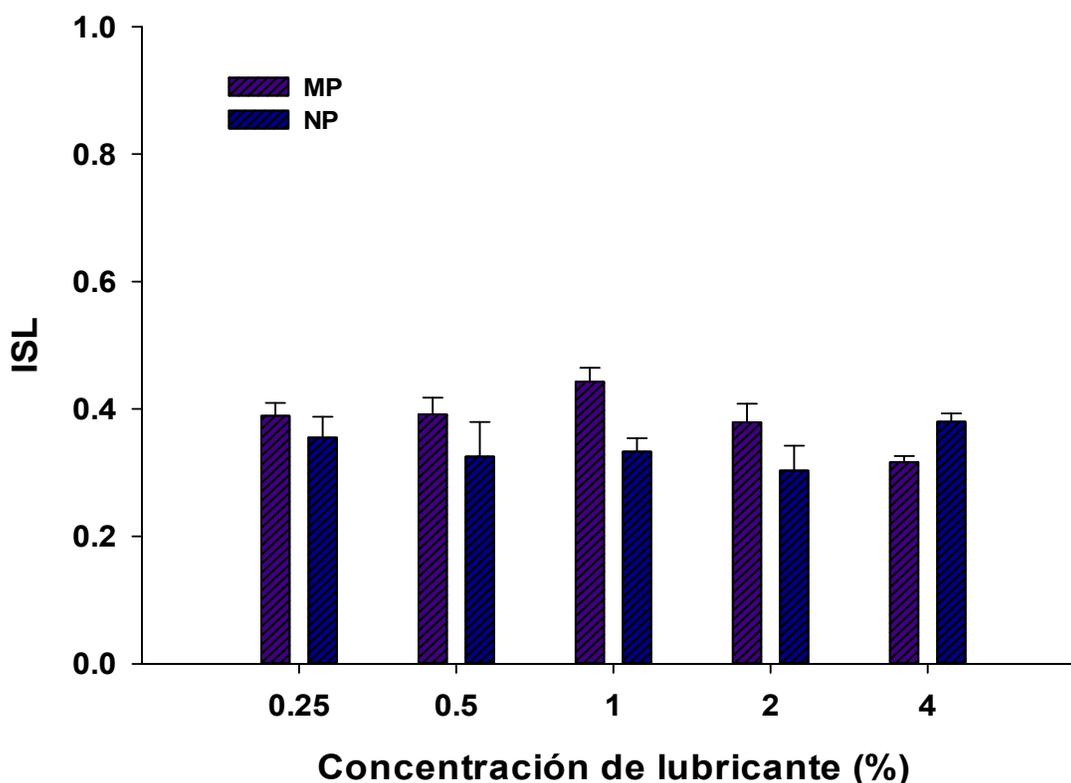


Figura 66. Índices de sensibilidad al lubricante (ISL) en la resistencia a la ruptura de comprimidos de celulosa microcristalina con Gelucire®44/14.

10.4.4.2 *Índices de sensibilidad al lubricante (ISL) en función de la fuerza de compresión*

La Figura 67 muestra los ISL de Gelucire®44/14 en la resistencia a la ruptura para comprimidos de CMC con diferentes fuerzas de compresión. Puede apreciarse que los comprimidos elaborados con NPs de lubricantes presentaron similar sensibilidad a la lubricación en comparación con su MP. Prácticamente, no existe diferencia entre las presiones de compactación de 76 y 143 MPa, lo cual hace pensar que después de una cierta presión, no se incrementa la deformación de las partículas. Solamente a 4% de MP se observó un aumento de los valores del ISL que se debe a la disminución de la resistencia del comprimido, lo que se atribuye a la formación de enlaces más débiles entre las partículas lubricante, que resultan de la compresión, en lugar de los enlaces más fuertes excipientes-excipientes (143).

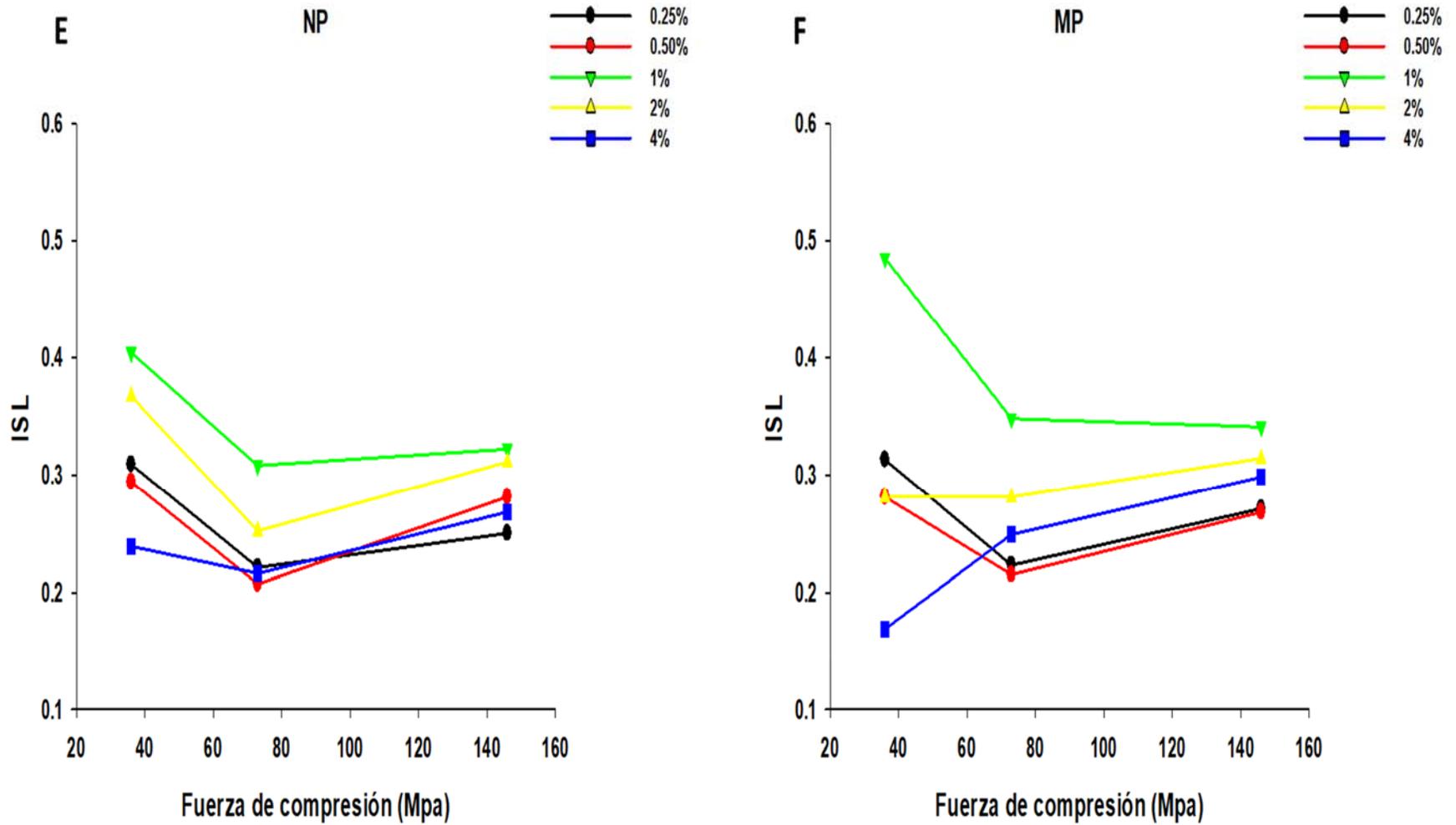


Figura 67. Coeficientes de sensibilidad al lubricante en función de la fuerza de compresión para Gelucire® 44/14. E) NLS; F) MP.

10.4.5 Relación entre fuerza de eyección y la resistencia a la ruptura

Los valores de FE/RF para Gelucire®44/14 corresponden a la Figura 68. Puede verse que el valor de FE/RF tanto para NPs como MP, es mayor que la muestra sin lubricar, lo cual indica que el lubricante produce un cambio más drástico en la resistencia a la ruptura que en la fuerza de eyección del comprimido. Aunque, esta relación se ve disminuida con el incremento de la cantidad de Gelucire®44/14, donde el efecto lubricante se ve favorecido. Los valores de FE/RF de la MP menores que las NPs confirman una mejor capacidad de lubricación de Gelucire®44/14, cuya efectividad es dependiente de su distribución sobre el diluyente y de la cantidad adicionada a la formulación (>2%).

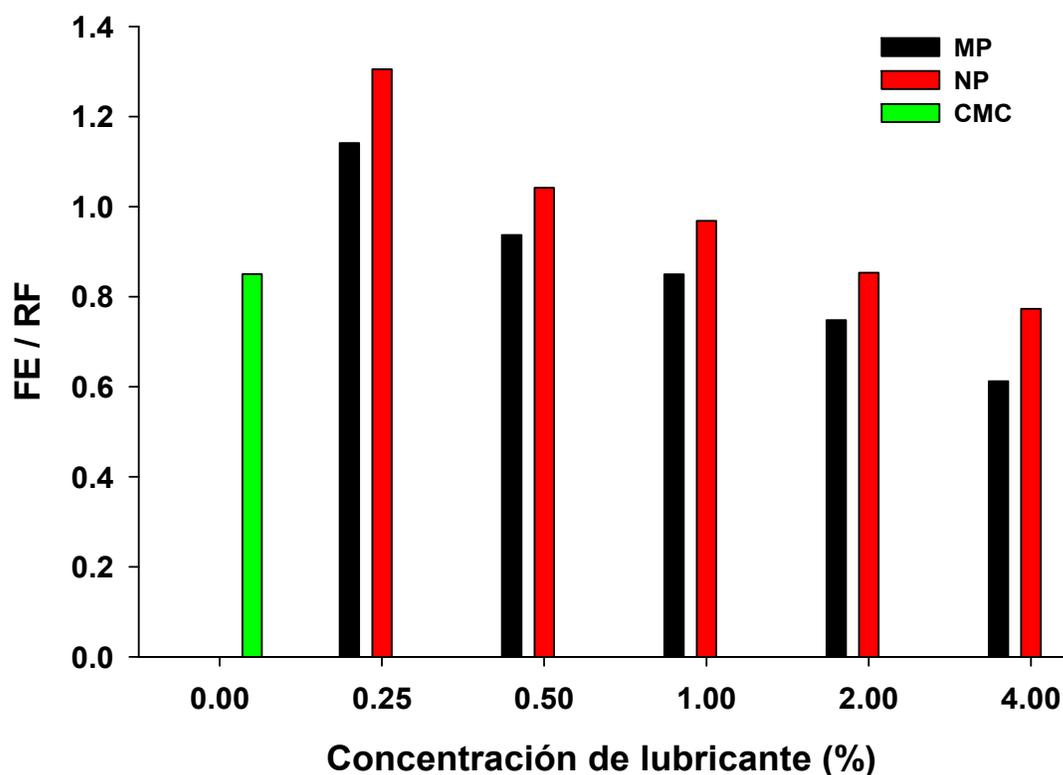


Figura 68. Relación entre fuerza de eyección y resistencia a la fractura (FE/RF) para comprimidos de celulosa microcristalina con Gelucire®44/14.

10.5 Propiedades físicas de comprimidos de celulosa microcristalina con fármaco

10.5.1 Friabilidad

El efecto de la concentración de Gelucire®44/14 sobre la friabilidad de comprimidos de CMC se muestra en la Figura 69, la resistencia mecánica de comprimidos se mantuvo por arriba de los comprimidos sin lubricar (>0.2%), dos veces menos resistentes con el incremento de la concentración de lubricante. A pesar de ello, la especificación de la FEUM marca la aceptabilidad de friabilidades no mayores al 1% (120), los comprimidos fabricados presentaron resistencia mecánica aceptable. Al comparar NPs con MP una diferencia significativa fue observada a concentraciones >2% (Anexo 4). Además, se observó un incremento en la friabilidad al aumentar la cantidad de NPs lo que plantea que el tamaño de partícula presenta un efecto significativo en cuanto a las propiedades mecánicas de los comprimidos. Quizá se esté dando una mejor incorporación de las NPs sobre la superficie del diluyente y el fármaco, que interfiere más con la formación de enlaces durante el proceso de compresión.

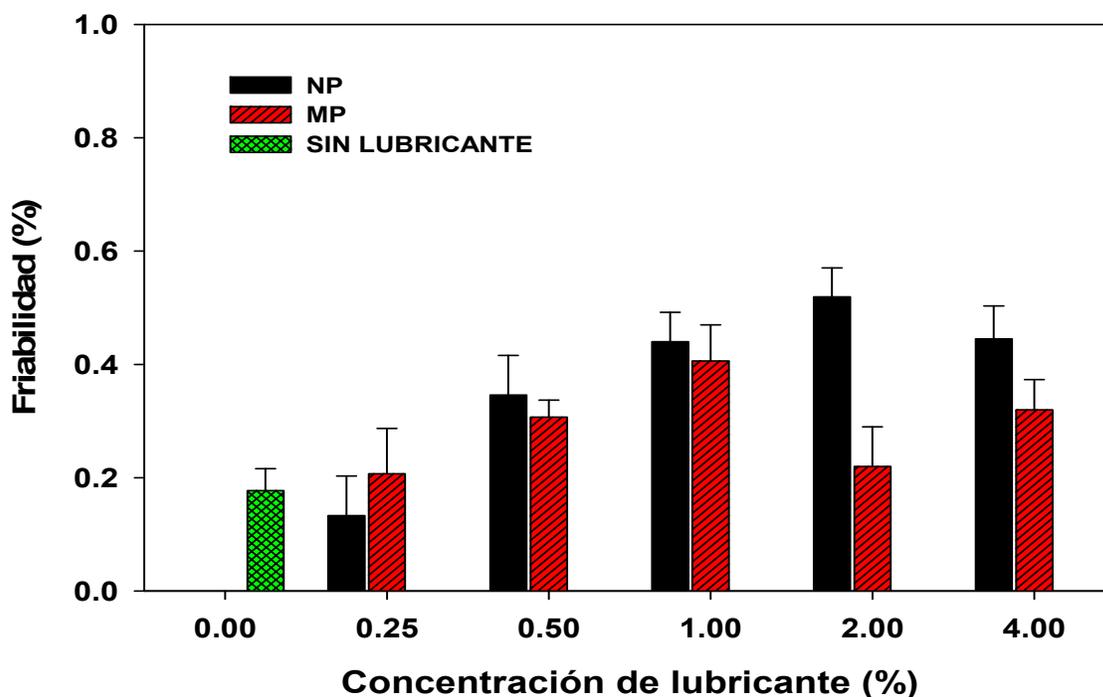


Figura 69. Prueba de friabilidad para comprimidos de CMC con Gelucire® 44/14 a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4%.

10.5.2 Desintegración

La Figura 70 presenta la relación entre la concentración de Gelucire®44/14 y el tiempo de desintegración de los comprimidos de CMC. La prueba de t de student para la comparación de medias de MP vs NPs, no mostró diferencia significativa al 95 % de confianza (Anexo 4). La estructura de Gelucire®44/14 es más hidrofílica, puesto que tiene un mayor contenido de cadenas hidrófilas cortas [C8, C10, C12 (30% -50%), C14 (5% -25%), C18 (5% -35%)]. Esta composición permite que la penetración de moléculas de agua en la matriz del comprimido no se vea afectada. Por el contrario, se favorece la desintegración con el incremento de la cantidad de polioxilglicéridos en la formulación, con tiempos de desintegración entre 10-20 s. El uso de Gelucire®44/14 puede ser una alternativa de lubricante para comprimidos que requieren una desintegración rápida y a los problemas negativos que causa el estearato de magnesio.

