

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**EVALUACIÓN DEL PROCESO DE LUBRICACIÓN DE EXCIPIENTES
COPROCESADOS PARA COMPRESIÓN DIRECTA:
LUDIPRESS Y MICROCELAC100**

TESIS

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

PRESENTA

ALEJANDRA LIZBETH HERRERA HERNÁNDEZ

México, D. F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente Prof. María del Socorro Alpizar Ramos

Vocal Prof. Efrén Hernández Baltazar

Secretario Prof. Enrique Amador González

1er. Suplente Prof. Liliana Aguilar Contreras

2do. Suplente Iván Alejandro Franco Morales

Sitio en donde se desarrolló el tema: Facultad de Química

Asesor

M. en C. Enrique Amador González

Supervisor Técnico

Dr. Efrén Hernández Baltazar

Sustentante

Alejandra Lizbeth Herrera Hernández

“Cada persona que pasa y nos toca en nuestra vida es única, siempre deja un poco de sí misma y se lleva un poco de nosotros; habrá quien se lleva mucho y habrá los que no dejarán nada, ésta es la prueba evidente de que las almas no se encuentran por causalidad”

Dedico este trabajo:

A Dios por acompañarme en cada momento de la vida, por haber permitido que finalizara uno de los más grandes anhelos por la energía y los ánimos para no desfallecer en el camino.

A mi Papá, por sus sabios consejos y mostrarme que para llegar a las metas es necesario trabajar día a día.

A mi Mamá, por ser un ejemplo de fortaleza y por todos los días que das tu amor a manos llenas.

A mis dos hermanos, Polo y Dany, por sus consejos, por el tiempo para escucharme, por entenderme en momentos difíciles, por su compañía y por los divertidos momentos que hemos vivido.

Al profesor Enrique Amador González, a la profesora María del Socorro Alpizar Ramos y al profesor Efrén Hernández Baltazar, por haber tenido el honor y el placer de trabajar con ellos, por haber confiado en mí, por sus sabios consejos y experiencias, y por haber conocido a unos profesores ilustres como ustedes.

A Montserrat, Andrea, Sicilia, Carmen, Oscar Iván, Edith,
Jazmín, Sandra, Lluvia, Efraín, Paulina, Gerardo, Ángeles,
Sofía, Irene, Huitzilihuitl, Angélica, Mitzi, Nadia, Gaby, Priscila,
Tere y Claudia... Por demostrarme su cariño, por hacer de este
tiempo un espacio amable y posible, por las transformaciones
compartidas, por las lágrimas, las risas, las esperanzas...
por comprenderme, por escucharme, por ayudarme,
por alegrar tantos momentos, por compartir tantas cosas...
Todos tienen un lugar especial en mi corazón...

Al laboratorio de Microscopía de la Facultad de Química de la
UNAM, especialmente a Iván Puente Lee, por su tiempo y
consejos para este trabajo.

A la Facultad de Química de la UNAM, por contribuir a mi
formación profesional y personal.

Cuando una persona realmente desea algo,
El Universo entero conspira para que realice sus sueños.
Así sucede si aprendemos a escuchar la voz del corazón y
Comprendemos aquél lenguaje que trasciende las palabras...
El que muestra aquello que los ojos no pueden ver....

Paulo Coelho

Sigue a tu corazón, a tus sueños, a tus deseos...
Haz lo que tu alma te pide que hagas...
Hay una experiencia esperándote y una gran aventura
Que hará tu vida más dulce...

Tú eres el creador de cada momento de tu vida,
Gracias a lo que piensas y sientes en éste momento,
Éste momento es continuo y perpetuo...

Da el primer paso con fe,
No tienes que ver toda la escalera.
Basta con que subas el primer peldaño.
Dr. Martin Luther King (1929-2968)

Todo lo que somos es el resultado de lo
Que hemos pensado.

Buda (563 a. C-483 a. C)

Todo lo que la mente puede concebir se puede lograr
M. Clement Stone (1902-2002)

Tú eres el que diseña tu destino, eres el autor,
Escribes la historia. La pluma está en tu mano y
El resultado es el que elijas.

Lisa Nichols

Tanto si crees que puedes como si crees
Que no puedes, estás en lo cierto.
Henry Ford (1863-1947)

Persigue tu dicha y el universo abrirá
Puertas donde antes había muros.

Joseph Campbell

ÍNDICE

Capítulo I. Introducción.....	1
i. Objetivos.....	5
ii. Hipótesis.....	6
Capítulo II. Definición de comprimidos.....	8
i. Ventajas y desventajas.....	8
Capítulo III. Componentes de los comprimidos.....	9
i. Lubricantes	11
ii. Clasificación de los lubricantes.....	14
iii. Sensibilidad al lubricante.....	15
iv. Efecto del lubricante en la dureza de las tabletas.....	16
v. Formación de la capa de lubricante durante el mezclado.....	16
vi. Efecto de las propiedades del lubricante en la formación de la capa: Naturaleza del lubricante, Concentración y Área Superficial Específica del Lubricante, Morfología del lubricante.....	22
vii. Efecto de las propiedades del material en la formación de la capa de lubricante.....	25
viii. Índice de Sensibilidad al Lubricante (ISL).....	25
ix. Efecto de las condiciones de proceso en la formación de la capa de lubricante.....	30
x. Efecto de la formación de la capa de lubricante en las propiedades de lubricación:	
xi. Límite de lubricación y Efecto del tiempo de mezclado del lubricante en la fricción de las tabletas con los punzones.....	32
Capítulo IV. Mezclado.....	37
i. Importancia del mezclado.....	37
ii. Mecanismos de mezclado.....	37
iii. Efecto del tiempo de mezclado en las fuerzas de eyección.....	39
iv. Efecto del tiempo del mezclado del lubricante en la adhesión a las piezas metálicas.....	40
v. Segregación de polvos.....	41
vi. Mezclado ordenado.....	42
vii. Equipos para el mezclado de polvos: Mezcladores Rotatorios.....	44
Capítulo V. Máquinas para la fabricación de comprimidos.....	45

Capítulo VI. Proceso de compactación del polvo.....	46
Capítulo VII. Compresión directa.....	51
i. Ventajas y desventajas.....	52
Capítulo VIII. Excipientes para compresión directa.....	53
i. Características de los excipientes utilizados para compresión directa.....	53
ii. Mejora en las características del polvo.....	53
Capítulo IX. Materiales coprocesados.....	55
Capítulo X. Problemas en la compresión.....	60
i. Controles para los comprimidos.....	61
Capítulo XI. Característica de los excipientes utilizados	
i. Microcelac100®.....	62
ii. Ludipress®.....	68
iii. Estearato de Magnesio®.....	70
Capítulo XII. Metodología	
i. Establecimiento de las condiciones de trabajo.....	72
ii. Desarrollo	73
iii. Mezclado	74
iv. Compresión.....	74
v. Caracterización de las tabletas.....	75
vi. Dimensiones.....	76
vii. Peso promedio.....	76
viii. Dureza.....	76
ix. Friabilidad.....	77
x. Ensayo de desintegración.....	78
xi. Diagrama de trabajo.....	79

Capítulo XIII. Resultados	
Microcelac100®	
i. Dureza.....	83
ii. Friabilidad.....	86
iii. ISL.....	87
iv. Peso promedio.....	88
v. Dimensiones.....	88
vi. Ensayo de desintegración.....	98
Ludipress®	
vii. Dureza.....	89
viii. Friabilidad.....	92
ix. ISL.....	93
x. Peso promedio.....	94
xi. Dimensiones.....	94
xii. Ensayo de desintegración.....	101
Capítulo XIV. Resultados y su análisis.....	98
Capítulo XV. Conclusiones.....	108
Anexos correspondientes a Microcelac100®.....	112
Anexos correspondientes a Ludipress®.....	126
Referencias.....	140

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Actualmente los comprimidos continúan siendo una forma farmacéutica popular debido a las múltiples ventajas que ofrecen tanto al paciente como al fabricante.