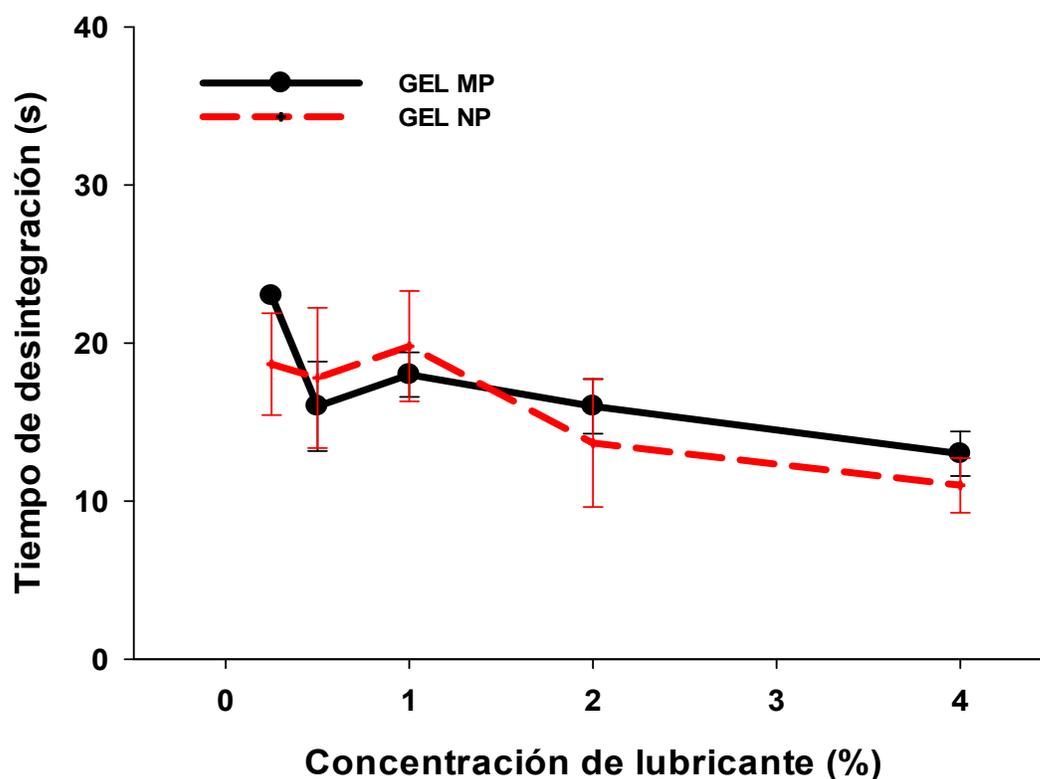


Figura 70. Comparación del tiempo de desintegración de comprimidos de celulosa microcristalina con Gelucire®44/14 a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4% como NPs y MP.

10.5.3 Disolución de acetaminofén en comprimidos de celulosa microcristalina

Los datos experimentales para la disolución de comprimidos de acetaminofén que contiene Gelucire®44/14 se exhiben en la Figura 71. La incorporación de polioxilglicéridos en los comprimidos aceleró la disolución de acetaminofén, notando perfiles de disolución similares entre MP y NPs, dado que el valor de f_2 se encuentra entre 50 y 100 indicando que no existe diferencia entre los perfiles de disolución de las formulaciones comparadas (Anexo 5).

Se alcanzó el 80 % de fármaco disuelto a 30, 10, 5, 2 y 1 min para 0.25, 0.50, 1, 2 y 4% de lubricante respectivamente, dicho comportamiento puede atribuirse a que Gelucire®44/14 forma una fina emulsión a la temperatura corporal en contacto con fluidos acuosos, que induce una pseudosolubilización de fármacos poco solubles en agua, por ejemplo, nifedipino, β estradiol, indometacina (173). Para el caso particular de NLS de Gelucire®44/14, al 4% de lubricante, se determinó el 84% de fármaco disuelto a 1 min, mientras que la MP alcanzó el 75% con la misma concentración. Ambos perfiles difieren del control, en el cual se logra el 80% de fármaco disuelto a los 30 min.

Existen varios reportes del uso de Gelucire®44/14 como matriz lipídica en cápsulas para mejorar la disolución de fármacos, por ejemplo, Massik (174) mejoró la tasa de disolución de fenitoína. En otro estudio realizado por Chambin y Jannin (175) emplearon Gelucire®44/14 para crear una matriz lipídica con acetaminofén, el cual es soluble en agua. El lípido fue fundido con 10% p/p de fármaco e incorporado en cápsulas, los autores lograron un sistema de liberación inmediata debido al efecto de solubilización de la matriz lipídica y una mejor humectabilidad del fármaco. Los resultados de nuestro estudio revelaron que la dispersión de MP o NPs de polioxilglicéridos mejoró la humectabilidad del acetaminofén y favoreció su rápida disolución en comprimidos de CMC, adicionalmente su capacidad lubricante lo hacen una buena alternativa a los efectos secundarios que presentan otros materiales, como el estearato de magnesio.

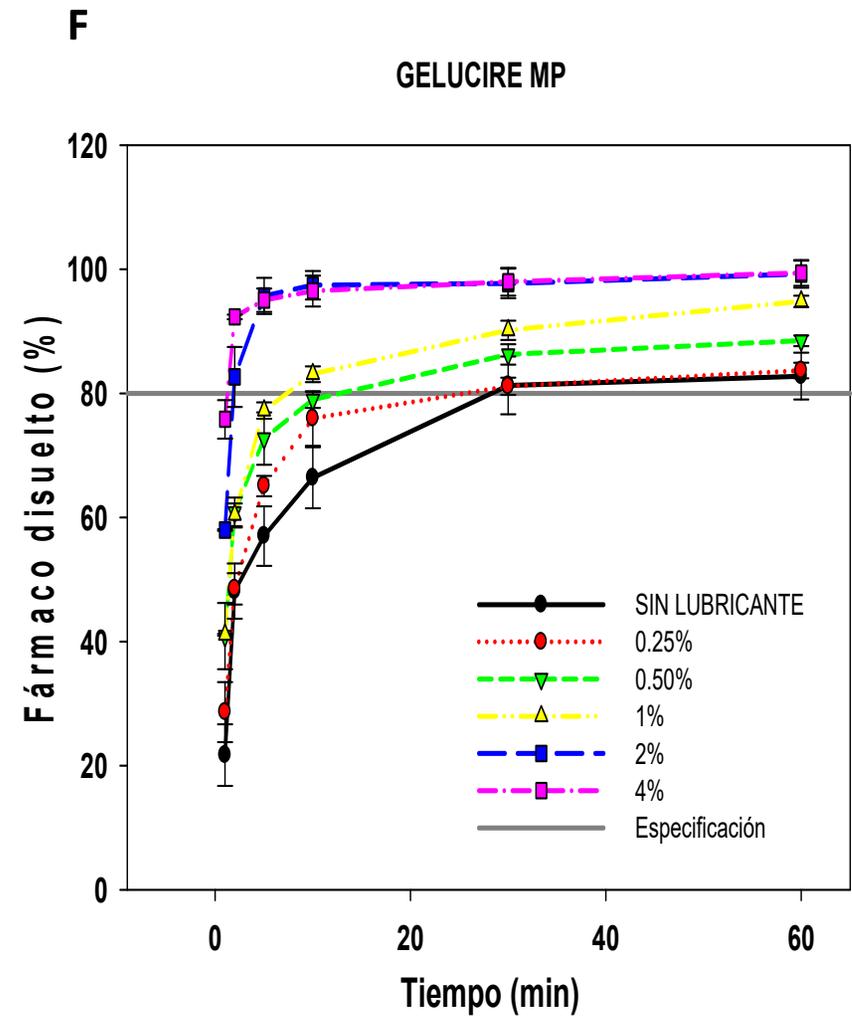
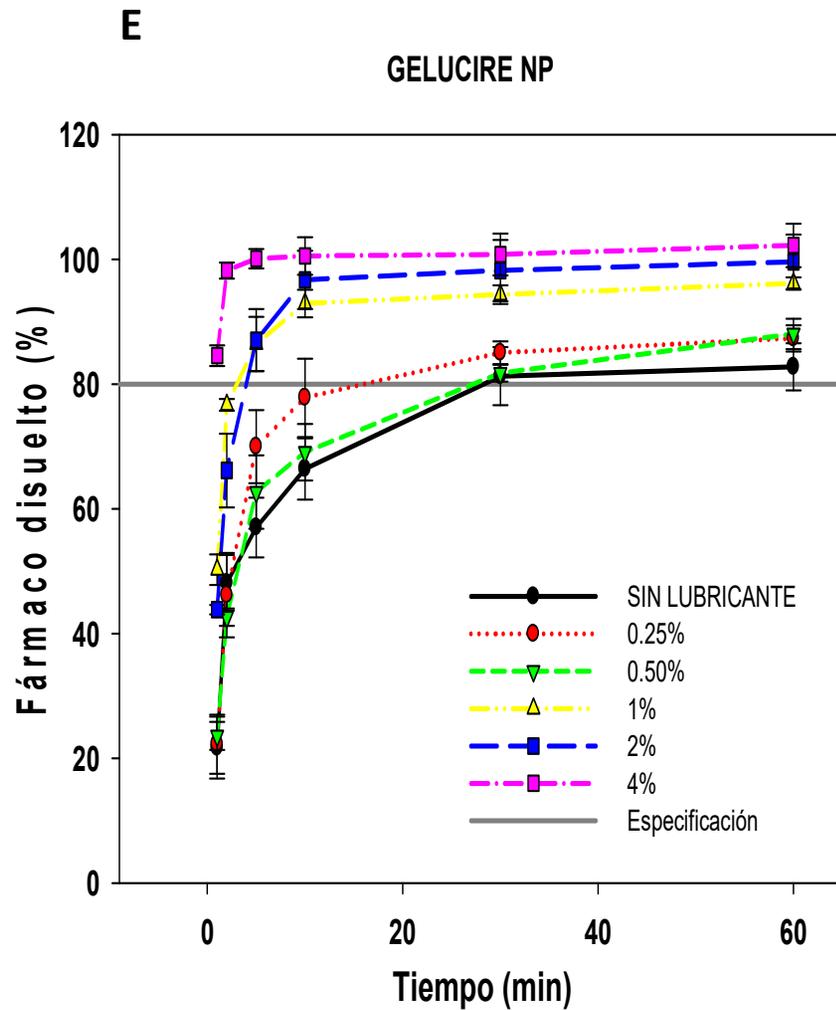


Figura 71. Efecto de Gelucire®44/14 a 0.25, 0.50, 1, 2 y 4% en la disolución de comprimidos de acetaminofén (100 mg). **E)** NLS; **F)** MP.

10.6 Interacción fármaco-lubricante

En un estudio de compatibilidad, las curvas DSC de los componentes puros se comparan con las curvas obtenidas a partir de mezclas físicas 1:1 (Figura 72). En los termogramas de los componentes puros se registraron picos característicos a 169-170.5 °C que corresponden al punto de fusión del acetaminofén; a 109 °C para la celulosa microcristalina que puede deberse al agua adsorbida en la muestra y agua externa unida por tensión superficial (153); un pico a 39-45 °C de Gelucire®44/14 fue atribuible a la fusión de la mayor proporción de glicéridos. La mezcla física (1:1) de acetaminofén con lubricante en MP presentó los picos de fusión individuales de cada componente, con un ligero desplazamiento de 45 a 40 °C y de 170.5 a 166.5 °C, para Gelucire®44/14 y acetaminofén respectivamente. A pesar del desplazamiento de los picos, los endotermas indican la compatibilidad del lubricante con el fármaco.

Por otro lado, en la mezcla física con NLS de Gelucire®44/14 el pico endotérmico correspondiente a la fusión del fármaco perdió intensidad. Cabe destacar que se presentaron dos picos de fusión a 31.5 y 37.0 °C correspondientes a la fusión de la mayor proporción de glicéridos de Gelucire®44/14, y un endoterma a 156 °C debida a los componentes minoritarios de la mezcla de glicéridos. Estas transiciones sugieren que algunas moléculas del fármaco pueden insertarse entre las cadenas de glicéridos, reduciendo el estado cristalino del lípido e impactando en la estructura de los polioxilglicéridos.

Se observó una clara disminución en la altura del pico endotérmico de Gelucire®44/14 cuando se compara MP con NPs, el grado de orden de los cristales se reflejaría en la entalpía. Cristales menos ordenados o materiales en estado amorfo requerirían menos energía que el estado cristalino para vencer las fuerzas de cohesión de la celda cristalina durante la fusión. Valores de entalpía elevados sugieren un arreglo con un grado de orden elevado en la celda cristalina y viceversa (22). Por esta razón, los lípidos dentro de las NLS presentaron un arreglo menos ordenado, en comparación con la MP.

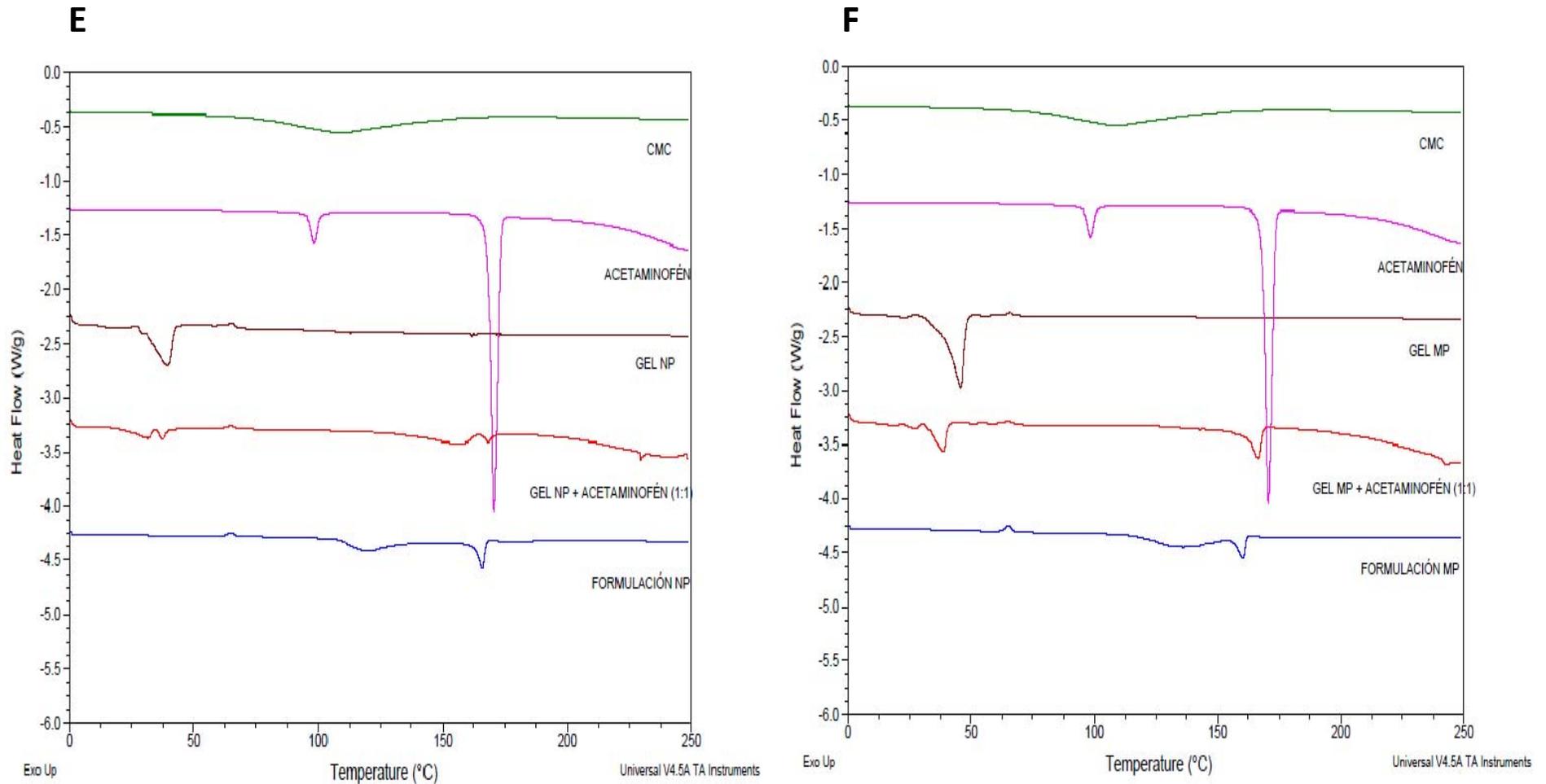


Figura 72. Estudio de interacción fármaco-lubricante obtenido por calorimetría diferencial de barrido (DSC) para Gelucire®44/14. **E)** NLS; **F)** MP. Termogramas de celulosa microcristalina (CMC); acetaminofén; mezcla física (1:1) de NLS o MP de estearato de magnesio y acetaminofén; mezcla de polvos empleada para comprimir (Formulación NP en E y Formulación MP en F).

CONCLUSIONES

- 1) Se desarrolló y optimizó el método de nanoprecipitación/intercambio iónico mediante la reacción de estearato de sodio con sulfato de magnesio para la elaboración de nanopartículas lipídicas sólidas de estearato de magnesio con eficiencias del 90% y tamaños de partícula de 240 nm.
- 2) Se prepararon eficientemente nanopartículas lipídicas sólidas de Compritol[®] ATO 888 y Gelucire[®] 44/14 por el método de dispersión en caliente, con tamaños de partícula de 300 y 220 nm respectivamente.
- 3) Se llevó a cabo la identificación química de NLS de estearato de magnesio mediante los espectros de IR y difracción de rayos X.
- 4) Se realizó la caracterización de los nanosistemas: tamaño partícula, potencial zeta, morfología y área específica. Los cambios observados en comparación con su MP fueron los responsables de su efecto lubricante.
- 5) Se observó un ligero incremento en el ángulo de reposo de NPs comparado con la MP a concentraciones menores a 1%, cantidad de NPs que no fue suficiente para mejorar las propiedades de flujo de las mezclas de polvos.
- 6) La adsorción de NPs de lubricantes en las superficies rugosas del diluyente provocó cambios significativos en la densidad verdadera y la porosidad de las mezclas de polvos.
- 7) La incorporación de NPs de lubricantes en la mezcla de polvos, específicamente para behenato de glicerilo y estearato de magnesio presentaron similar capacidad de oposición al flujo comparado con su MP, por lo que estos materiales mostraron ligera capacidad deslizando.
- 8) Se evaluó la eficiencia de lubricación de los nanosistemas, observado una disminución de la fuerza de eyección entre 15 y 30% para las NPs en comparación con la MP, de tal manera que la reducción en el tamaño de partícula mejoró la capacidad lubricante de los materiales estudiados.
- 9) Los resultados sugieren que NLS de estearato de magnesio y el behenato de glicerilo pueden formar películas en las superficies del diluyente de manera eficiente y producir un efecto lubricante con una cantidad menor.

- 10) El efecto negativo del lubricante sobre la resistencia a la ruptura de los comprimidos resultó disminuido con la adición de NLS a la mezcla, dando como resultado comprimidos más resistentes que la MP, en particular el efecto fue más notable para el estearato de magnesio.
- 11) Se sabe que la adición del lubricante podría retardar el tiempo de desintegración de los comprimidos, en este trabajo las NPs no retardaron o mantuvieron el tiempo de desintegración con el incremento de la concentración de lubricante. Este efecto fue más evidente para el caso del estearato de magnesio, que mantuvo los tiempos de desintegración a pesar del aumento de la concentración de NPs.
- 12) La prueba de friabilidad no mostró una relación directa con la concentración de lubricante, sin embargo, los comprimidos cumplieron con la especificación establecida por la FEUM.
- 13) El efecto negativo del lubricante sobre la disolución del principio activo se disminuyó con el uso de NPs de estearato de magnesio, los porcentajes de disolución de acetaminofén alcanzaron 80%, 20% más que la MP al mismo tiempo. Adicionalmente, los perfiles de disolución de NLS de estearato de magnesio fueron similares al control, un retraso en el tiempo de disolución no fue observado.
- 14) Los porcentajes de disolución de acetaminofén con NPs de Compritol®ATO 888 alcanzaron más del 80%, por arriba del 2% las NLS mejoran la tasa de disolución en comparación con su MP.
- 15) Para el caso de Gelucire®44/14, la disolución del fármaco fue más rápida al incrementar la cantidad de polioxilglicéridos, alcanzado el 100% a los 10 min. No se observó diferencia entre los perfiles de disolución de MP y NPs, a pesar del resultado, el uso de este material como lubricante puede ser una alternativa a los efectos secundarios que presenta el estearato de magnesio.
- 16) La interacción fármaco-lubricante de los nanosistemas estudiada por calorimetría diferencial de barrido mostró compatibilidad con los componentes de la formulación, comprobando su real eficiencia.
- 17) Aunque las NLS han sido usadas como sistemas de liberación de fármacos, su uso como lubricantes farmacéuticos no ha sido reportado. La reducción en el tamaño de partícula parece conservar los parámetros de calidad de los comprimidos sin perder su capacidad lubricante.

- 18) Este trabajo se ve estimulado por los requisitos de excipientes que permitan el desarrollo de mejores formulaciones, ya sean materiales nuevos o mejorados que favorezcan la eficiencia y reduzcan el costo de la producción de medicamentos.

PERSPECTIVAS

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

- 1) Estudiar el mecanismo de adhesión del lubricante sobre el diluyente mediante microscopia de fuerza atómica.
- 2) Analizar la influencia de NLS como lubricante farmacéutico en un diluyente que presente deformación elástica o fragmentable.
- 3) Evaluar el posible escalamiento del proceso de elaboración de NLS de los lípidos estudiados.
- 4) Estudiar el comportamiento lubricante de NLS en una tableteadora automatizada para un lote piloto de comprimidos.
- 5) Evaluar el uso de polioxilglicéridos como lubricante en comprimidos efervescentes.

REFERENCIAS

1. Lee J. Intrinsic adhesion force of lubricants to steel surface. *J Pharm Sci.* 2004;93(9):2310–8.
2. Lee J. Nanoscopic friction behavior of pharmaceutical materials. *Int J Pharm.* 2007;340(1–2):191–7.
3. Pai DA, Hayes AA, Okos MR. Modeling pharmaceutical compacts tensile strength based on viscoelastic properties. *Powder Technol.* 2013;239:441–50.
4. Pingali KC, Mendez R. Physicochemical behavior of pharmaceutical particles and distribution of additives in tablets due to process shear and lubricant composition. *Powder Technol.* 2014;268:1–8.
5. Uğurlu T, Halaçoğlu MD. Effects of some lubricants and evaluation of compression parameters on directly compressible powders. *Pharm Dev Technol.* 2014;19(3):347–54.
6. Aoshima H, Miyagisnima A, Nozawa Y, Sadzuka Y, Sonobe T. Glycerin fatty acid esters as a new lubricant of tablets. *Int J Pharm.* 2005;293(1–2):25–34.
7. Llusa M, Levin M, Snee RD, Muzzio FJ. Measuring the hydrophobicity of lubricated blends of pharmaceutical excipients. *Powder Technol.* 2010;198(1):101–7.
8. Abe H, Otsuka M. Effects of lubricant-mixing time on prolongation of dissolution time and its prediction by measuring near infrared spectra from tablets. *Drug Dev Ind Pharm.* 2012;38(4):412–9.
9. Otsuka M, Yamane I, Matsuda Y. Effects of lubricant mixing on compression properties of various kinds of direct compression excipients and physical. *Adv Powder Technol.* 2004;15(4):477–93.
10. Uchimoto T, Iwao Y, Ikegami Y, Murata T, Sonobe T, Miyagishima A, et al. Lubrication properties of potential alternative lubricants, glycerin fatty acid esters, to magnesium stearate. *Int J Pharm.* 2010;386(1–2):91–8.
11. Jannin V, Bérard V, N'Diaye A, Andrès C, Pourcelot Y. Comparative study of the lubricant performance of Compritol 888 ATO either used by blending or by hot melt coating. *Int J Pharm.* 2003;262(1–2):39–45.
12. Brubach JB, Jannin V, Mahler B, Bourgaux C, Lessieur P, Roy P, et al. Structural and thermal characterization of glyceryl behenate by X-ray diffraction coupled to differential calorimetry and infrared spectroscopy. *Int J Pharm.* 2007;336(2):248–56.
13. Li J, Wu Y. Lubricants in pharmaceutical solid dosage forms. *Lubricants.* 2014;2:21–43.
14. Mehnert W, Mäder K. Solid lipid nanoparticles: Production, characterization and applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012;64:83–101.
15. Quintanar-Guerrero D, Tamayo-Esquivel D, Ganem-Quintanar A, Allémann E, Doelker E. Adaptation and optimization of the emulsification-diffusion technique to prepare lipidic nanospheres. *Eur J Pharm Sci.* 2005;26(2):211–8.
16. Zambrano-zaragoza ML, Mercado-silva E, Gutiérrez-cortez E. Optimization of nanocapsules preparation by the emulsion e diffusion method for food applications. *LWT - Food Sci Technol.*

- 2011;44(6):1362–8.
17. Geszke-Moritz M, Moritz M. Solid lipid nanoparticles as attractive drug vehicles: Composition, properties and therapeutic strategies. *Mater Sci Eng C*. 2016;68:982–94.
 18. Kook Lee B, Hee Yun Y, Park K. Smart nanoparticles for drug delivery: Boundaries and opportunities. *Chem Eng Sci*. 2015;125:158–64.
 19. Vert M, Doi Y, Hellwich KH, Hess M, Hodge P, Kubisa P, et al. Terminology for biorelated polymers and applications (IUPAC recommendations 2012). *Pure Appl Chem*. 2012;84(2):377–410.
 20. Noriega-Pelaez EK, Mendoza-Munoz N, Ganem-Quintanar A, Quintanar-Guerrero D. Optimization of the emulsification and solvent displacement method for the preparation of solid lipid nanoparticles. *Drug Dev Ind Pharm*. 2011;37(2):160–6.
 21. Rosiaux Y, Jannin V, Hughes S, Marchaud D. Solid lipid excipients - Matrix agents for sustained drug delivery. *J Control release*. 2014;188:18–30.
 22. Villafuerte-Robles L, García B, Garzón M de L, Hénandez A, Vázquez ML. Nanopartículas lipídicas sólidas. *Rev Mex Ciencias Farm*. 2008;39(1):38–52.
 23. Camacho-Ortíz E. Evaluación del uso de nanopartículas lipídicas sólidas como modificadores de las propiedades de recubrimientos farmacéuticos acuosos. UNAM, México; 2010.
 24. Garzón S. MDL, Hernández L. A, Vázquez ML, Villafuerte R. L, García F. B. Preparación de nanopartículas sólidas lipídicas (SLN), y de acarreadores lipídicos nanoestructurados (NLC). *Rev Mex Ciencias Farm*. 2008;39(4):50–66.
 25. Jiang W, Hua X, Han Q, Yang X, Lu L, Wang X. Preparation of lamellar magnesium hydroxide nanoparticles via precipitation method. *Powder Technol*. 2009;191(3):227–30.
 26. Chan HK, Kwok PCL. Production methods for nanodrug particles using the bottom-up approach. *Adv Drug Deliv Rev*. 2011;63(6):406–16.
 27. Lepeltier E, Bourgaux C, Couvreur P. Nanoprecipitation and the “Ouzo effect”: Application to drug delivery devices. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;71:86–97.
 28. Botet R, Roger K. How do interactions control droplet size during nanoprecipitation? *Curr Opin Colloid Interface Sci*. 2016;22:108–12.
 29. D’Addio SM, Prud’homme RK. Controlling drug nanoparticle formation by rapid precipitation. *Adv Drug Deliv Rev*. 2011;63(6):417–26.
 30. Hernández F, Navascués I. Notas galénicas Comprimido. 2001;2:57–9.
 31. Late SG, Yu YY, Banga AK. Effects of disintegration-promoting agent, lubricants and moisture treatment on optimized fast disintegrating tablets. *Int J Pharm*. 2009;365(1–2):4–11.
 32. Pazhayattil AB, Sayeed-Desta N, Fredro-Kumbaradzi E, Collins J. Solid dose formulations. In: *Solid Oral Dose Process Validation: The Basics, Volume 1*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 9–28.

33. Patra CN, Pandit HK, Singh SP, Devi MV. Applicability and comparative evaluation of wet granulation and direct compression technology to *Rauwolfia serpentina* root powder: A technical note. *AAPS PharmSciTech*. 2008;9(1):100–4.
34. Sacher S, Khinast JG. An overview of pharmaceutical manufacturing for solid dosage forms. In: Ierapetritou MG, Ramachandran R, editors. *Process Simulation and Data Modeling in Solid Oral Drug Development and Manufacture*. New York, USA: Springer New York; 2016. p. 311–83.
35. Fonteyne M, Vercruyssen J, De Leersnyder F, Van Snick B, Vervaeke C, Remon JP, et al. Process analytical technology for continuous manufacturing of solid-dosage forms. *TrAC - Trends Anal Chem*. 2015;67:159–66.
36. IPEC – PQG. The joint good manufacturing practice guide for excipients [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 3]. p. 10. Available from: <https://www.ipec-europe.org/uploads/publications/20170517-ipec-pqg-gmp-guide-final-1536242212.pdf>
37. Cueva-Mestanza RE. Aplicación de la espectroscopia NIR para la determinación de parámetros críticos en la fabricación de comprimidos en la industria farmacéutica. *Uniuersitat Autònoma de Barcelona, España*; 2012.
38. Chang D, Chang R-K. Review of current issues in pharmaceutical excipients. *Pharm Technol*. 2007;31(5):56–66.
39. Walker N. Trends in excipient demand. *Pharmaceutical Manufacturing*. 2017 Jun;
40. Moreton C. Functionality and performance of excipients in a Quality-by-Design world. *American Pharmaceutical Review*. 2009;6–47.
41. Villafuerte-Robles L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Rev Mex Ciencias Farm*. 2011;42(1):18–36.
42. Hoag SW, Dave VS, Moolchandani V. Compression and Compaction. In: Augsburger LL, Hoag SW, editors. *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. 3rd ed. New York, USA: Informa Healthcare; 2008. p. 555–630.
43. Leuenberger H, Rohera BD. Fundamentals of powder compression. I. The compactibility and compressibility of pharmaceutical powders. *Pharm Res*. 1986;3(1):12–22.
44. Gennaro AR. *Remington Farmacia*. 20th ed. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana; 2000. 996–1022 p.
45. Mohan S. Compression physics of pharmaceutical powders: A review. *Int J Pharm Sci Res*. 2012;3(6):1580–92.
46. Amidon GE, Secrest PJ, Mudie D. Particle, powder, and compact characterization. In: Qiu Y, Chen YG, Zhang G, Liu L, Porter W, editors. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice: Second Edition*. London, UK: Academic Press; 2009. p. 163–87.
47. Bodga M. *Encyclopedia of pharmaceutical technology: Tablet Compression*. 3rd ed. New York, USA: Informa Healthcare; 2007.