Originalmente, el método de compresión directa se reservaba para un pequeño grupo de sustancias químicas cristalinas que tenían todas las características necesarias para la formación de un buen comprimido, sin embargo con la introducción en 1962 de *lactosa spray dried* como excipiente diseñado para compresión directa, se incrementó la producción de materiales directamente compresibles, ya que ofrecen una alternativa para disminuir costos, aumentar la eficacia de la producción, disminución de mano de obra, disminución de tiempos de procesos, etcétera.

La obtención de comprimidos requiere que el material que se va a comprimir posea las siguientes características físicas y mecánicas: capacidad de fluir libremente, cohesividad y lubricación.

Para el caso de la lubricación, el papel que desempeña el lubricante durante la fabricación de comprimidos es fundamental para obtener un producto con una calidad adecuada.

Una lubricación inadecuada puede llevar a los problemas que a continuación se mencionan:

- Comprimidos fragmentados
- Arañazos verticales en los bordes del comprimido
- El comprimido se puede adherir a los punzones provocando una superficie rugosa y acabado mate, *Picking* (sin brillo)
- Laminación del comprimido
- Inexactitud de dosis

Adicional a lo anterior, el lubricante puede provocar cambios considerables en las propiedades del comprimido; un lubricante en polvo puede interferir en forma negativa con la formación de enlaces entre las partículas durante la compactación con lo cual se disminuye la resistencia del comprimido.

Es frecuente que la disgregación y disolución se retarden cuando se añade el lubricante debido a que la mayoría de los lubricantes son materiales hidrofóbicos; estos efectos están fuertemente correlacionados con la cantidad de lubricante presente, siendo que la mayoría de los lubricantes se emplean en concentraciones menores al 1%.

De acuerdo con su función, los lubricantes pueden clasificarse en:

- 🛠 Deslizantes: cuya finalidad es facilitar el flujo al disminuir la fricción entre los materiales a comprimir
- 🛠 Antiadherentes: que evitan la adherencia de los materiales a los punzones y a la matriz

- ✚ Lubricantes o agentes antifricción: su propósito es la reducción de la fricción entre las partículas durante la compresión, asegurando una mejor transmisión de la fuerza de compresión en la masa del polvo o granulado y se disminuyen las fuerzas de reacción que aparecen en las paredes de la matriz.

Además, éstos agentes proporcionan un acabado correcto al comprimido dando como resultado un producto de buena calidad.

Algunos agentes lubricantes comúnmente empleados son el estearato de magnesio, talco, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y polietilenglicol (PEG).

El orden de mezclado del lubricante con los otros excipientes puede tener un efecto profundo sobre la acción de la forma farmacéutica final, el proceso de mezclado es tan importante como la selección del lubricante, así, un sobremezclado puede afectar la dureza, el tiempo de desintegración y la capacidad de disolución de los comprimidos resultantes.

Con éste trabajo se pretende conocer de una manera secuencial como se lleva a cabo el proceso de lubricación de dos excipientes coprocesados: MicroceLac100® y Ludipress®, y cómo es que esta lubricación influye en las características de los comprimidos obtenidos a partir de éstos excipientes.

OBJETIVOS

- ✚ Estudiar el proceso de lubricación en las propiedades de compresión de dos excipientes coprocesados: Microcelac100® y Ludipress®, utilizando dos concentraciones diferentes de estearato de magnesio: 1% w/w y 0.5% w/w.
- ✚ Evaluar el efecto del estearato de magnesio en los dos excipientes coprocesados: Microcelac100® y Ludipress®.
- ✚ Monitorear el proceso de mezclado entre el estearato de magnesio y los excipientes coprocesados, fabricando tabletas obtenidas de las muestras de los distintos tiempos de mezclado.
- ✚ Realizar la caracterización de las tabletas evaluando los siguientes parámetros: dimensiones, dureza, friabilidad y tiempo de desintegración.
- ✚ Adicional a las pruebas anteriores, se espera secuenciar mediante el uso de la microscopía electrónica de barrido la formación de la película de estearato de magnesio sobre el excipiente conforme transcurre el tiempo de mezclado.
- ✚ Finalmente, se llevará a cabo un estudio estadístico de los resultados obtenidos con el fin de conocer cómo influye el estearato de magnesio en las propiedades de los comprimidos.

HIPÓTESIS

- ✚ A partir de la mezcla entre cada uno de los excipientes a estudiar con el estearato de magnesio se espera observar un efecto del lubricante en los excipientes; éste efecto se evaluará a partir de la caracterización de las tabletas obtenidas a partir de los diferentes tiempos de mezclado.
- ✚ El proceso de mezclado entre los excipientes a estudiar y el estearato de magnesio implicará la formación de una película continua y no fragmentada de estearato de magnesio sobre el material, ésta película formada, combinada con las propiedades hidrofóbicas del estearato de magnesio provocarán que el tiempo de desintegración de los comprimidos sea mayor conforme transcurra el tiempo de mezclado entre los componentes
- ✚ Con respecto a la dureza de los comprimidos, éste parámetro se verá influenciado con la cantidad de estearato de magnesio incorporado en el excipiente, se espera que la dureza de los comprimidos disminuya conforme transcurra el tiempo de mezclado, esto debido a que la cantidad de lubricante incorporado en el excipiente será mayor conforme transcurra el proceso de mezclado.

MARCO
TEÓRICO

DEFINICIÓN^{2,3,6}

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión mecánica de granulados o mezclas de polvos de uno o varios principios activos con adición, en la mayoría de las ocasiones, de diversos excipientes; algunas de las ventajas de los comprimidos así como sus desventajas se mencionan en la Tabla 1.