48. Shah U V., Karde V, Ghoroi C, Heng JYY. Influence of particle properties on powder bulk behaviour and processability. *Int J Pharm.* 2017;518(1–2):138–54.
49. Wang J, Wen H, Desai D. Lubrication in tablet formulations. *Eur J Pharm Biopharm.* 2010;75(1):1–15.
50. Faldu B, Zalavadiya B. Lubricants: Fundamentals of tablet manufacturing. *Int J Res Pharm Chem.* 2012;2(4):921–5.
51. Miller TA, York P. Pharmaceutical tablet lubrication. *Int J Pharm.* 1988;41(1–2):1–19.
52. Podczek F, Miah Y. The influence of particle size and shape on the angle of internal friction and the flow factor of unlubricated and lubricated powders. *Int J Pharm.* 1996;144:187–94.
53. Roblot-Treupel L, Puisieux F. Distribution of magnesium stearate on the surface of lubricated particles. *Int J Pharm.* 1986;31(1–2):131–6.
54. Cartensen J. *Solid pharmaceuticals: Mechanical properties and rate phenomena.* USA: Academic Press; 1980. 211–214 p.
55. Vila-Jato JL. *Tecnología farmacéutica. Volumen I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas.* Madrid, España: Editorial Síntesis; 2001. 121–142 p.
56. Moody G, Rubinstein MH, FitzSimmons RA. Tablet lubricants I. Theory and modes of action. *Int J Pharm.* 1981;9(2):75–80.
57. Mahmoodi F, Alderborn G, Frenning G. Effect of lubrication on the distribution of force between spherical agglomerates during compression. *Powder Technol.* 2010;198(1):69–74.
58. Navaneethan C V, Missaghi S, Fassihi R. Application of powder rheometer to determine powder flow properties and lubrication efficiency of pharmaceutical particulate systems. *AAPS PharmSciTech.* 2006;6(3):E398–404.
59. Majerová D, Kulaviak L, Růžička M, Štěpánek F, Zámotný P. Effect of colloidal silica on rheological properties of common pharmaceutical excipients. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016;106:2–8.
60. Gibson M. *Pharmaceutical preformulation and formulation. A practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form.* 2nd ed. USA: CRC Press; 2001. 382–385 p.
61. Montejo V. *Tecnología farmacéutica.* 4th ed. España: Acribia; 1979. 25 p.
62. Abe H, Yasui S, Kuwata A, Takeuchi H. Improving powder flow properties of a direct compression formulation using a two-step glidant mixing process. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2009;57(7):647–52.
63. Gibson M. *Pharmaceutical preformulation and formulation.* 2nd ed. USA: Informa Healthcare; 2009. 391–394 p.
64. Li Z, Zhao LJ, Lin X, Shen L, Feng Y. Direct compaction: An update of materials, trouble-shooting, and application. *Int J Pharm.* 2017;529(1–2):543–56.
65. Reed K, Davies C, Kelly K. Tablet sticking: Using a “compression toolbox” to assess multiple tooling coatings options. *Powder Technol.* 2015;285:103–9.

66. Simmons DM, Gierer DS. A material sparing test to predict punch sticking during formulation development. *Drug Dev Ind Pharm*. 2012;38(9):1054–60.
67. Neilly JP, Vogt AD, Dziki W. Characterization of sticking residue on tablet punch faces by scanning electron microscopy and X-ray mapping. *Microsc Microanal*. 2009;15(SUPPL. 2):18–9.
68. Mosig J, Kleinebudde P. Evaluation of lubrication methods: How to generate a comparable lubrication for dry granules and powder material for tableting processes. *Powder Technol*. 2014;266:156–66.
69. Sun CC. Dependence of ejection force on tableting speed-A compaction simulation study. *Powder Technol*. 2015;279:123–6.
70. Abdel-Hamid S, Betz G. A novel tool for the prediction of tablet sticking during high speed compaction. *Pharm Dev Technol*. 2012;17(6):747–54.
71. Swaminathan V, Cobb J, Saracovan I. Measurement of the surface energy of lubricated pharmaceutical powders by inverse gas chromatography. *Int J Pharm*. 2006;312(1–2):158–65.
72. Cox S. *Pharmaceutical manufacturing handbook. Production and processes*. USA: Wiley-Interscience; 2008. 241–242 p.
73. Rojas J, López A, Gamboa Y, González C, Montoya F. Assessment of processing and polymorphic form effect on the powder and tableting properties of microcrystalline celluloses I and II. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2011;59(5):603–7.
74. Aulton M. *Pharmaceutics: The science of dosage form design*. 2nd ed. Aulton ME, editor. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2008. 408–410 p.
75. Bolhuis GK, de Jong SW, Lerk CF. The effect of magnesium stearate admixing in different types of laboratory and industrial mixers on tablet crushing strength. *Drug Dev Ind Pharm*. 1987;13(9–11):1547–67.
76. Rao KP, Chawla G, Kaushal AM, Bansal AK. Impact of solid-state properties on lubrication efficacy of magnesium stearate. *Pharm Dev Technol*. 2005;10(3):423–37.
77. Morin G, Lauren Briens S. *The effects of lubrication on pharmaceutical granules*. The University of Western Ontario; 2012.
78. Asgari M, Fatemi S, Gharebagh RS, Haririan I. Semibatch production of pharmaceutical grade magnesium stearate: A statistical approach. *Chem Eng Technol*. 2007;30(11):1512–8.
79. Okoye P, Wu SH, Dave RH. To evaluate the effect of various magnesium stearate polymorphs using powder rheology and thermal analysis. *Drug Dev Ind Pharm*. 2012;38(12):1470–8.
80. Okoye P, Wu SH. Lubrication of direct-compressible blends with magnesium stearate monohydrate and dehydrate. *Pharm Technol*. 2007;3(9):116–29.
81. Lakio S, Vajna B, Farkas I, Salokangas H, Marosi G, Yliruusi J. Challenges in detecting magnesium stearate distribution in tablets. *AAPS PharmSciTech*. 2013;14(1):435–44.
82. Dawes J, Allenspach C, Gamble JF, Greenwood R, Robbins P, Tobyn M. Application of external lubrication during the roller compaction of adhesive pharmaceutical formulations. *Pharm Dev*

- Technol. 2013;18(1):246–56.
83. Yu S, Adams M, Gururajan B, Reynolds G, Roberts R, Wu CY. The effects of lubrication on roll compaction, ribbon milling and tableting. *Chem Eng Sci.* 2013;86:9–18.
 84. Perrault M, Bertrand F, Chaouki J. An investigation of magnesium stearate mixing in a V-blender through gamma-ray detection. *Powder Technol.* 2010;200(3):234–45.
 85. Morin G, Briens L. The effect of lubricants on powder flowability for pharmaceutical application. *AAPS PharmSciTech.* 2013;14(3):1158–68.
 86. Alderborn G. Tablet and compaction. In: Aulton M, editor. *Pharmaceutics: the science of dosage form design.* 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 2002. p. 397–448.
 87. Bastos MDO, Friedrich RB, Beck RCR. Effects of filler-binders and lubricants on physicochemical properties of tablets obtained by direct compression: A 22 factorial design. *Lat Am J Pharm.* 2008;27(4):578–83.
 88. Hölzer AW SJ. Evaluation of sodium stearyl fumarate as a tablet lubricant. *Int J Pharm.* 1979;2:145–53.
 89. Kuno Y, Kojima M, Nakagami H, Yonemochi E, Terada K. Effect of the type of lubricant on the characteristics of orally disintegrating tablets manufactured using the phase transition of sugar alcohol. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008;69(3):986–92.
 90. Horio T, Yasuda M, Matsusaka S. Measurement of flowability of lubricated powders by the vibrating tube method. *Drug Dev Ind Pharm.* 2013;39(7):1063–9.
 91. Dilova V, Miteva Z, Arnaudova P. Influence of lubricants on physicomechanical and kinetic parameters of tablets. *Pharmaceutics.* 2006;53(1):21–3.
 92. Dilova V, Miteva Z, Arnaudova P. Influence of lubricants on in vitro dissolution of tablets. *Pharmaceutics.* 2005;52(3):25–7.
 93. Uchimoto T, Iwao Y, Takahashi K, Tanaka S, Agata Y, Iwamura T, et al. A comparative study of glycerin fatty acid ester and magnesium stearate on the dissolution of acetaminophen tablets using the analysis of available surface area. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;78(3):492–8.
 94. Uchimoto T, Iwao Y, Hattori H, Noguchi S, Itai S. Determination of useful ranges of mixing conditions for glycerin fatty acid ester by multiple regression analysis. *Chem Pharm Bull.* 2013;61(11):1143–8.
 95. N'Diaye A, Jannin V, Bérard V, Andrès C, Pourcelot Y. Comparative study of the lubricant performance of Compritol HD5 ATO and Compritol 888 ATO: Effect of polyethylene glycol behenate on lubricant capacity. *Int J Pharm.* 2003;254(2):263–9.
 96. Perrault M, Bertrand F, Chaouki J. An experimental investigation of the effect of the amount of lubricant on tablet properties. *Drug Dev Ind Pharm.* 2011;37(2):234–42.
 97. Aljaberi A, Chatterji A, Dong Z, Shah NH, Malick W, Singhal D, et al. Understanding and optimizing the dual excipient functionality of sodium lauryl sulfate in tablet formulation of poorly water soluble drug: Wetting and lubrication. *Pharm Dev Technol.* 2013;18(2):490–503.

98. Lieberman H. Pharmaceutical dosage forms. USA: Marcel Dekker Inc; 1980. 129–1355 p.
99. Mužíková J, Vyhlídalová B, Pekárek T. A study of micronized poloxamers as lubricants in direct compression of tablets. *Acta Pol Pharm - Drug Res.* 2013;70(6):1087–96.
100. Desai D, Zia H, Quadir A. Evaluation of selected micronized poloxamers as tablet lubricants. *Drug Deliv.* 2007;14(7):413–26.
101. Swapna KK, TEGK M. Influence of disintegrants and lubricants on dissolution rate of olanzapine. *Indian drugs.* 2011;48(1):25–9.
102. Liu Wei, Huang K, Rao X, Liu X, Sun S LX. A new water-soluble lubricant of tablets-L-leucine combined with PEG6000. *J Chinese Mater Med.* 2011;36(15):2061–5.
103. Leterme P, Gayot A, Finet G, Bizi M, Flament MP. Influence of the morphogranulometry and hydrophobicity of talc on its antisticking power in the production of tablets. *Int J Pharm.* 2005;289(1–2):109–15.
104. Waimer F, Krumme M, Danz P, Tenter U, Schmidt PC. The influence of engravings on the sticking of tablets. Investigations with an instrumented upper punch. *Pharm Dev Technol.* 1999;4(3):369–75.
105. Alderborn G, Nyström C. Pharmaceutical powder compaction technology. 1st ed. Goran Alderborn CN, editor. New York, USA: Marcel Dekker Inc; 1996.
106. Otsuka M, Yamane I. Prediction of tablet hardness based on near infrared spectra of raw mixed powders by chemometrics. *J Pharm Sci.* 2006;95(7):1425–33.
107. Kushner IV J, Moore F. Scale-up model describing the impact of lubrication on tablet tensile strength. *Int J Pharm.* 2010;399(1–2):19–30.
108. Badal-Tejedor M, Nordgren N, Schuleit M, Rutland MW, Millqvist-Fureby A. Tablet mechanics depend on nano and micro scale adhesion, lubrication and structure. *Int J Pharm.* 2015;486(1–2):315–23.
109. Jarosz PJ, Parrott EL. Effect of lubricants on tensile strengths of tablets. *Drug Dev Ind Pharm.* 1984;10(2):259–73.
110. Mitrejev A, Sinchaipanid N, Faroongsarng D. Spray-dried rice starch: Comparative evaluation of direct compression fillers. *Drug Dev Ind Pharm.* 1996;22(7):587–94.
111. Vromans H, Bolhuis GK, Lerk CF. Magnesium stearate susceptibility of directly compressible materials as an indication of fragmentation properties. *Powder Technol.* 1988;54:39–44.
112. Johansson ME. Granular magnesium stearate as a lubricant in tablet formulations. *Int J Pharm.* 1984;21(3):307–15.
113. Hong SJ, Kim SK. Effect of formulation factors on dissolution rate of nitrofurantoin tablet. *Soul Taehakkyo Yakhak Nonmunjip.* 1985;10:25–38.
114. Morasso M, Salas J, Arancibia A. Effect of mixing on the biopharmaceutical properties of sulfadiazine tablets. *Farm Prat.* 1988;43(5):177–88.
115. Ahmed M, Enever R. The influence of magnesium stearate on physical properties and biological

- availability of sulphadiazine tablet formulations. *Pharm Acta Helv.* 1978;53(12):358–64.
116. Reddy KVR, Divakar K, Venkateswara B, Shruti P. Pharmaceutical excipients- Their mechanisms. *Res J Pharm Dos Forms Technol.* 2013;5(6):355–60.
 117. Garzón Serra M de L. Almidón retrogradado para uso en compresión directa. II compactación de almidón de chayote retrogradado. *Rev Mex Ciencias Farm.* 2006;37(003):29–39.
 118. Persson AS, Ahmed H, Velaga S, Alderborn G. Powder compression properties of paracetamol, paracetamol hydrochloride, and paracetamol cocrystals and cofomers. *J Pharm Sci.* 2018;107(7):1920–7.
 119. Gharaibeh SF, Chick Al-Ard IN. Mechanical energies associated with compaction of form I and form II paracetamol powder. *Powder Technol.* 2011;214:161–8.
 120. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 11th ed. México: Secretaria de Salud; 2014. 305–308, 520–521 p.
 121. Hu Z, Oskam G, Searson PC. Influence of solvent on the growth of ZnO nanoparticles. *J Colloid Interface Sci.* 2003;263(2):454–60.
 122. Matteucci ME, Hotze MA, Johnston KP, Williams RO. Drug nanoparticles by antisolvent precipitation: Mixing energy versus surfactant stabilization. *Langmuir.* 2006;22(21):8951–9.
 123. Hoa LTM, Chi NT, Triet NM, Nhan LNT, Chien DM. Preparation of drug nanoparticles by emulsion evaporation method. *J Phys Conf Ser.* 2009;187:12047.
 124. Jog R, Burgess DJ. Pharmaceutical amorphous nanoparticles. *J Pharm Sci.* 2017;106(1):39–65.
 125. Legrand P, Lesieur S, Bochot A, Gref R, Raatjes W, Barratt G, et al. Influence of polymer behaviour in organic solution on the production of polylactide nanoparticles by nanoprecipitation. *Int J Pharm.* 2007;344(1–2):33–43.
 126. Piñón-Segundo E, Ganem-Quintanar A, Rafael Garibay-Bermúdez J, Juan Escobar-Chávez J, López-Cervantes M, Quintanar-Guerrero D. Preparation of nanoparticles by solvent displacement using a novel recirculation system. *Pharm Dev Technol.* 2006;11(4):493–501.
 127. García-Salazar G, de la Luz Zambrano-Zaragoza M, Quintanar-Guerrero D. Preparation of nanodispersions by solvent displacement using the Venturi tube. *Int J Pharm.* 2018;545(1–2):254–60.
 128. Fessi H, Elaissari A. Influence of process and formulation parameters on the formation of submicron particles by solvent displacement and emulsification – diffusion methods: Critical comparison. *Adv Colloid Interface Sci.* 2011;163(2):90–122.
 129. Mora-huertas CE, Garrigues O, Fessi H, Elaissari A. Nanocapsules prepared via nanoprecipitation and emulsification – diffusion methods : Comparative study. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012;80(1):235–9.
 130. Flourey J, Desrumaux A, Lardières J. Effect of high-pressure homogenization on droplet size distributions and rheological properties of model oil-in-water emulsions. *Innov Food Sci Emerg Technol.* 2000;1(2):127–34.
 131. Ertel KD, Carstensen JT. An examination of the physical properties of pure magnesium stearate. *Int J*