Tabla 1: Ventajas y desventajas de los comprimidos

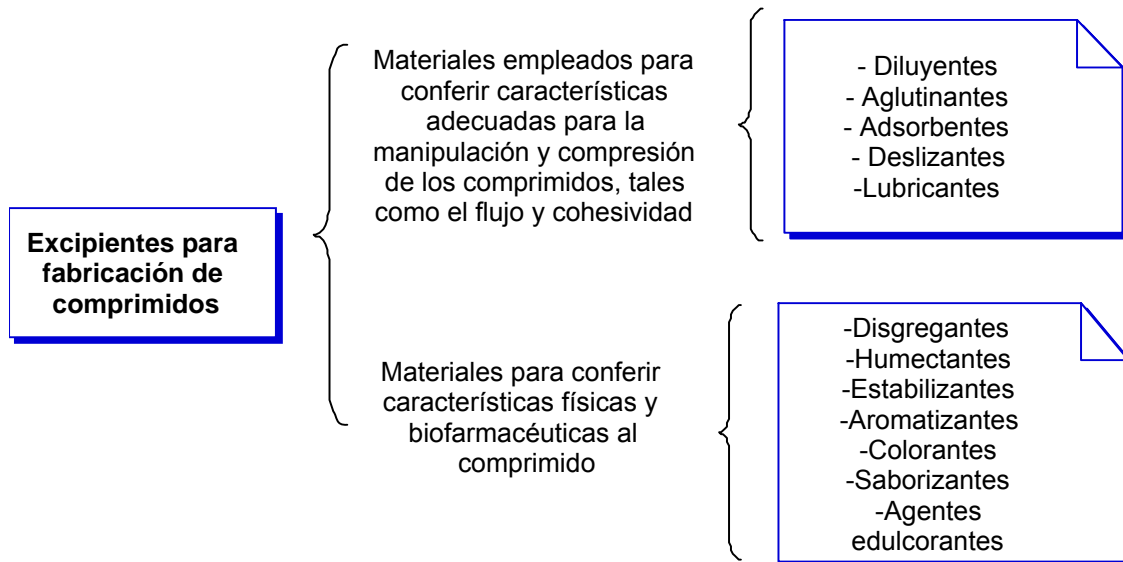
Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Son las formas orales que proveen mejores propiedades de estabilidad mecánica y química comparada con otras formas farmacéuticas; tales como las formas farmacéuticas líquidas ✓ Son cómodos de manejar y se pueden preparar de una forma versátil con respecto a su uso y liberación del fármaco. ✓ La vía oral representa una forma cómoda y segura de administrar fármacos. ✓ Se pueden enmascarar características organolépticas desagradables. ✓ La gran variedad de formas, así como el empleo de marcas, letras, colores, etc. permiten su fácil identificación. ✓ Es posible modular, mediante un diseño adecuado la velocidad y el lugar de liberación del fármaco, en función de los objetivos terapéuticos. ✓ Pueden producirse en masa con procedimientos de producción estrictos y sometidos a un control de calidad que dan un preparado elegante de una calidad homogénea y, en términos relativos, a un bajo precio. 	<ul style="list-style-type: none"> ✗ Al ser una forma compacta, si la disgregación no se realiza de forma rápida, puede retrasar la absorción e incluso ser perjudicial para la mucosa del tubo digestivo. ✗ No pueden administrarse a pacientes inconscientes, bebés, ancianos y personas que padecen trastornos gastrointestinales ✗ Se dificulta la uniformidad o la compresión para fármacos con dosis altas o muy pequeñas ✗ Fármacos higroscópicos presentan dificultad en la preparación de tabletas

COMPONENTES DE LOS COMPRIMIDOS¹

La obtención de comprimidos requiere que el material que se va a comprimir posea ciertas características físicas y mecánicas, como son:

- ✓ Cohesividad,
- ✓ Lubricación, y
- ✓ Capacidad de fluir libremente.

La mayoría de los principios activos no poseen, por sí mismos, todas estas propiedades y es necesario la adición de una serie de adyuvantes conocidos como excipientes, que se pueden clasificar de acuerdo con la función que cumplen en el comprimido.



Mención especial merecen los excipientes de compresión directa que deben actuar simultáneamente, al menos, como los diluyentes, los aglutinantes, los disgregantes y los lubricantes.

DILUYENTES^{3,5}

Los diluyentes son los materiales que sirven para ajustar el peso de las tabletas y conseguir una masa adecuada para comprimir.

Los diluyentes, deben cumplir una serie de requisitos, como son:

- ✚ No ser higroscópico
- ✚ Ser biocompatible
- ✚ Poseer buenas propiedades biofarmacéuticas (por ejemplo, ser hidrosoluble o hidrofílico)
- ✚ Tener un sabor aceptable
- ✚ Ser barato

En la Tabla 2 se mencionan algunos de los diluyentes más ampliamente utilizados.

Tabla 2: Ejemplos de diluyentes más utilizados y algunas de sus características¹

Diluyente	Compresibilidad	Flujo	Disgregación	Higroscopicidad	Capacidad lubricante
Celulosa microcristalina	*****	*	**	****	****
Lactosa anhidra	**	***	****	*****	**
Sacarosa	****	***	****	****	*
Almidón	**	*	****	***	***

Escala *: poca / baja, *****: buena / alta

LUBRICANTES^{1,2,3,5}

Los lubricantes cumplen varias funciones en el proceso de elaboración de los comprimidos:

- Previenen la adhesión del material de los comprimidos a la superficie de las matrices y los punzones
- Reducen la fricción entre las partículas
- Facilitan la eyección de los comprimidos de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación del comprimido.

Algunos agentes antifricción usados en la fabricación de comprimidos se mencionan a continuación así como algunas de sus propiedades⁵

Tabla 3: Agentes antifricción usados en la fabricación de comprimidos.

Agente antifricción	Concentraciones habituales	Propiedades deslizantes	Propiedades antiadherentes	Propiedades lubricantes
Estearatos metálicos	≤1%	Pobre	Buena	Excelente
Talco	1-5%	Buena	Excelente	Pobre
Almidón de maíz	5-10%	Excelente	Excelente	Pobre

La eficacia de estos agentes está condicionada por el tamaño de partícula, de forma que cuanto mayor es la superficie específica presente, menores proporciones de lubricante se necesitaran para rodear completamente la superficie de los gránulos.