- Pharm. 1988;42(1-3):171-80.
132. Rajala R, Laine E. The effect of moisture on the structure of magnesium stearate. *Thermochim Acta*. 1995;248:177-88.
133. Sharpe SA, Celik M, Newman AW, Brittain HG. Physical characterization of the polymorphic variations of magnesium stearate and magnesium palmitate hydrate species. *Struct Chem*. 1997;8(1):73-84.
134. Delaney SP, Nethercott MJ, Mays CJ, Winquist NT, Arthur D, Calahan JL, et al. Characterization of synthesized and commercial forms of magnesium stearate using differential scanning calorimetry, thermogravimetric analysis, powder X-ray diffraction, and solid-state NMR spectroscopy. *J Pharm Sci*. 2017;106(1):338-47.
135. Saniocki I, Sakmann A, Leopold, S C. Evaluation of the suitability of various lubricants for direct compaction of sorbitol tablet formulations. *J Excipients Food*. 2013;4(4):169-82.
136. Nokhodchi A, Okwudarue ON, Valizadeh H, Momin MN. Cogrinding as a tool to produce sustained release behavior for theophylline particles containing magnesium stearate. *AAPS PharmSciTech*. 2009;10(4):1243-51.
137. Podczeczek F, Newton JM. Powder and capsule filling properties of lubricated granulated cellulose powder. *Eur J Pharm Biopharm*. 2000;50:373-7.
138. Rowe RC. Interaction of lubricants with microcrystalline cellulose and anhydrous lactose - a solubility parameter approach. *Int J Pharm*. 1988;41(3):223-6.
139. Hiestand EN. Powders: Particle-particle interactions. *J Pharm Sci*. 1966;55(12):1325-44.
140. Koskela J, Morton DAV, Stewart PJ, Juppo AM, Lakio S. The effect of mechanical dry coating with magnesium stearate on flowability and compactibility of plastically deforming microcrystalline cellulose powders. *Int J Pharm*. 2018;537(1-2):64-72.
141. Bolhuis GK, Lerk CF, Moes JR. Comparative evaluation of excipients for direct compression. *Pharm Weekbl Sci Ed*. 1979;1(1):473-82.
142. Bolhuis GK, Lerk CF, Zijlstra HT, Boer AH De. Film formation by magnesium stearate during mixing and its effect on tableting. *Pharm Weekbl*. 1975;110(16):317-25.
143. Boer AH De, Bolhuis GK, Lerk CF. Bonding characteristics by scanning electron microscopy of powders mixed with magnesium stearate. *Powder Technol*. 1978;20:75-82.
144. Di Martino P, Joiris E, Martelli S. Particle interaction of lubricated or unlubricated binary mixtures according to their particle size and densification mechanism. *Farm*. 2004;59(9):747-58.
145. Kato H, Kimura K, Izumi S, Nakamichi K, Danjo K, Sunada H. The effect of magnesium stearate particle size on tablet properties and tableting characteristics of granules prepared with standard formulation. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2005;15(6):475-80.
146. Halaçoğlu MD, Uğurlu T. Compression parameters of hexagonal boron nitride on direct compression mixture of microcrystalline cellulose and modified starch. *Pharm Dev Technol*. 2015;20(6):747-54.
147. Billany MR, Richards JH. Batch variation of magnesium stearate and its effect on the dissolution rate

- of salicylic acid from solid dosage forms. *Drug Dev Ind Pharm.* 1982;8:497–511.
148. Levy G, Gumtow RH. Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of active ingredient III. Tablet lubricants. *J Pharm Sci.* 1963;52(12):1139–44.
 149. Qu L, Zhou QT, Gengenbach T, Denman JA, Stewart PJ, Hapgood KP, et al. Investigation of the potential for direct compaction of a fine ibuprofen powder dry-coated with magnesium stearate. *Drug Dev Ind Pharm.* 2015;41(5):825–37.
 150. Sanghvi PP, Collins CC, Shukla AJ. Evaluation of Preflo modified starches as new direct compression excipients. I. Tableting characteristics. *Pharm Res.* 1993;10(11):1597–603.
 151. Pragatikumar B, Sahu R, Murphy KV., Rao S, Ramu B. A review on mechanism, importance and methods of compatibility testing in the formulation of dosage forms. *J Chem Pharm Sci.* 2011;4(4):141–51.
 152. Chadha R, Bhandari S. Drug-excipient compatibility screening-Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. *J Pharm Biomed Anal.* 2014;87:82–97.
 153. Adel AM, Abd El-Wahab ZH, Ibrahim AA, Al-Shemy MT. Characterization of microcrystalline cellulose prepared from lignocellulosic materials. Part II: Physicochemical properties. *Carbohydr Polym.* 2011;83(2):676–87.
 154. Haware R V., Vinjamuri BP, Sarkar A, Stefik M, Stagner WC. Deciphering magnesium stearate thermotropic behavior. *Int J Pharm.* 2018;548(1):314–24.
 155. Jannin V, Blas L, Chevrier S, Miolane C, Demarne F, Spitzer D. Evaluation of the digestibility of solid lipid nanoparticles of glyceryl dibehenate produced by two techniques: Ultrasonication and spray-flash evaporation. *Eur J Pharm Sci.* 2018;111:91–5.
 156. Kharia A., Singhai A., Verma R. Formulation and evaluation of polymeric nanoparticles of an antihypertensive drug for gastroretention. *Int J Pharm Sci Nanotechnol.* 2012;4(4):1157–562.
 157. Jain D, Athawale R, Bajaj A, Shrikhande S, Goel PN, Gude RP. Studies on stabilization mechanism and stealth effect of poloxamer 188 onto PLGA nanoparticles. *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2013;109:59–67.
 158. Lai F, Wissing SA, Müller RH, Fadda AM. *Artemisia arborescens* L essential oil-loaded solid lipid nanoparticles for potential agricultural application: Preparation and characterization. *AAPS PharmSciTech.* 2006;7(1):1–9.
 159. Shah NH, Stiel D, Weiss M, Infeld MH, Malick W. Evaluation of two new tablet lubricants-sodium stearyl fumarate and glyceryl behenate. Measurement of physical parameters (compactation, ejection and residual forces) in the tableting process and the effect on dissolution rate. *Drug Dev Ind Pharm.* 1986;12(8–9):1329–46.
 160. Uğurlu T, Halaçoğlu MD, Türkoğlu M. Effects of lubricants on binary direct compression mixtures. *Drug Discov Ther.* 2010;4(2):123–8.
 161. Jannin V, Leccia E, Rosiaux Y, Doucet J. Evolution of the microstructure of sustained-release matrix tablets during dissolution and storage. *Indian J Pharm Sci.* 2018;80(6):1011–20.

162. Leung LY, Mao C, Srivastava I, Du P, Yang CY. Flow function of pharmaceutical powders is predominantly governed by cohesion, not by friction coefficients. *J Pharm Sci.* 2017;106(7):1865–73.
163. Jannin V, Bérard V, Chevrier S, Malmazet A, Chavant Y, Demarne F, et al. Functional characterisation of powders consisting of mixtures of glyceryl behenate and a non-ionic surfactant applied by hot-melt coating: Lubricant performance. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2013;23(2):181–5.
164. Urbán-Morlán Z, Ganem-Rondero A, Melgoza-Contreras LM, Escobar-Chávez JJ, Nava-Arzaluz MG, Quintanar-Guerrero D. Preparation and characterization of solid lipid nanoparticles containing cyclosporine by the emulsification-diffusion method. *Int J Nanomedicine.* 2010;5(1):611–20.
165. Uğurlu T, Turkoğlu M. Hexagonal boron nitride as a tablet lubricant and a comparison with conventional lubricants. *Int J Pharm.* 2008;353:45–51.
166. Windbergs M, Strachan CJ, Kleinebudde P. Understanding the solid-state behaviour of triglyceride solid lipid extrudates and its influence on dissolution. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009;71(1):80–7.
167. Islam MT, Maniruzzaman M, Halsey SA, Chowdhry BZ, Douroumis D. Development of sustained-release formulations processed by hot-melt extrusion by using a quality-by-design approach. *Drug Deliv Transl Res.* 2014;4(4):377–87.
168. Windbergs M, Strachan CJ, Kleinebudde P. Influence of the composition of glycerides on the solid-state behaviour and the dissolution profiles of solid lipid extrudates. *Int J Pharm.* 2009;381(2):184–91.
169. Bose S, Du Y, Takhistov P, Michniak-Kohn B. Formulation optimization and topical delivery of quercetin from solid lipid based nanosystems. *Int J Pharm.* 2013;441:56–66.
170. Aburahma MH, Badr-Eldin SM. Compritol 888 ATO: a multifunctional lipid excipient in drug delivery systems and nanopharmaceuticals. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014;11(12):1865–83.
171. Bhalekar M, Pokharkar V, Madgulkar A, Patil N. Preparation and evaluation of miconazole nitrate-loaded solid lipid nanoparticles for topical delivery. *AAPS PharmSciTech.* 2009;10:289–96.
172. Galindo-Rodriguez S, Allémann E, Fessi H, Doelker E. Physicochemical parameters associated with nanoparticle formation in the salting-out, emulsification-diffusion, and nanoprecipitation methods. *Pharm Res.* 2004;21(8):1428–39.
173. Pillay V, Fassihi R. A new method for dissolution studies of lipid-filled capsules employing nifedipine as a model drug. *Pharm Res.* 1999;16(2):333–7.
174. El Massik MA, Abdallah OY, Galal S, Daabis NA. Semisolid matrix filled capsules: An approach to improve dissolution stability of phenytoin sodium formulation. *Drug Dev Ind Pharm.* 2003;29(5):531–43.
175. Chambin O, Jannin V. Interest of multifunctional lipid excipients: Case of Gelucire 44/14. *Drug Dev Ind Pharm.* 2005;31(6):527–34.
176. FDA. Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata [Internet]. 2018. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion>.

ANEXOS

ANEXO 1. Análisis estadístico para la optimización de NLS de estearato de magnesio

Análisis de varianza (ANOVA) para el efecto de la cantidad de estabilizante y la cantidad de lípido

ANOVA para TP

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
A: Cantidad de estabilizante	1.08406	1	1.08406	0.00	0.9467
B: Cantidad de lípido	1.14972	1	1.14972	0.01	0.9452
AA	1289.87	1	1289.87	5.61	0.0420*
AB	1989.96	1	1989.96	8.66	0.0164*
BB	4646.46	1	4646.46	20.22	0.0015*
Error total	2068.0	9	229.778		
Total (corr.)	11668.2	14			

ANOVA para IP

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
A: Cantidad de estabilizante	0.0145985	1	0.0145985	1.10	0.3149
B: Cantidad de lípido	0.00947201	1	0.00947201	0.71	0.4147
Error total	0.15921	12	0.0132675		
Total (corr.)	0.183281	14			

ANOVA para Eficiencia

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
A: Cantidad de estabilizante	149.229	1	149.229	4.43	0.0570
B: Cantidad de lípido	374.752	1	374.752	11.13	0.0059*
Error total	404.113	12	33.6761		
Total (corr.)	928.093	14			

ANOVA para el efecto de la velocidad de adición del lípido y la velocidad de recirculación de la fase acuosa

ANOVA para TP

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A: Velocidad de inyección	36.4022	1	36.4022	0.11	0.7548
B: Velocidad de recirculación	1035.13	1	1035.13	3.04	0.1318
Error total	2042.62	6	340.436		
Total (corr.)	3114.15	8			

ANOVA para IP

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A: Velocidad de inyección	0.0204446	1	0.0204446	6.24	0.0466*
B: Velocidad de recirculación	0.00393216	1	0.00393216	1.20	0.3153
Error total	0.0196547	6	0.00327579		
Total (corr.)	0.0440315	8			

ANOVA para Eficiencia

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A: Velocidad de inyección	28.7095	1	28.7095	0.35	0.5782
B: Velocidad de recirculación	97.2875	1	97.2875	1.17	0.3209
Error total	498.695	6	83.1158		
Total (corr.)	624.692	8			

ANOVA para la comparación de sistemas de recirculación

ANOVA para TP

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A: Dispositivo	6323.7	2	3161.85	51.23	0.0014*
B: Velocidad de inyección	1.11438	2	0.557192	0.01	0.9910
RESIDUOS	246.872	4	61.7181		
TOTAL (CORREGIDO)	6571.68	8			

ANOVA para IP

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
EFFECTOS PRINCIPALES					
A: Dispositivo	0.10953	2	0.0547651	11.76	0.0211*
B: Velocidad de inyección	0.0253635	2	0.0126818	2.72	0.1794
RESIDUOS	0.0186333	4	0.00465833		
TOTAL (CORREGIDO)	0.153527	8			

ANOVA para Eficiencia

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
EFFECTOS PRINCIPALES					
A: Dispositivo	1287.44	2	643.72	8.25	0.0381*
B: Velocidad de inyección	135.902	2	67.9509	0.87	0.4854
RESIDUOS	312.155	4	78.0389		
TOTAL (CORREGIDO)	1735.5	8			

*El valor-P < 0.05 indica diferencia significativa del efecto estudiado, con un nivel de confianza del 95.0%.

ANEXO 2. Análisis estadístico de tabletabilidad de NLS vs MP

Prueba de comparación de pendientes del gráfico de resistencia a la tensión frente a la presión de compactación (tabletabilidad)

Prueba t de student para comparar pendientes

Hipótesis nula: pendiente1 = pendiente2

Hipótesis alternativa.: pendiente1≠ pendiente2

Con el valor-P calculado menor que 0.1 se puede rechazar la hipótesis nula para $\alpha = 0.1$

Tabla 17. Valores de P para la comparación de pendientes del gráfico de resistencia a la tensión frente a la presión de compactación de estearato de magnesio.

Concentración (%)	Pendiente		VALOR DE P CALCULADO
	MP	NP	
0.25	0.0571	0.0512	0.0028*
0.50	0.0406	0.0512	0.0002*
1	0.0187	0.0431	0.0000*
2	0.0136	0.0312	0.0000*
4	0.0074	0.0209	0.0000*

Tabla 18. Valores de P para la comparación de pendientes del gráfico de resistencia a la tensión frente a la presión de compactación de Compritol® ATO 888.

Concentración (%)	Pendiente		VALOR DE P CALCULADO
	MP	NP	
0.25	0.0465	0.0478	0.8548
0.50	0.0406	0.0410	0.3681
1	0.0414	0.0362	0.0058*
2	0.0329	0.0223	0.0001*
4	0.0234	0.0157	0.0000*

Tabla 19. Valores de P para la comparación de pendientes del gráfico de resistencia a la tensión frente a la presión de compactación de Gelucire® 44/14.

Concentración (%)	Pendiente		VALOR DE P CALCULADO
	MP	NP	
0.25	0.0372	0.0387	0.6841
0.50	0.0368	0.0359	0.8380
1	0.0361	0.0357	0.4141
2	0.0338	0.0353	0.9161
4	0.0327	0.0360	0.4902

*El valor-P < 0.1 indica diferencia significativa entre las pendientes de la relación entre resistencia a la tensión y la presión de compactación, con un nivel de confianza del 90.0%.

ANEXO 3. Análisis estadístico del efecto de NLS en comparación con su MP sobre la fuerza de eyección y la resistencia a la ruptura.

Prueba t de student para comparar medias

Hipótesis nula: $\text{media}_1 = \text{media}_2$

Hipótesis alternativa.: $\text{media}_1 \neq \text{media}_2$

Con el valor-P calculado menor que 0.05 se puede rechazar la hipótesis nula para $\alpha = 0.05$

Tabla 20. Valores de P para la comparación de estearato de magnesio como polvo liofilizado de las pruebas de fuerza de eyección, efecto lubricante, ISL y resistencia a la ruptura.