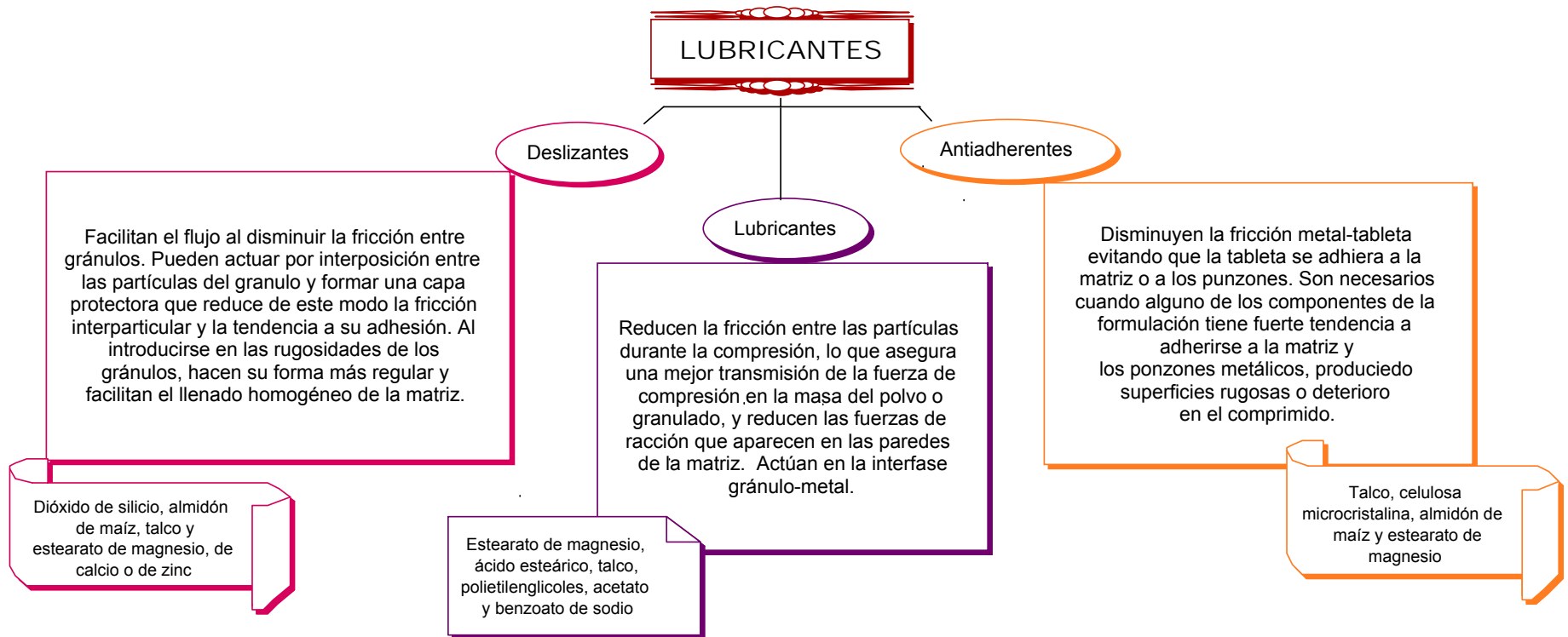
En la mayoría de los casos, los lubricantes son materiales hidrófobos. Una selección deficiente o una cantidad excesiva pueden originar la *impermeabilización* de los comprimidos, cuyo resultado es una escasa desintegración del comprimido y/o una disolución retardada del fármaco. Además, la fuerza de las uniones interparticulares, responsables de la integridad del comprimido, puede disminuir en presencia del lubricante y dar lugar a un comprimido menos consistente. Se ha demostrado que el estearato de magnesio puede tener efectos adversos en las uniones interparticulares (Stricland et al., 1956; Boltiuis et al., 1975; De Boer et al., 1978; Duberg and Nyström, 1982; Vromans and Lerk, 1988), además las interacciones entre el estearato de magnesio y las partículas afectan el comportamiento de relajación de las tabletas. Las tabletas producidas de materiales con baja atracción interparticular tenderán a presentar mayor relajación que aquellas tabletas producidas de materiales donde las atracciones son más fuertes (Rees and Tsardaka, 1994; Van der Voort Maarschalk et al., 1996).

Tanto el efecto que tiene el lubricante sobre la fricción como sobre los cambios en las propiedades del comprimido están relacionados con la tendencia de los lubricantes a adherirse a la superficie de los fármacos y materiales de relleno durante la mezcla en seco.

A menudo, los lubricantes son micropartículas y, como tales, son propensas a adherirse a las partículas de mayor tamaño.

Además, los estudios efectuados sobre el comportamiento del estearato de magnesio durante la mezcla han indicado que esta sustancia puede formar una película que puede cubrir una fracción de la superficie de las partículas del fármaco o del material de relleno. Esta película se puede describir como continua y no fragmentada. Se han sugerido varios factores que afectan al desarrollo de esta película de lubricante durante la mezcla y, por tanto, que también afectan a la fricción y cambian las propiedades del comprimido, como son la forma y aspereza de la superficie de las partículas de sustrato, la superficie de las partículas de lubricante, el tiempo e intensidad de la mezcla y el tipo y tamaño del mezclador.

Los lubricantes se pueden clasificar en tres grupos ^{2,5}



Estos tres tipos de lubricantes se describen conjuntamente, ya que una sustancia antiadherente suele ser también un buen lubricante y presentar propiedades deslizantes.

SENSIBILIDAD AL LUBRICANTE ¹

Se debe evaluar la sensibilidad al lubricante de fármacos y material de relleno, es decir, la reducción de la resistencia del comprimido debido a la adición de un lubricante con respecto a un comprimido formado con polvo sin lubricante. Una propiedad importante de esta sensibilidad al lubricante parece ser el grado de fragmentación que sufren las partículas del sustrato durante la compresión, se asume que, durante la compresión, se forman superficies de partículas que no están lubricadas y estas superficies limpias se unirán de forma diferente con respecto a las superficies de las partículas que sí están cubiertas por el lubricante.

Para explicar el efecto que tiene la formación de la película lubricante sobre la dureza de los comprimidos se sugiere que cuando en un comprimido hay 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, la resistencia del comprimido es considerablemente más baja que la de los comprimidos formados con polvo no lubricado. No obstante, si los procesos de mezcla y compresión no dan lugar a una matriz lubricante coherente de este tipo dentro del comprimido, por ejemplo porque las partículas del sustrato son irregulares o porque se han fragmentado, la sensibilidad del lubricante parece ser menor.

EFFECTO DEL LUBRICANTE EN LA DUREZA DE LAS TABLETAS

Bolhuis et. al. (1) demostraron que el estearato de magnesio forma una capa de lubricante alrededor de las partículas durante el proceso de mezclado; la cual interfiere en las propiedades de unión de las partículas creando una barrera física, además de disminuir las propiedades cohesivas entre las partículas del excipiente, de ésta manera, el uso de un lubricante con propiedades hidrofóbicas provoca un incremento en el tiempo de desintegración y una disminución en el índice de disolución.

FORMACIÓN DE LA CAPA DE LUBRICANTE DURANTE EL MEZCLADO

Cuando un lubricante en polvo se adiciona a la mezcla de los componentes para tabletear y se someten a un proceso de mezclado, los componentes se distribuyen unos con otros como una fracción libre. Un tiempo de mezclado prolongado puede transferir más lubricante de la fracción libre a la superficie de la capa de lubricante.

Al aumentar el tiempo de mezclado entre los excipientes y el lubricante, se produce una disminución de la dureza de las tabletas, debido a que el lubricante genera una capa que interfiere en la unión de las partículas de los excipientes o entre el mismo excipiente. La disminución en la dureza de las tabletas se atribuye a las frágiles uniones entre moléculas de lubricante-lubricante después de la compresión, en vez de uniones fuertes entre excipiente-excipiente.