Concentración (%)	VALOR DE P CALCULADO			
	FUERZA DE EYECCIÓN	EFFECTO LUBRICANTE	ISL	RESISTENCIA A LA RUPTURA
0.25	0.0046*	0.0046*	0.0008*	0.0105*
0.50	0.0065*	0.0065*	0.0000*	0.0000*
1	0.2376	0.2378	0.0001*	0.0001*
2	0.0525	0.0522	0.0000*	0.0000*
4	0.0604	0.0605	0.0000*	0.0000*

Tabla 21. Valores de P para la comparación de estearato de magnesio como dispersión de las pruebas de fuerza de eyección, efecto lubricante, ISL y resistencia a la ruptura.

Concentración (%)	VALOR DE P CALCULADO			
	FUERZA DE EYECCIÓN	EFFECTO LUBRICANTE	ISL	RESISTENCIA A LA RUPTURA
0.25	0.0005*	0.0005*	0.3017	0.3002
0.50	0.0008*	0.0008*	0.5804	0.5886
1	0.0147*	0.0147*	0.0121*	0.0118*
2	0.0006*	0.0006*	0.0005*	0.0005*
4	0.1106	0.1102	0.0003*	0.0004*

Tabla 22. Valores de P para la comparación de Compritol®ATO 88 como polvo liofilizado de las pruebas de fuerza de eyección, efecto lubricante, ISL y resistencia a la ruptura.

Concentración (%)	VALOR DE P CALCULADO			
	FUERZA DE EYECCIÓN	EFFECTO LUBRICANTE	ISL	RESISTENCIA A LA RUPTURA
0.25	0.0077*	0.0077*	0.0522	0.0556
0.50	0.5157	0.5143	0.0825	0.0808
1	0.0176*	0.0175*	0.0892	0.0912
2	0.0092*	0.0092*	0.3459	0.3445
4	0.2707	0.2708	0.6874	0.6837

Tabla 23. Valores de P para la comparación de Compritol®ATO 88 como dispersión de las pruebas de fuerza de eyección, efecto lubricante, ISL y resistencia a la ruptura.

Concentración (%)	VALOR DE P CALCULADO			
	FUERZA DE EYECCIÓN	EFFECTO LUBRICANTE	ISL	RESISTENCIA A LA RUPTURA
0.25	0.0547	0.0546	0.0109*	0.3434
0.50	0.0020*	0.0020*	0.2738	0.2621
1	0.0029*	0.0029*	0.1403	0.0993
2	0.0002*	0.0002*	0.0681	0.0003*
4	0.0001*	0.0001*	0.0081*	0.0000*

Tabla 24. Valores de P para la comparación de Gelucire®44/14 de las pruebas de fuerza de eyección, efecto lubricante, ISL y resistencia a la ruptura.

Concentración (%)	VALOR DE P CALCULADO			
	FUERZA DE EYECCIÓN	EFFECTO LUBRICANTE	ISL	RESISTENCIA A LA RUPTURA
0.25	0.0450*	0.0450*	0.1956	0.2074
0.50	0.0448*	0.0446*	0.1284	0.1281
1	0.0047*	0.0046*	0.0033*	0.0032*
2	0.0606	0.0607	0.0543	0.0567
4	0.0366*	0.0367*	0.0023*	0.0024*

*El valor-P < 0.05 indica diferencia significativa entre las medias de las dos muestras de datos, con un nivel de confianza del 95.0%.

ANEXO 4. Análisis estadístico del efecto de NLS en comparación con su MP sobre la friabilidad y desintegración de comprimidos de CMC.

Prueba t de student para comparar medias

Hipótesis nula: $media_1 = media_2$

Hipótesis alternativa.: $media_1 \neq media_2$

Con el valor-P calculado menor que 0.05 se puede rechazar la hipótesis nula para $\alpha = 0.05$

Tabla 25. Valores de P para la comparación de NLS vs MP de estearato de magnesio, Compritol®ATO 888 y Gelucire®44/14 de las pruebas de friabilidad y desintegración.

Concentración (%)	VALOR DE P CALCULADO					
	FRIABILIDAD			DESINTEGRACIÓN		
	ESTEARATO DE MAGNESIO	COMPRITOL®ATO 888	GELUCIRE®44/14	ESTEARATO DE MAGNESIO	COMPRITOL®ATO 888	GELUCIRE®44/14
0.25	0.2332	0.0127*	0.2953	0.7081	0.0027*	0.0128*
0.50	0.5326	0.0063*	0.4308	0.2354	0.0000*	0.4614
1	0.0786	0.7226	0.5224	0.0000*	0.2220	0.4021
2	0.8815	0.1882	0.0040*	0.0004*	0.0183*	0.1738
4	0.0806	0.0001*	0.0505*	0.0000*	0.3008	0.0150*

*El valor-P < 0.05 indica diferencia significativa entre las medias de las dos muestras de datos, con un nivel de confianza del 95.0%.

ANEXO 5. Factores de similitud y diferencia

Los factores de similitud y diferencia son unos cálculos matemáticos que determinan el grado de concordancia o disparidad en los perfiles de disolución de dos formulaciones diferentes obtenidos en las mismas condiciones. Dichos factores son independientes del modelo y sus criterios de aceptación son los siguientes (176):

- Factor de diferencia (f1) es aceptable entre 0 y 15, siendo 0 el ideal. Lo cual indica que prácticamente no hay diferencia entre las formulaciones.
- Factor de similitud (f2) es aceptable entre 50 y 100, siendo 100 el ideal. Lo cual indica que prácticamente las formulaciones son iguales, o muy parecidas.

El factor de diferencia (f1) calcula la diferencia porcentual (%) entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre las dos curvas. Se calcula mediante la ecuación:

$$f_1 = \left\{ \frac{(\sum_1^n |R_t - T_t|)}{\sum_1^n (R_t)} \right\} 100$$

Donde n es el número de puntos temporales, R_t es el valor de disolución de la tanda de referencia (anterior al cambio) en el tiempo t, y T_t es el valor de disolución de la tanda de prueba (posterior al cambio) en el tiempo t.

El factor de similitud (f2) es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre las dos curvas. Se calcula mediante la ecuación:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left(1 + \left(\frac{1}{n} \right) \left(\sum_1^n (R_t - T_t)^2 \right) \right)^{-0.5} 100 \right\}$$

En este estudio se han comparado los perfiles de disolución de acetaminofén en comprimidos de celulosa microcristalina sin lubricar (control) y con lubricante en forma de NLS y MP. Los cálculos del f1 y f2 se muestran en las tablas siguientes para los tres lubricantes evaluados estearato de magnesio, Compritol®ATO 888 y Gelucire®44/14.

Factor de diferencia (f1)

Tabla 26. Valores del factor de diferencia de los perfiles de disolución de acetaminofén con diferentes concentraciones de estearato de magnesio.

Concentración (%)	Factor de diferencia (f1)		
	NP vs MP	CONTROL vs NP	CONTROL vs MP
0.25	8.9	10.1	15.0*
0.50	16.0*	12.4	9.3
1	3.0	4.9	6.1
2	29.2*	7.4	37.0*
4	43.4*	13.4	52.9*

Tabla 27. Valores del factor de diferencia de los perfiles de disolución de acetaminofén con diferentes concentraciones de Compritol®ATO 888.

Concentración (%)	Factor de diferencia (f1)		
	NP vs MP	CONTROL vs NP	CONTROL vs MP
0.25	5.0	17.1*	12.7
0.50	5.5	17.3*	13.8
1	4.7	17.1*	14.1
2	17.3*	18.9*	7.9
4	24.3*	13.2	16.8*

Tabla 28. Valores del factor de diferencia de los perfiles de disolución de acetaminofén con diferentes concentraciones de Gelucire®44/14.

Concentración (%)	Factor de diferencia (f1)		
	NP vs MP	CONTROL vs NP	CONTROL vs MP
0.25	5.9	9.1	6.8
0.50	16.4*	5.8	16.5*
1	10.1	28.1*	20.0*
2	8.3	27.2*	32.7*
4	5.0	39.1*	35.9*

* Indica que existe diferencia entre las formulaciones comparadas, ya que el valor del factor de diferencia (f1) no se encuentra entre 0 y 15.

Factor de similitud (f2)

Tabla 29. Valores del factor de similitud de los perfiles de disolución de acetaminofén con diferentes concentraciones de estearato de magnesio.

Concentración (%)	Factor de similitud (f2)		
	NP vs MP	CONTROL vs NP	CONTROL vs MP
0.25	58.7	58.4	51.4
0.50	45.3*	49.0*	60.0
1	80.4	74.0	66.6
2	36.3*	62.4	38.4*
4	25.1*	48.4*	33.2*

Tabla 30. Valores del factor de similitud de los perfiles de disolución de acetaminofén con diferentes concentraciones de Compritol® ATO 888.

Concentración (%)	Factor de similitud (f2)		
	NP vs MP	CONTROL vs NP	CONTROL vs MP
0.25	67.5	43.5*	51.0
0.50	67.5	44.4*	49.8*
1	69.9	44.6*	48.0*
2	42.4*	40.8*	60.5
4	38.1*	50.1	49.4*

Tabla 31. Valores del factor de similitud de los perfiles de disolución de acetaminofén con diferentes concentraciones de Gelucire®44/14.

Concentración (%)	Factor de similitud (f2)		
	NP vs MP	CONTROL vs NP	CONTROL vs MP
0.25	68.6	56.1	61.3
0.50	46.2*	68.7	44.5*
1	50.9	30.7*	40.5*
2	50.9	31.8*	25.9*
4	63.3	19.2*	22.2*

* Indica que existe diferencia entre las formulaciones comparadas, ya que el valor del factor de similitud (f2) no se encuentra entre 50 y 100.

ANEXO 6. PUBLICACIONES

Lizbeth Martínez-Acevedo, María de la Luz Zambrano-Zaragoza, Gustavo Vidal-Romero, Susana Mendoza-Elvira, David Quintanar-Guerrero. **Evaluation of the lubricating effect of magnesium stearate and glyceryl behenate solid lipid nanoparticles in a direct compression process.**

International Journal of Pharmaceutics. 2018; 545: 170–175.

En proceso de publicación:

Lizbeth Martínez-Acevedo, Paulina Fuentes-Vázquez, David Quintanar-Guerrero. **Lubricantes: Nuevas tendencias en la fabricación de comprimidos.** Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas.

Lizbeth Martínez-Acevedo, David Quintanar-Guerrero. **Effect of solid lipid nanoparticles of magnesium stearate as lubricant on tablet properties by direct compression.**



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Pharmaceutics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijpharm

Evaluation of the lubricating effect of magnesium stearate and glyceryl behenate solid lipid nanoparticles in a direct compression process

Lizbeth Martínez-Acevedo^a, María de la Luz Zambrano-Zaragoza^b, Gustavo Vidal-Romero^a, Susana Mendoza-Elvira^c, David Quintanar-Guerrero^{a,*}

^a Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Laboratorio de Investigación y Posgrado en Tecnología Farmacéutica, Av. 1o de mayo s/n, Cuautitlán Izcalli CP 54745, Estado de México, Mexico

^b Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Laboratorio de Procesos de Transformación y Tecnologías Emergentes en Alimentos, Km 2.5 Carretera Cuautitlán–Teoloyucan, Campo 4, San Sebastián Xhala, Cuautitlán Izcalli CP 54714, Estado de México, Mexico

^c Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Laboratorio de Virología, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. 1o de mayo s/n, Cuautitlán Izcalli CP 54745, Estado de México, Mexico



ARTICLE INFO

Keywords:

Nanosystem
Lubricant
Ejection force
Direct compression
Excipient

ABSTRACT

The aim of this study was to develop solid lipid nanoparticles (SLN) and introduce them into a direct compression process to evaluate their lubricant properties. The study consisted of preparing glyceryl behenate SLN (Compritrol® 888 ATO) by hot dispersion, and magnesium stearate SLN by a novel nanoprecipitation/ion exchange method. The ejection force was measured for nanosystems and raw materials in a formulation typically used for direct compression. The smallest particle sizes obtained were 456 nm for Compritrol® 888 ATO and 330 nm for magnesium stearate. Results show that the NPs used as lubricants in a direct compression model formulation provided efficient lubrication by maintaining the lubricating properties of the system, thereby decreasing the amount of lubricant used compared to the raw material. The lubricating effect showed an increase of 15–30% for magnesium stearate and Compritrol® 888 ATO, compared to the raw material at concentrations above 2%.

1. Introduction

Recently, interest has grown in developing and improving materials that reduce the costs and time required for pharmaceutical processes. Pharmaceutical dosage forms contain more than one component – drug plus excipients – whose effectiveness depends on their surface properties (Lee, 2004). Surface interactions between two particles, or between a particle and the processing equipment, influence such parameters of pharmaceutical formulations as density distribution, tablet strength, blending uniformity, flow characteristics, granulation and disintegration, among others (Lee, 2007). For this reason, lubricants have a high impact on manufacturing processes, though only small quantities are added to the formulation.

Successful formation of pharmaceutical tablets by compressing solid particulate matter depends on interparticulate bonding across particle-particle interfaces (Pai et al., 2013); consequently, the shape, particle size and electrostatics of pharmaceutical excipients all play important roles (Pingali and Mendez, 2014). Because particle adhesion is made possible by either the presence of a binder or a greater contact area, reducing the particle size could modify the lubricating ability of the

excipients used in the compression process, since a larger contact area is available to reduce interparticle friction and friction between the tablet and the metal surface. This directly affects the density and tensile strength of a compacted powder.

A lubricant can reduce interparticle friction during densification and friction between the material and the die wall during the ejection phase (Uğurlu and Halaçoğlu, 2014). The most commonly-used lubricant is magnesium stearate, but it has been shown to have adverse effects on tablet hardness and retards dissolution time (Aoshima et al., 2005; Llusa et al., 2010; Otsuka et al., 2004; Uchimoto et al., 2010). Compared to magnesium stearate, fatty acid ester compounds have fewer adverse effects on tablet hardness, dissolution and disintegration time, due to their lower hydrophobic properties. These materials include glyceryl monostearate, glyceryl dibehenate and glyceryl tribehenate (Compritrol® 888 ATO) (Jannin et al., 2003; N'Diaye et al., 2003). An amount equal to 2% (w/w) of Compritrol® 888 ATO showed the same lubrication effectiveness as 0.75% (w/w) of magnesium stearate in microcrystalline cellulose tablets (Wang et al., 2010). Compritrol® 888 ATO consists of a mixture of mono, di and tri glycerol behenates (18, 52 and 28%, respectively), and is commonly used as a

* Corresponding author.

E-mail address: quintana@unam.mx (D. Quintanar-Guerrero).

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.05.002>

Received 19 January 2018; Received in revised form 16 April 2018; Accepted 1 May 2018

Available online 02 May 2018

0378-5173/ © 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

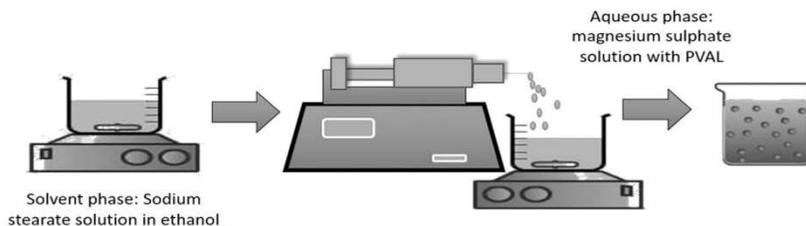


Fig. 1. The nanoprecipitation/ion exchange method for preparing magnesium stearate SLN by the reaction of sodium stearate with magnesium sulphate.

lubricant at 1.5–3% (w/w) during the compression process as an alternative substance when magnesium stearate causes problems (Brubach et al., 2007; Li and Wu, 2014).