En éste aspecto, en la tabla 4 se muestran los valores de la fuerza adhesiva entre excipiente-lubricante y excipiente-excipiente.

Para el caso específico del estearato de magnesio se mostró que las interacciones adhesivas estearato de magnesio-celulosa microcristalina y estearato de magnesio-lactosa anhidra, fueron mayores que las interacciones cohesivas entre el mismo estearato de magnesio; las fuertes interacciones adhesivas explican la formación de una capa monomolecular de estearato de magnesio sobre el excipiente, con lo que se disminuyen las fuertes interacciones cohesivas entre las partículas del excipiente, provocando una disminución en la dureza de las tabletas. Para el caso del politetrafluroetileno-celulosa microcristalina y politetrafluroetileno-lactosa anhidra las interacciones adhesivas son menos de la mitad que las interacciones cohesivas lo que indica que éste lubricante tiende a concentrarse en los poros intersticiales entre las partículas del excipiente, por lo que las interacciones excipiente-excipiente y la dureza de las tabletas no podría disminuir significativamente. El ácido esteárico presenta características entre los dos extremos del estearato de magnesio y el PTFE, sin embargo, sus propiedades se encuentran más cercanas al estearato de magnesio* .

De acuerdo al tipo de interacciones interpartículas dominantes la dureza de las tabletas es determinada por el tipo de consolidación de los componentes. A excepción de los excipientes que muestran una completa deformación plástica (Ejemplo: almidón) o una completa fragmentación bajo presión (Ejemplo: fosfato dicálcico dihidratado).

*

Puede considerarse que la adherencia y la cohesión son dos partes del mismo fenómeno. La cohesión ocurre entre superficies similares, por ejemplo, entre las partículas que forman una masa sólida, mientras que la adherencia se produce entre dos superficies distintas, como la de una partícula o la pared de la tolva. Las fuerzas de cohesión que actúan entre las partículas de un lecho de polvo corresponden sobre todo a fuerzas de Van der Waals, inespecíficas y de corto alcance, que aumentan a medida que disminuye el tamaño de partícula y que varían con los cambios de humedad relativa.

La mayoría de los excipientes muestran varios grados de fragmentación, como efecto de ésta fragmentación, los tipos de atracciones dominantes podrían cambiar así durante la mezcla con estearato de magnesio, el lubricante cubre al excipiente y los tipos de interacción B-B y A-B podrían dominar.

Tabla 4. Parámetros de interacción Φ) y parámetros de la fuerza de las interacciones adhesivas (A-B) e interacciones cohesivas (B-B) para la Celulosa Microcristalina y la Lactosa Anhidra, lubricadas con Estearato de Magnesio, Ácido Estéarico y Politetrafluroetileno (PTFE)

Excipiente A	Lubricante B	Φ	Fuerza adhesiva A-B	Interacción cohesiva B-B (MPa)
Celulosa Microcristalina	Estearato de Magnesio	0.48	85.8	82.8
Celulosa Microcristalina	Ácido Estéarico	0.40	69.2	77.4
Celulosa Microcristalina	PTFE	0.16	22.0	49.0
Lactosa Anhidra	Estearato de Magnesio	0.48	87.1	82.8
Lactosa Anhidra	Ácido Estéarico	0.38	65.7	77.4
Lactosa Anhidra	PTFE	0.14	19.6	49.0

Tabla tomada de: R. C. Rowe, Int. J. Pharm. 41:223 (1988)

En un intento por evaluar la formación de la capa de lubricante y comprender los efectos del estearato de magnesio, se han llevado a cabo numerosas investigaciones que se han basado en estudiar la distribución de lubricante sobre las partículas.

En una consideración teórica, Shah y Mlodozeniec (2) sugirieron que el grado y extensión del lubricante sobre la superficie de una partícula puede ser descrita por tres mecanismos distintos:

- a) adsorción o adhesión a la superficie de contacto,
- b) difusión o penetración del sólido, y
- c) deslaminación o desaglomeración del agente lubricante para formar una capa (generalmente discontinua) en las partículas del sustrato.

Lubricantes como el estearato de magnesio se adsorben en la superficie de las partículas del sustrato y forman una capa superficial uniforme. Los autores (2) asumieron que las partículas de estearato de magnesio primero se adsorben en la superficie de las partículas, seguido por una distribución uniforme sobre la superficie del sustrato como un efecto de deslaminación o desaglomeración de las partículas del estearato de magnesio como resultado de los efectos de corte en un mezclado continuo.

Para conocer mejor la naturaleza y las características de la capa de lubricante sobre las partículas se han hecho varios intentos para detectar la capa de lubricante por métodos físicos o químicos, muchas de éstas investigaciones se han basado en métodos indirectos.

Lerk y Bolhuis (5) midieron el ángulo de contacto de la mezcla del cloruro de sodio y el estearato de magnesio. Para una mezcla binaria con tamaños de partículas pequeñas existe una relación lineal entre el coseno del ángulo de contacto de la mezcla y la proporción de los componentes.

En éste contexto, con la adición de pequeñas cantidades de estearato de magnesio cuyo ángulo de contacto es de 121° y de cloruro de sodio con un ángulo de contacto de 28° se esperaría un aumento de unos pocos grados del ángulo de contacto de la mezcla total; los resultados mostraron un aumento en el ángulo de contacto del cloruro de sodio por arriba de 121° después de que se mezcló con 1% de estearato de magnesio, indicando la presencia de la capa de lubricante.

Otra técnica indirecta para determinar la superficie cubierta con lubricante es la medición del índice de disolución de las partículas. Basado en la idea de que un lubricante hidrofóbico disminuye el área interfacial fármaco / solvente y por lo tanto disminuye la liberación del fármaco, Niclasson y Brodin (6) calcularon el área superficial efectiva cubierta por lubricantes al comparar el índice inicial de liberación del fármaco de un disco no desintegrante de fármaco-lubricante. Los resultados se analizaron al comparar imágenes SEM. La influencia del tiempo de mezclado en las propiedades de disolución fueron insignificantes; 1 minuto pareció ser suficiente para distribuir uniformemente el lubricante.

Es necesario hacer hincapié que la formación de la capa de estearato de magnesio en la superficie de una tableta no está directamente relacionada con la formación de la capa de lubricante en la etapa de mezclado ya que la capa superficial del lubricante en la tableta puede estar influenciada por el esparcimiento del lubricante en el momento de la eyección de la tableta, así como la afinidad del lubricante hacia la superficie o hacia las paredes de la tableta y la migración del estearato de magnesio en la mezcla durante la compactación.

Una técnica directa para examinar visualmente la distribución de estearato de magnesio en las partículas es posible a través de SEM en combinación con microanálisis de energía dispersa con rayos X (EDAX). Usando ésta técnica y empleando altas concentraciones de estearato de magnesio, Lerk y Bolhuis confirmaron visualmente la capa de estearato de magnesio sobre el sustrato.

Con respecto al grosor de la capa de lubricante, se encontró que éste era variable y después de 60 minutos de mezclado se encontraron cristales de estearato de magnesio en la mezcla. Roblot- Treupel y Pusieux (7) confirmaron la localización preferente de estearato de magnesio en las cavidades de las partículas, mientras que Lerk y Sucker (8,9) encontraron del mismo modo la proporción del estearato de magnesio que es atrapado dentro de las cavidades de los gránulos. Dependiendo del estearato de magnesio utilizado, la superficie cubierta varía entre 4.5% y 15%.

Un método indirecto para determinar la formación de la capa de estearato de magnesio es la espectroscopia de masas ion secundario (SIMS), de un espectro estático SIMS de tabletas de cloruro de sodio y estearato de magnesio, se observó (11) que durante la mezcla de cloruro de sodio con estearato de magnesio, la formación de la capa de lubricante comenzó a aparecer instantáneamente y el máximo índice de la formación de la capa ocurrió durante los primeros minutos de mezclado, siendo que a un prolongado tiempo de mezclado se continuó la formación de la capa con una menor velocidad de formación.

El efecto del estearato de magnesio sobre las propiedades cohesivas de las partículas depende en gran medida de la capa total de lubricante formada durante el proceso de compactación; así, la formación de la capa completa de lubricante se ve influenciada por la posibilidad de formación de dicha capa de lubricante durante el proceso de mezclado, así como la velocidad de formación de ésta capa y, finalmente, las características de compactación y consolidación de los componentes.

EFFECTOS EN LAS PROPIEDADES DEL LUBRICANTE EN LA FORMACIÓN DE LA CAPA NATURALEZA DEL LUBRICANTE

El resultado que promueve el lubricante con respecto a las propiedades cohesivas de las partículas depende de la naturaleza del lubricante utilizado; así mismo, los efectos pueden estar influenciados por el área superficial específica del lubricante que se utilice.

El efecto del tiempo de mezclado con el lubricante en las propiedades de las tabletas lubricadas y no lubricadas se estudió por Holzer y colaboradores; usando un gran número de lubricantes y distintos materiales a probar, se evaluó el efecto del tiempo de mezclado utilizando 0.1% de lubricante y un mezclador con una capacidad de 2L a 42 r.p.m. (20, 200 y 2000 r,p,m, respectivamente), las tabletas se compactaron a 150 MPa en una prensa excéntrica. Los resultados mostraron que, a un prolongado tiempo de mezclado se incrementa la reducción en la dureza de las tabletas pero la magnitud de éste efecto dependía del lubricante utilizado.

Los lubricantes con una gran área superficial (como es el estearato de magnesio) confirieron una disminución en la dureza de las tabletas cuando se mezcló el lubricante a 20 r.p.m.

CONCENTRACIÓN Y ÁREA SUPERFICIAL ESPECÍFICA DEL LUBRICANTE

La concentración y el área superficial específica del lubricante determinan el efecto en la dureza de las tabletas. Cuando se utilizan bajas concentraciones de estearato de magnesio sin cambios en las condiciones de mezclado, la formación de la capa de lubricante puede ser muy lenta y por ende, la disminución de la dureza pudiera ser muy pequeña para un tiempo prolongado de mezclado.

La mezcla de excipientes con partículas grandes de estearato de magnesio podría retrasar el proceso de formación de la capa de lubricante, comparado con la mezcla de partículas pequeñas de lubricante, es ésta la razón de que durante un tiempo de mezclado fijo, el efecto del estearato de magnesio granular en cuanto a la dureza de las tabletas sea menor que el efecto producido por estearato de magnesio en polvo. Suficiente lubricante en polvo fino se transfiere a la superficie de las partículas granulares para disminuir las fuerzas de unión. A partir de ésta idea, Johansson comparó los efectos de la dureza y las propiedades de lubricación de las tabletas empleando estearato de magnesio en forma granular y estearato de magnesio en polvo fino. A un tiempo de mezclado fijo, el estearato de magnesio granular mostró propiedades lubricantes similares al estearato de magnesio en polvo y no se presentaron efectos negativos en las propiedades de las tabletas a concentraciones por arriba del 1% de lubricante.

Comparado con el polvo de estearato de magnesio, la forma granular presentó una menor cantidad de superficie cubierta; con el aumento del tamaño de partícula de la granulación de estearato de magnesio se incrementó la cantidad de lubricante requerida para obtener una lubricación similar a la producida por el polvo de estearato de magnesio.

El efecto negativo en la dureza de las tabletas por el lubricante granular se incrementó conforme se aumentó el tiempo de mezclado, o cuando el tamaño del lote aumentó; esto debido a que después de un largo tiempo de mezclado se presenta una reducción de los gránulos de lubricante atribuido a las fuerzas de corte que se presentan durante el mezclado, así como a las grandes cantidades del producto mezclado.

MORFOLOGÍA DEL LUBRICANTE

Se sabe que el estearato de magnesio presenta variaciones de lote a lote en cuanto a sus propiedades química y físicas, adicional a las diferencias químicas, las características estructurales y el grado de cristalización también son parámetros importantes para determinar el grado y extensión de la superficie cubierta.

Por medio de análisis SIMS se presentaron profundas diferencias entre el estearato de magnesio comercial y el estearato de magnesio con un alto grado de pureza, con respecto a la generación de la capa de lubricante; la muestra comercial cubrió más ampliamente a las partículas que el producto puro. La pobre capa formada por el producto puro, fue atribuida a su estructura cristalina, la cual pareció ser más resistente a los efectos de corte durante el mezclado.

El estearato de magnesio formado por agujas muestra una pobre distribución sobre las partículas, en contraste con lo que ocurre con el estearato de magnesio constituido por placas.

EFFECTO DE LAS PROPIEDADES DEL MATERIAL EN LA FORMACIÓN DE LA CAPA DE LUBRICANTE

Un prerequisite para que se lleve a cabo la formación de la capa de lubricante sobre las partículas es que se presente una distribución de las partículas del lubricante entre las partículas del material. Se conoce que el tamaño y las propiedades de flujo son factores que influyen en el grado de formación de la capa de lubricante. Las propiedades de flujo de las partículas pueden tener un gran efecto en el índice de formación de dicha capa de lubricante.

Cuando las propiedades de flujo de las partículas son extremadamente pobres, la distribución de las partículas del lubricante y la consecuente formación de la capa de lubricante durante el mezclado puede ser un proceso muy lento.

ÍNDICE DE SENSIBILIDAD AL LUBRICANTE (LSR)

La disminución en la dureza definida como el índice de sensibilidad al lubricante se utiliza como una medida cuantitativa para expresar la sensibilidad al lubricante.