In recent years, solid lipid nanoparticles (SLN) have increasingly drawn the attention of the pharmaceutical, cosmetic and nutraceutical industries as an option for particle size reduction (Mehnert and Mäder, 2012). The term ‘solid lipid nanoparticles’ has been used to designate nanoparticles obtained from lipids (Noriega-Peláez et al., 2011), which are used due to their low toxicity, high biodegradability and potential for modifying the bioavailability of some drugs (Rosiaux et al., 2014). Though SLN have been used as drug delivery systems (Quintanar-Guerrero et al., 2005; Zambrano-Zaragoza et al., 2011), their utilization as pharmaceutical lubricants has not been reported. In the present study, the hot dispersion method was employed to produce Compritol® 888 ATO (glyceryl behenate) SLN, while magnesium stearate SLN were prepared using the nanoprecipitation/ion exchange method based on the reaction of sodium stearate with magnesium sulphate using polyvinyl alcohol (PVAL) as the stabilizer. The aim of this study was to evaluate the effect of Compritol® 888 ATO and magnesium stearate SLN as pharmaceutical lubricants compared to the raw material in a direct compression model formulation.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Glyceryl behenate (Compritol® 888 ATO; Gattefossé) was donated by Lyontec (Mexico City, Mexico). The stabilizing agent polyvinyl alcohol (PVAL), with a molecular mass of 26,000 (Mowiol® 4-88), was obtained from Hoechst (Frankfurt-am-Main, Germany). The water-miscible solvent used was ethanol (analytical grade), supplied by Fermont (Monterrey, Mexico). Sodium stearate and magnesium sulphate were supplied by J.T. Baker. Distilled water was of Milli-Q quality (Millipore, Bedford, MD, USA). The diluent for direct compression, microcrystalline cellulose (Avicel® PH 200), was supplied by FMC Biopolymer (Mexico City, Mexico). All other reagents were of at least analytical grade.

2.2. Preparation of the Compritol® 888 ATO SLN

The SLN of Compritol® 888 ATO were prepared using the hot

dispersion method, which consists in heating the lipid beyond its melting point, Compritol® 888 ATO was melted at 85 °C. An amount of 4 g of lipid (internal phase) was dispersed by mechanical stirring for 5 min at 1200 rpm in 100 mL of an aqueous solution containing 1% (w/v) of PVAL as the stabilizer, dissolved previously. The temperature of the aqueous phase was the same as that used to melt the lipid. The o/w emulsion formed was homogenized by high-efficiency stirring (rotor-stator system, Ultra-Turrax apparatus, T18 IKA; Labortechnik, Wilmington, DE, USA) at 11,000 rpm for 5 min in 3 cycles. Seeking to optimize Compritol SLN preparation by the hot dispersion method, different amounts of stabilizer were evaluated (0.25, 0.50, 1, 2, 2.5, 3 and 5% w/w).

2.3. Preparation of the magnesium stearate SLN

The magnesium stearate SLN were prepared by a novel nanoprecipitation/ion exchange method based on the reaction of sodium stearate with magnesium sulphate, also with PVAL as the stabilizer. This method requires a miscible organic solvent to dissolve the lipid. In our work, ethanol at 53 °C was used to solubilize the sodium stearate. This lipid phase was added by injection at 2 mL/min to 100 mL of an aqueous solution (antisolvent phase) containing magnesium sulphate and 0.1% w/w of PVAL as the stabilizer. The solvent was mixed with the antisolvent by a mechanical stirring system at 1200 rpm for 15 min. Lipid particles were formed after complete removal of the solvent, which led to the precipitation of the nanoparticles. The nanoprecipitation method for preparing magnesium stearate SLN is shown in Fig. 1. To identify the magnesium stearate SLN, IR spectroscopy and X-ray diffraction were carried out using the raw material as a comparative reference.

2.4. Evaluation of process variables in the nanoprecipitation/ion exchange method

In an effort to optimize the magnesium stearate SLN method, various process variables were evaluated: the addition rate of the solvent phase, the stirring rate of the antisolvent phase, the amount of stabilizer, and the amount of lipid. The levels analyzed are summarized in Table 1.

The first step in assessing the effect of the addition rate of the solvent phase and the stirring rate of the antisolvent phase consisted in conducting a 3²-experimental design in triplicate. Because a significant

Table 1
Process variables optimized in the nanoprecipitation/ion exchange method for preparing magnesium stearate SLN.

Parameter studied	Addition rate (mL/min)	Stirring rate (rpm)	% PVAL	Amount of sodium stearate (mg)	Amount of magnesium sulphate (mg/mL)
Addition rate of sodium stearate solution (mL/min)	1, 2, 4	NA	0.1	200	2.5
Stirring rate (rpm)	200, 400, 800, 1200, 11000, 16000, 19000	2	0.1	200	2.5
Amount of stabilizer (% PVAL)	0.10, 0.25, 0.50, 1, 2, 3, 5	2	1200	NA	2.5
Amount of sodium stearate (mg)	50, 100, 150, 200, 250	2	1200	0.1	2.5

difference was observed for the stirring rate, two stirring systems were studied: mechanical stirring and high-efficient stirring (rotor-stator system).

2.5. Particle size analysis

The average size and polydispersity index were determined by the laser light-scattering technique (Coulter® N4, Coulter, Florida, USA). Measurements were obtained at a 90° fixed angle for 180 s and a temperature of 25 °C. Dispersions were diluted with water and measurements were made in triplicate for all batches prepared.

2.6. Application of the SLNs in a model formulation

The formulations consisted of a diluent, microcrystalline cellulose (Avicel® PII-200), and the lubricant mixture. The weight of the powder used to form a compact, 400-mg tablet was held constant. Because Avicel® PH-200 is an excellent material for direct compression, it was chosen as the diluent-binder in the model formulation. Various concentrations of the lubricant were evaluated (1, 2, 3 and 4% w/w), either in the form of nanoparticles or as raw material. The powders were mixed for 5 min in a cube blender, and the tablets (400 mg) were prepared using a single-punch tablet machine (Carver Laboratory Press, Perkin Elmer, USA) at a compression force of 4.9 kN.

The NPs were incorporated in two different ways: as a lyophilized powder, and as a dispersion at 1, 2, 3 and 4% w/w. In the first case, the powder was mixed with the diluent; in the second, the NP dispersion was sprayed homogeneously over the diluent without drying.

2.7. Ejection force determination

The ejection force was measured in a texture analyzer (CT3 Texturometer, Brookfield, USA) with a load cell of 245 N. The powders were compressed with a 13-mm diameter punch in a single-punch tablet machine. To measure the ejection force, a cylinder 12.7 mm in diameter and 35 mm long was used. The compressed powder inside the die was ejected with this cylinder adapted to the apparatus, using a target distance value of 10.0 mm. Measurements were made in triplicate at 2 mm/s.

2.8. Statistical analysis

An analysis of variance (ANOVA) with between-means comparisons by a *t*-student test at a significance level of 0.05 was used to evaluate the influence of the SLN as pharmaceutical lubricants on the ejection force. An analysis of variance was performed using STATGRAPHICS® Centurion XVI software (Statpoint Technologies, INC.).

3. Results and discussion

3.1. Particle size

The Compritol® 888 ATO SLN were prepared efficiently by the hot dispersion method. The smallest particle size was obtained for Compritol (456 ± 7 nm) using homogenization at 11,000 rpm for 3 cycles. The polydispersity index (PDI) was narrow for all the batches, with values of 0.35 ± 0.03, indicative of a homogeneous particle size distribution. Different batches were prepared to evaluate the influence of the stabilizer concentration. Results are shown in Fig. 2. A marked reduction in size is observed for stabilizer concentrations < 2% (w/v). At concentrations > 2% (w/v) the viscosity in the external phase increased, which may have limited the diffusion rate of lipid molecules resulting in larger particles. These results are consistent with those reported by Noriega-Peláez et al. (2011) for Compritol® 888 ATO, Geleol®, Gelucire® 44/14, and stearic acid SLN prepared by the emulsification and solvent displacement method. Those authors observed that

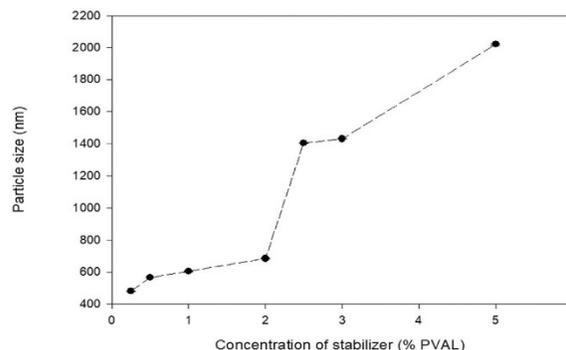


Fig. 2. Effect of the amount of stabilizer on Compritol® 888 ATO SLN by the hot dispersion method.

the size of SLN increased or remained constant with the increase in stabilizer concentration due to an increase in the viscosity of the continuous phase, and that excess stabilizer did not play a significant role in reducing particle size.

The particle size of the magnesium stearate SLN was 330 ± 2 nm. These nanoparticles were efficiently prepared by the novel nanoprecipitation/ion exchange method based on the reaction of sodium stearate with magnesium sulphate. A homogeneous particle size distribution was obtained (PDI = 0.09 ± 0.02) under the following conditions: a stirring rate of 1200 rpm, an addition rate of 2 mL/min, a surfactant % of 0.1% (w/v), and 200 mg of the lipid. The properties of the magnesium stearate nanoparticles are shown in Fig. 3. IR spectra show the bands obtained around 1700–1750 cm⁻¹, which represent the C=O stearate group. The bands observed at 2800–2900 cm⁻¹ correspond to the C–H bond of the hydrocarbon chain. The results of X-ray diffraction confirmed the presence of magnesium stearate NPs when compared to a batch of raw material as reference, noting the coincidence of the peaks in the superposition of the diffractograms shown in Fig. 3B.

3.2. Nanoprecipitation/ion exchange optimization

Seeking to optimize the conditions for the nanoprecipitation/ion exchange method, several process variables were evaluated. Results for the amount of stabilizer are shown in Fig. 4. An increase in particle size was observed when the amount of PVAL was raised. The smallest particle sizes (350 nm) were obtained at stabilizer concentrations below 1%. Matteucci et al. (2006) achieved similar results for itraconazole nanoparticle dispersions stabilized by nonionic polymers using anti-solvent precipitation at stabilizer concentrations above 2.5%. Their results showed that without poloxamer 407 (P407) as a stabilizer, particle sizes were larger (1–5 μm in diameter), but that adding P407 to the formulation mitigated the agglomeration of nanoparticles during antisolvent precipitation, producing sizes of approximately 300 nm. Increasing the P407 concentration led to a decrease in average particle size until a threshold was reached, as in the case of the magnesium stearate SLN prepared in the present study. In addition, 0.1% of stabilizer was found to be optimal for preventing agglomeration at a particle size of 330 nm for the magnesium stearate nanoparticles. According to Chi et al. (2009), adding the stabilizer decreased average particle size if the drug particle had multiple hydrodynamic domains, which prevent crystal aggregation. However, increasing the concentration of stabilizer increased viscosity and slowed down the diffusion process between solvent and antisolvent, leading to slower nucleation rates. Therefore, particle size and stabilizer concentration revealed a linear relationship (Jog and Burgess, 2017).

For this reason, the viscosity effect of increasing the stabilizer in the

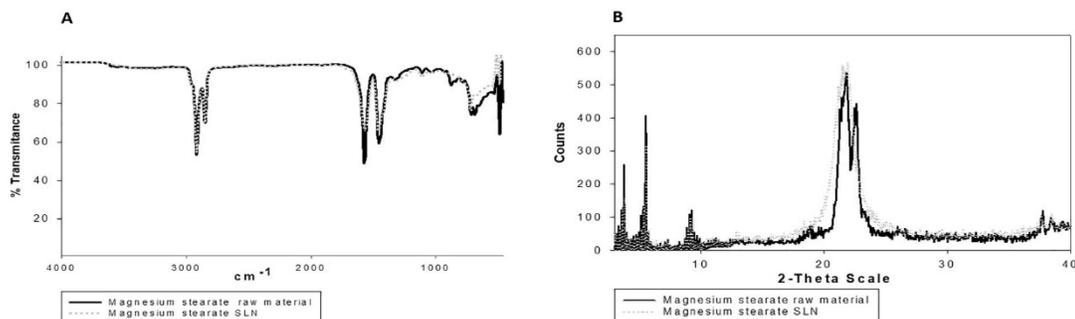


Fig. 3. Magnesium stearate nanoparticles identified and compared to the raw material: A) IR spectroscopy; and B) X-ray diffraction.

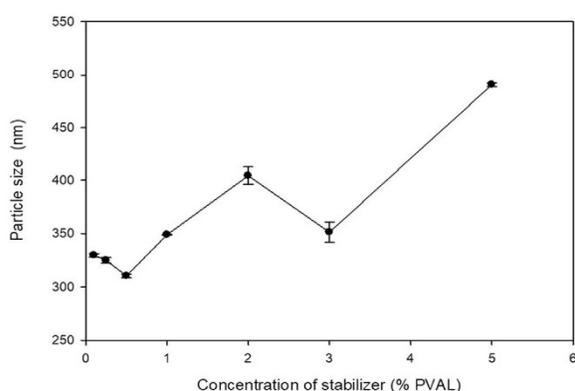


Fig. 4. Effect of the amount of stabilizer on magnesium stearate SLN by the nanoprecipitation/ion exchange method.

antisolvent phase limited both the diffusion of the sodium stearate and the sodium-to-magnesium exchange. Amounts of PVAL below 0.5% were adequate for achieving physically-stable dispersions and preventing nanoparticle growth and agglomeration.

The results for the addition rate of the sodium stearate solution tested showed no statistical significance at $p < 0.05$ for differences in particle size ($p = 0.1914$). A reduction of particle size was observed as the addition rate increased; however, as this process variable had no effect on the nanoprecipitation method, the decision was taken to use a medium addition rate (2 mL/min). This method proved to be more dependent on the stirring rate, as the difference was significant ($p = 0.0179$). A reduction of particle size was obtained upon reducing the stirring rate. The results of comparing the two stirring systems – mechanical vs. high-efficiency stirring (rotor-stator system) – are shown in Fig. 5. Stirring performed above 11,000 rpm did not produce smaller sizes (above 600 nm), but nanometer sizes were obtained using mechanical stirring (maximum 1200 rpm). The explanation of this behavior is that NP formation is highly-dependent on the diffusion rate of the solvent into the antisolvent phase, and on the stabilizer's ability to prevent lipid aggregation. Solvent diffusion brings lipid (sodium stearate) into the antisolvent phase, and mechanical stirring improves solvent diffusion. Meanwhile, the expansion of the organic solvent provides time for stabilizer absorption into the nanoparticle surface to prevent coagulation in the center during stirring, compared to the rotor-stator system, which causes substantial turbulence that impedes solvent diffusion and ion exchange (Fessi and Elaissari, 2011; Mora-Huertas et al., 2012). Finally, the rotor-stator system also generates greater turbulent intensity that could lead to a higher collision rate between

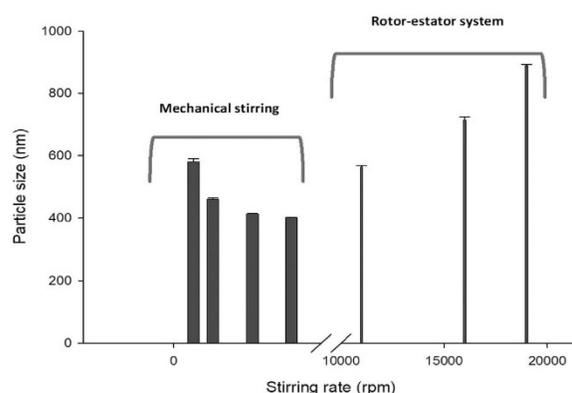


Fig. 5. Effect of the stirring rate for magnesium stearate SLN by the nanoprecipitation/ion exchange method.