El LSR es una proporción entre la disminución de la dureza debido a la mezcla con el lubricante y la dureza de las tabletas no lubricadas:

$$\text{LSR} = \frac{C_{\text{Su}} - C_{\text{Sl}}}{C_{\text{Su}}}$$

LSR= Índice de sensibilidad al lubricante
 C_{Su} = Dureza de las tabletas sin lubricante
 C_{Sl} = Dureza de las tabletas con el lubricante

Vromans et al. (19) mostraron que para los distintos tipos de lactosa, la sensibilidad al lubricante estaba relacionada con la densidad aparente del polvo, para esto, los autores propusieron algunas consideraciones teóricas; primero, el hecho de que un material tenga baja densidad aparente es un indicativo de la pobre fluidez del material, con lo que se puede retrasar o prevenir la formación de la capa de lubricante durante el proceso de mezclado; segundo, una baja densidad aparente puede provocar un arreglo de las partículas y consecuentemente una alta fricción durante la consolidación de los polvos, esto puede alterar a la capa ya formada del lubricante y aumentar la formación de enlaces entre las partículas.

De Boer et al. (3) ilustraron que la sensibilidad de los excipientes al lubricante depende de las características de compresión y los mecanismos de unión que presentaban los materiales. Una superficie libre de lubricante se forma por la fragmentación de las partículas durante el proceso de consolidación, se encontró además que un efecto máximo de estearato de magnesio se presentaba en aquellos materiales que experimentaban una deformación plástica completa, sin alguna fragmentación durante la compresión y presentaban uniones cohesivas, tal es el caso del almidón y algunos de sus derivados.

En la Figura 2 se representan los gráficos correspondientes a tabletas de Avicel PH102, Compactrol, Elcema G250, Emcompress, Starch 1500 y Fosfato dicálcico dihidratado mezclados con 0.5% de estearato de magnesio, en ellos se observa que durante un prolongado tiempo de mezclado se presentó una disminución en la resistencia a la ruptura de las tabletas fabricadas a partir de la mezcla de Avicel PH102, Compactrol, Elcema G250, Emcompress, Starch 1500 y Fosfato dicálcico dihidratado con 0.5 % de estearato de magnesio.

A excepción del Emcompress y del Fosfato dicálcico dihidratado, los cuales muestran un mínimo decremento en la resistencia a la ruptura durante los primeros 30 minutos de mezclado.

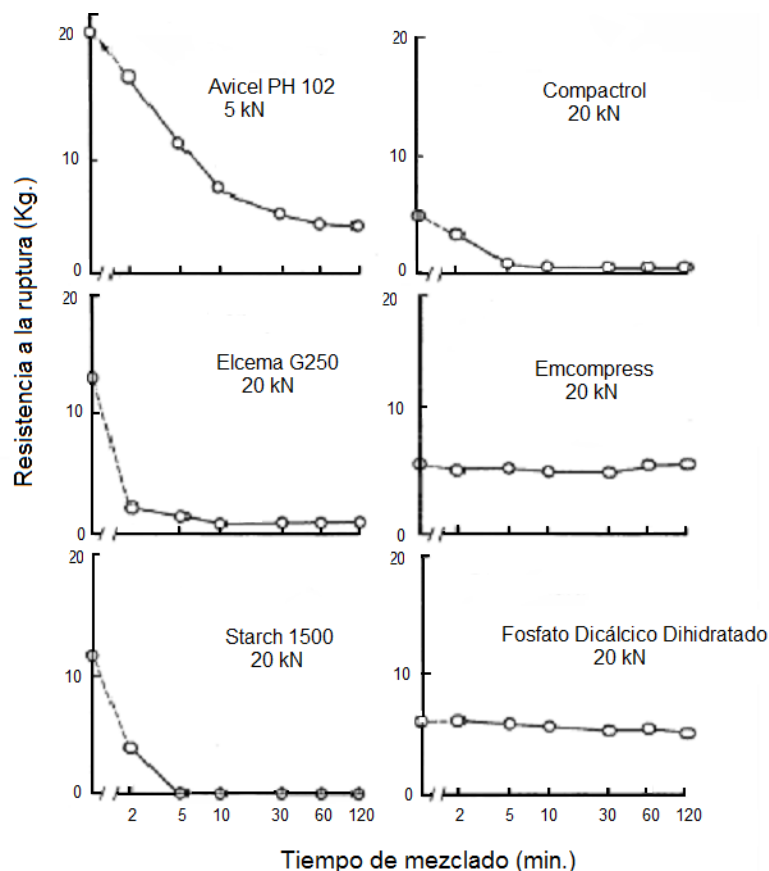


Figura 2. Resistencia a la ruptura en función del tiempo de mezclado (escala logarítmica) de tabletas comprimidas de Avicel PH102, Compactrol, Elcema G250, Emcompress, Starch 1500 y Fosfato dicálcico dihidratado con 0.5% de estearato de magnesio.

Figura tomada de: G.K. Bolhuis, G. Reichman, C. F. Lerk, H. V. Van Kamp, and K. Zuurman, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 11:1657 (1985)

La sensibilidad al lubricante depende en gran medida de la fractura de las partículas durante la compresión, ésta podría ser la razón de porque muchos materiales tienden a disminuir la dureza de sus tabletas no llegando a un valor de cero sino a un valor mínimo después de que son mezclados con el estearato de magnesio.

En trabajos recientes, Riepma et al. (20) presentaron dos modelos distintos para entender la sensibilidad al lubricante de los materiales frágiles.

La figura 2 muestra el modelo de una matriz no coherente(A), una red coherente de estearato de magnesio creada por la mezcla del excipiente con el lubricante, la cual se rompe por la fragmentación y la consolidación de las partículas (B). Las líneas gruesas en la figura representan la capa de estearato de magnesio sobre la superficie de las partículas, como consecuencia, el efecto del lubricante en la compactabilidad del excipiente sería limitado por la creación de superficies libres de lubricante.

La figura 3 muestra el modelo de una matriz coherente*, una red coherente de estearato de magnesio (A) creada por la mezcla del excipiente con el lubricante se mantiene durante el proceso de consolidación (B). La fragmentación ocurre dentro de las áreas rodeadas por el lubricante, consecuentemente, la dureza de un comprimido estará determinada principalmente por la estructura de la matriz de estearato de magnesio creada durante el proceso de mezclado entre el excipiente y el lubricante.

* En éste aspecto, cuando se habla de una matriz coherente nos referimos a una matriz de lubricante unida al excipiente.