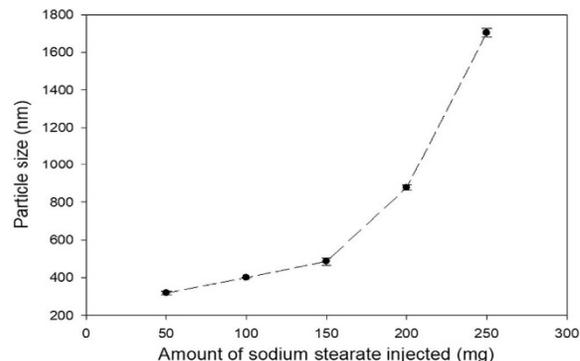


Fig. 6. Effect of the amount of lipid (sodium stearate) for magnesium stearate SLN by the nanoprecipitation/ion exchange method.

drops, resulting in a higher coalescence rate and larger particles (Floury et al., 2000).

The results of the amount of lipid in relation to particle size are shown in Fig. 6. Successive injections of sodium stearate solution in ethanol were tested. Nanometric sizes were obtained up to the addition of 200 mg of sodium stearate, but injecting over 200 mg resulted in the formation of magnesium stearate particles that measured 1.7 μm . Increasing the concentration of the lipid in the aqueous phase decreased

the velocity of solvent diffusion, resulting in the formation of larger particles of magnesium stearate. Thus, the limit for obtaining nanoparticles was 200 mg of sodium stearate, so our decision was to work with this amount of lipid.

In resume, the following conditions were the optimal for elaborating magnesium stearate SLN: stirring rate, 1200 rpm; addition rate, 2 mL/min; surfactant %, 0.1% (w/v); and amount of lipid, 200 mg.

In comparison with the common manufacture process of magnesium stearate, which involves two steps: the organic acid is saponified by using caustic solution and the resulting alkali soap is precipitated by addition of a solution of a water-soluble metal salt, e.g., magnesium sulphate (Asgari et al., 2007), the novel nanoprecipitation/ion exchange method is only in one step beginning of the sodium stearate pharmaceutical grade. This raw material has higher costs than stearic acid used in common process, however, the method is commercially feasible due to the reduction in energetic and purification costs. Furthermore, the fact to guarantee low or absent effects on drug bioavailability shorten reformulations steps and in general, R & D processes is an added value to the system.

Scaling-up of NPs formulations is often successfully performed, in particular for nanoprecipitation processes which require only static stirrers. Dong et al. (2012) developed a continuous and scalable nanoprecipitation method of SLN by mixing lipids acetonetic solution with water using mechanical stirrers. The scalability of the novel method proposed to manufacture magnesium stearate SLN could be possible using conventional stirrers. The nanoprecipitation/ion exchange method has some advantages such as low equipment, operation cost, energy and compact space requirement making the scalability feasible.

3.3. Ejection force

The results for the ejection force (EF) are shown in Figs. 7 and 8. The ANOVA analysis showed a statistical difference between the 3 and 4% concentrations of lubricant when Compritol® 888 ATO NPs were used in the formulation. For magnesium stearate SLN, a statistically significant difference between the NPs and the raw material was found for all concentrations tested. A decrease in ejection force was observed from 2% SLN upwards. In both cases, higher ejection forces were observed when the NPs were added in the form of a lyophilized powder. Better nanoparticle incorporation into the microcrystalline cellulose was achieved with dispersions. Apparently, the porosity of the diluent allowed the formation of a better film compared to the lyophilized

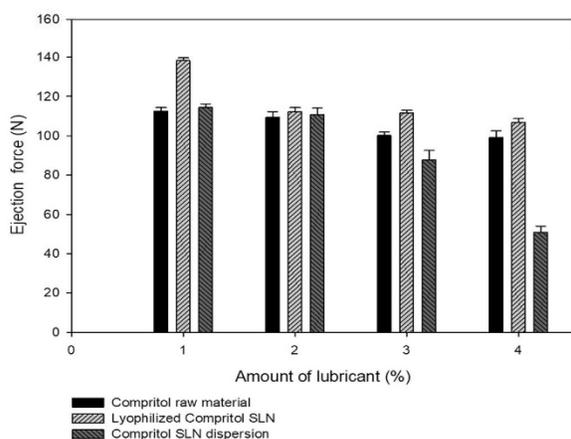


Fig. 7. Ejection forces for nanoparticles and raw material with Compritol® 888 ATO as the lubricant.

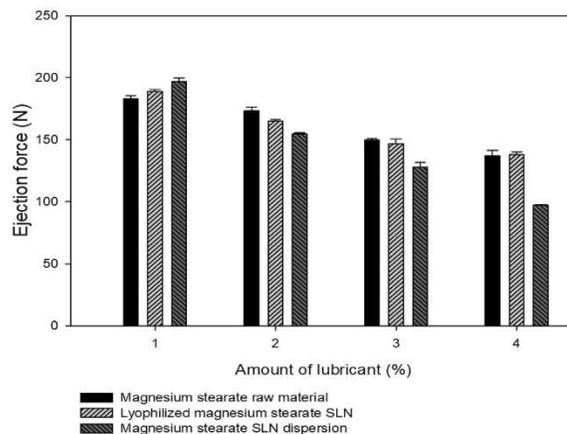


Fig. 8. Ejection forces for nanoparticles and raw material with magnesium stearate as the lubricant.

powder. Compared to tablets made with raw material, those made with nanoparticles showed a reduced ejection force for both materials. Rao et al. (2005) showed that the magnesium stearate types with smaller particle sizes and higher specific surface areas could be more efficient in terms of lubrication. Lubrication efficacy is affected by such particle properties as size and the specific surface area of the lubricant, as well as its distribution over the particle surface of the excipient. In this regard, nanoparticles have large surface area exposure, as a coating layer forms on the Avicel® PH 200 particles, making the lubrication process more efficient compared to the raw material. Mosig and Kleinebudde (2014) used different amounts of magnesium stearate to study proportional surface lubrication in various materials. For tablets of microcrystalline cellulose with particle sizes between 90–250 and 355–500 µm, lubrication was not affected by the specific external surface area of the excipient; rather, it depended on the amount of magnesium stearate, its incorporation over the excipient, and the deformation behavior of the excipient. However, those authors did not study the effect of lubricant particle size. In our work, the magnesium stearate nanoparticles improved the lubrication process due to better incorporation over the diluent. An amount equal to 2% (w/w) of SLN dispersion showed the same lubrication effectiveness as 4% (w/w) of raw material.

Fig. 9 shows the influence of the amount of lubricant on the ejection force during direct compression tablet formation with Avicel® PH 200. A reduction of 15–30% in ejection force was found to increase the concentration of lubricant (magnesium stearate or Compritol® 888 ATO). The availability of more particles to form the film reduces friction because the metal surface-to-tablet adhesion forces are broken. In addition, a larger free contact area due to the reduced particle size suggests improved lubricity for both materials. Roblot-Treupel and Puisieux (1986) suggest that the shape distribution of the lubricant particles on the surfaces determines efficiency in reducing friction. In the case of magnesium stearate, they concluded that the formation of a continuous, uniform film filled the cavities in the material. Applying lubricants like SLN improves the arrangement of the particles in these cavities so that a thinner film forms that increases the ability to reduce friction, resulting in a decreased ejection force for magnesium stearate and Compritol® 888 ATO.

The reduction in particle size improved the lubricant effect of glyceryl behenate and magnesium stearate, a remarkable decrease in the amount of lubricant was not observed at concentrations < 2%. Despite this behavior, the practical use of SLN as pharmaceutical lubricants is

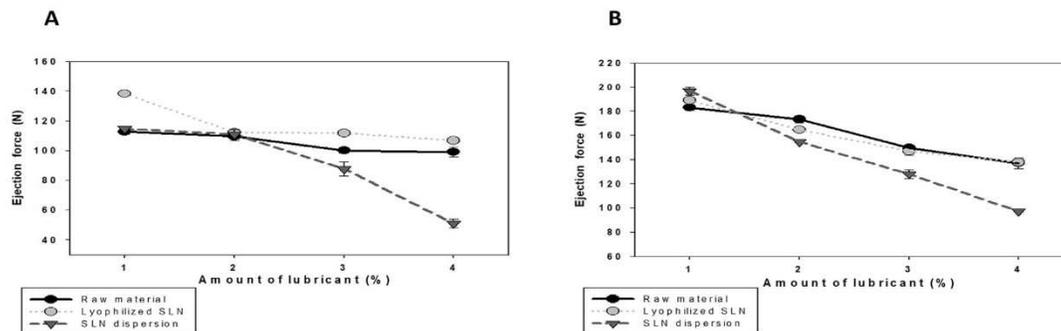


Fig. 9. Influence of the amount of lubricant on the ejection force during direct compression tablet production with Avicel® PH 200: A) influence of Compritol® 888 ATO; and B) influence of magnesium stearate.

aimed at reducing the adverse effects on tablet hardness, disintegration, dissolution time and drug bioavailability. The nanosystems showed important technological implications on compression process making their use commercially feasible given their advantages over the raw material.

4. Conclusions

In this study, a novel process for preparing magnesium stearate SLN, based on the nanoprecipitation/ion exchange method, was developed with average sizes 300 nm. This is the first report on the use of magnesium stearate as SLN for pharmaceutical lubrication processes. The Compritol® 888 ATO (glyceryl behenate) SLN, in contrast, were prepared by the hot dispersion method. Smaller particle sizes of around 400 nm were obtained.

The lubricating effect of nanosystems in direct compression of a pharmaceutical formulation showed an increase of 15–30% in the lubricating effect of magnesium stearate and Compritol® 888 ATO, compared to the raw material at concentrations above 2%. With an increased lubricating ability due to the reduction in particle size, the adverse effects on tablet hardness and dissolution time decreased. Reducing the concentrations commonly used, especially for magnesium stearate, thus results in an efficient lubrication process that minimizes possible effects on the physical properties and bioavailability of the tablets, while maintaining quality parameters. Finally, the use of SLN could decrease tool wear during the tableting process, while allowing adherence-free manufacturing, because these coatings display an improving the lubricant effect than their raw materials.

Acknowledgments

Lizbeth Martínez-Acevedo thanks CONACYT for her student grant (294600). The authors acknowledge the financial support for this work provided by PAPIIT 2019143 from DGAPA-UNAM, CONACYT CB-221629, CONACYT INFRA 251940, and the Internal Research Projects PIAPI 001 and PIAPI 1647. The authors also thank Dr. Ana Leticia Fernández Osorio for her assistance in X-ray diffraction testing.

References

- Aoshima, H., Miyagisima, A., Nozawa, Y., Sadaoka, Y., Sonobe, T., 2005. Glycerin fatty acid esters as a new lubricant of tablets. *Int. J. Pharm.* 293, 25–34.
- Asgari, M., Fatemi, S., Gharebagh, R.S., Haririan, I., 2007. Semibatch production of pharmaceutical grade magnesium stearate: a statistical approach. *Chem. Eng. Technol.* 30, 1512–1518.
- 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. *Int. J. Pharm.* 336, 248–256.
- Chi, N.T., Triet, N.M., Chien, D.M., 2009. Preparation of drug nanoparticles by emulsion evaporation method. *J. Phys. Conf. Ser.* 187, 012047.

- Dong, Y., Ng, W.K., Shen, S., Kim, S., Tan, R.B.H., 2012. Solid lipid nanoparticles: continuous and potential large-scale nanoprecipitation production in static mixers. *Colloids Surf., B* 94, 68–72.
- Fessi, H., Elaissari, A., 2011. Influence of process and formulation parameters on the formation of submicron particles by solvent displacement and emulsification – diffusion methods: critical comparison. *Adv. Colloid Interface Sci.* 163, 90–122.
- Floury, J., Desrumaux, A., Lardières, J., 2000. Effect of high-pressure homogenization on droplet size distributions and rheological properties of model oil-in-water emulsions. *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.* 1, 127–134.
- Jannin, V., Bérard, V., N'Diaye, A., Andrés, C., Pourcelot, Y., 2003. Comparative study of the lubricant performance of Compritol® 888 ATO either used by blending or by hot melt coating. *Int. J. Pharm.* 262, 39–45.
- Jog, R., Burgess, D.J., 2017. Pharmaceutical amorphous nanoparticles. *J. Pharm. Sci.* 106, 39–65.
- Lee, J., 2007. Nanoscopic friction behavior of pharmaceutical materials. *Int. J. Pharm.* 340, 191–197.
- Lee, J., 2004. Intrinsic adhesion force of lubricants to steel surface. *J. Pharm. Sci.* 93, 2310–2318.
- Li, J., Wu, Y., 2014. Lubricants in pharmaceutical solid dosage forms. *Lubricants* 2, 21–43.
- Llusa, M., Levin, M., Snee, R.D., Muzzio, F.J., 2010. Measuring the hydrophobicity of lubricated blends of pharmaceutical excipients. *Powder Technol.* 198, 101–107.
- Matteucci, M.E., Hotze, M.A., Johnston, K.P., Williams, R.O., 2006. Drug nanoparticles by antisolvent precipitation: mixing energy versus surfactant stabilization. *Langmuir* 22, 8951–8959.
- Mehner, W., Mäder, K., 2012. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64, 83–101.
- Mora-Huertas, C.E., Garrigues, O., Fessi, H., Elaissari, A., 2012. Nanocapsules prepared via nanoprecipitation and emulsification – diffusion methods: comparative study. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 80, 235–239.
- Mosig, J., Kleinebudde, P., 2014. Evaluation of lubrication methods: how to generate a comparable lubrication for dry granules and powder material for tableting processes. *Powder Technol.* 266, 156–166.
- N'Diaye, A., Jannin, V., Bérard, V., Andrés, 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. *Int. J. Pharm.* 254, 263–269.
- Noriega-Peláez, E.K., 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 Dev. Ind. Pharm.* 37, 160–166.
- Otsuka, M., Yamane, I., Matsuda, Y., 2004. Effects of lubricant mixing on compression properties of various kinds of direct compression excipients and physical. *Adv. Powder Technol.* 15, 477–493.
- Pai, D.A., Hayes, A.A., Okos, M.R., 2013. Modeling pharmaceutical compacts tensile strength based on viscoelastic properties. *Powder Technol.* 239, 441–450.
- Pingali, K.C., Mendez, R., 2014. Physicochemical behavior of pharmaceutical particles and distribution of additives in tablets due to process shear and lubricant composition. *Powder Technol.* 268, 1–8.
- 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. *Eur. J. Pharm. Sci.* 26, 211–218.
- Rao, K.P., Chawla, G., Kaushal, A.M., Bansal, A.K., 2005. Impact of solid-state properties on lubrication efficacy of magnesium stearate. *Pharm. Dev. Technol.* 10, 423–437.
- Roblot-Treupel, L., Puisieux, F., 1986. Distribution of magnesium stearate on the surface of lubricated particles. *Int. J. Pharm.* 31, 131–136.
- Rosiaux, Y., Jamin, V., Hughes, S., Marchaud, D., 2014. Solid lipid excipients as matrix agents for sustained drug delivery. *J. Control. Release* 188, 18–30.
- Uchimoto, T., Iwao, Y., Ikegami, Y., Murata, T., Sonobe, T., Miyagishima, A., Itai, S., 2010. Lubrication properties of potential alternative lubricants, glycerin fatty acid esters, to magnesium stearate. *Int. J. Pharm.* 386, 91–98.
- Uğurlu, T., Halaçoğlu, M.D., 2014. Effects of some lubricants and evaluation of compression parameters on directly compressible powders. *Pharm. Dev. Technol.* 19, 347–354.
- Wang, J., Wen, H., Desai, D., 2010. Lubrication in tablet formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 75, 1–15.
- Zambrano-Zaragoza, M.L., Mercado-Silva, E., Gutiérrez-Cortez, E., 2011. Optimization of nanocapsules preparation by the emulsion e diffusion method for food applications. *LWT – Food Sci. Technol.* 44, 1362–1368.