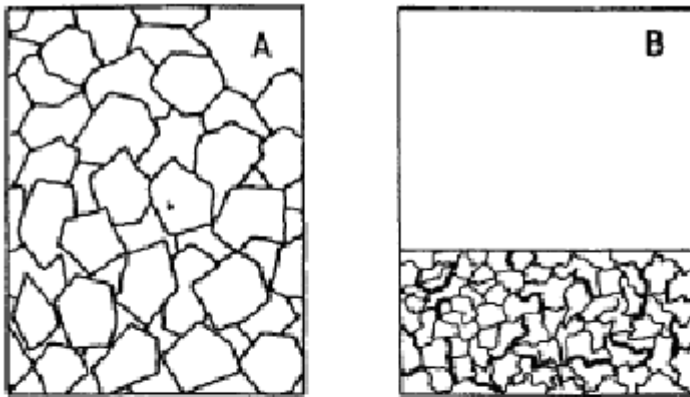


Figura 2: Modelo de matriz no coherente. (A) y (B) como se describió anteriormente

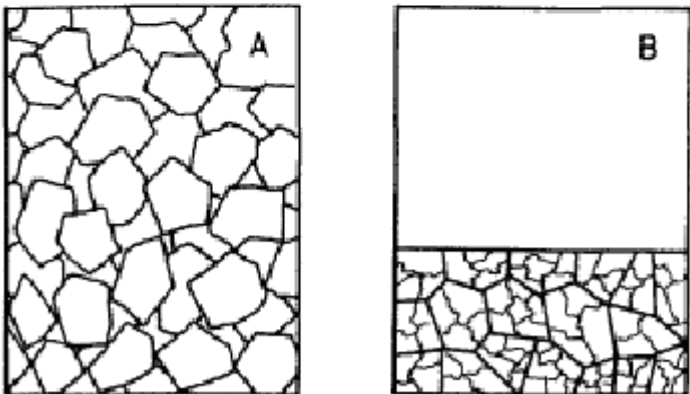


Figura 3: Modelo de matriz coherente. (A) y (B) como se describió anteriormente

Las figuras 2 y 3 fueron tomadas de: K. A. Riepma, H. Vromans, and K. Zuurman, *Int. J. Pharm.* 97:195 (1993)

Lerk y Sucjer (9) mostraron que durante el proceso de mezclado entre gránulos de formas irregulares y el estearato de magnesio se formaba una capa discontinua alrededor de las partículas del excipiente, parte del estearato de magnesio se quedaba atrapado dentro de las cavidades ásperas y por lo tanto no se obtenía la formación de una película continua de estearato de magnesio, no llevándose a cabo la formación de la matriz coherente de estearato de magnesio.

Así, para el caso del fosfato dicálcico dihidratado cuyas partículas son irregulares comparadas con las superficies lisas de los cristales de la α -lactosa monohidratada y citrato de sodio, se impidió la formación de una capa continua de estearato de magnesio, lo que explicó la baja sensibilidad al lubricante de éste excipiente utilizado para compresión directa.

EFFECTO DE LAS CONDICIONES DE PROCESO EN LA FORMACIÓN DE LA CAPA DE LUBRICANTE

El grado de formación de la capa de lubricante y los efectos negativos del lubricante en la dureza de las tabletas se encuentra fuertemente relacionado por el tiempo y el proceso de mezclado.

Para conocer la influencia que tiene el estearato de magnesio en la dureza de las tabletas se utilizaron distintos tipos de mezcladores y se concluyó que no sólo el tiempo de mezclado juega un papel importante en la formación de la capa de lubricante, sino también la intensidad del proceso de mezclado.

Bolhuis et al. (21) probaron la mezcla de lactosa- celulosa microcristalina con 0.5% de estearato de magnesio en distintos mezcladores con diferentes velocidades de mezclado. El análisis de las tabletas obtenidas a partir de la mezcla de los componentes, mostró una disminución en la dureza de las tabletas mucho más rápidamente en las mezclas a gran escala que las mezclas producidas a escala de laboratorio cuando se operó a las mismas velocidades de rotación.

El tiempo crítico de mezclado requerido para disminuir la dureza de las tabletas de 180 N (correspondiente a las tabletas no lubricadas) a un nivel mínimo arbitrario de 60 N varió entre 1.5 y 30 minutos de mezclado.

Durante el mezclado a gran escala, la disminución en la resistencia a la ruptura de las tabletas como un efecto de la mezcla con el lubricante dependió en gran medida de la velocidad de rotación que en el tipo o tamaño del mezclador, así como del tamaño de la carga. En la figura 4 se ilustra que el tiempo requerido para disminuir la dureza de las tabletas de 18 kg a un nivel mínimo arbitrario de 6 kg varió entre 1.5 y 30 minutos de mezclado. La disminución en la dureza de las tabletas dependió en mayor medida de la velocidad de rotación que en el tipo o el tamaño del mezclador o del tamaño de la carga.

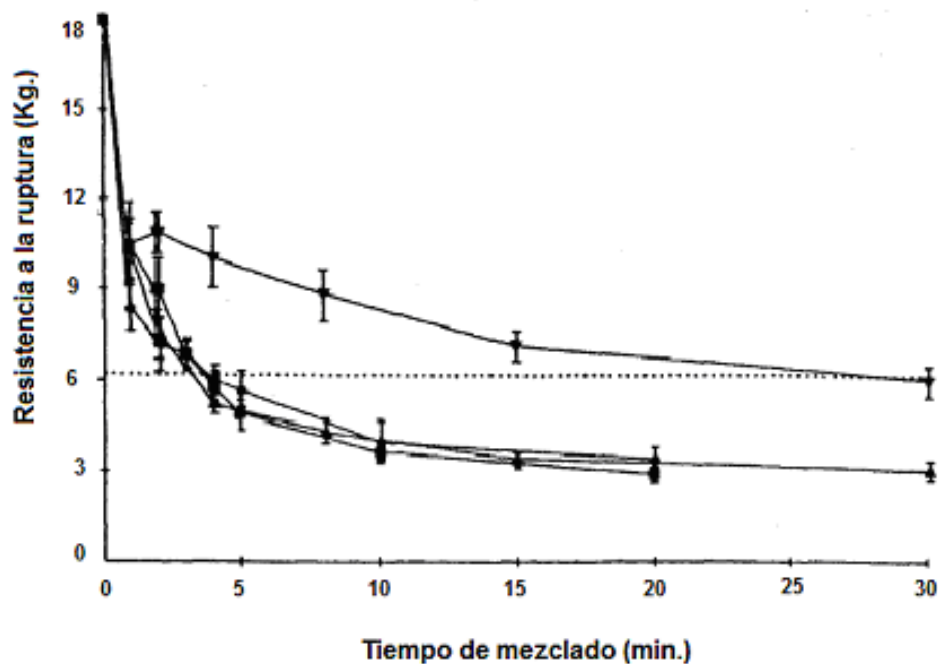


Figura 4. Efecto del tiempo de mezclado con lubricante sobre la resistencia a la ruptura de tabletas comprimidas con formulaciones de prueba, utilizando distintos tipos de mezcladores a diferentes velocidades de rotación.

- (▼) Formulación en la cual se utilizó un mezclador cúbico con capacidad de 13 L a 20 r.p.m.
- (●) Formulación en la cual se utilizó un mezclador planetario con una capacidad de 90L a 25 r.p.m.
- (■) Formulación en la cual se utilizó un mezclador planetario con una capacidad de 200 L a 26 r.p.m.
- (▲) Formulación en la cual se utilizó un mezclador de pantalón con capacidad de 1000 L a 22 r.p.m.

Figura tomada de: G. K. Bolhuis, S. W. De Jong, H. V. Van Kamp, and H. Dettmers, *Pharm. Technol.* 11(3):36 (1987)

EFFECTO DE LA FORMACIÓN DE LA CAPA DE LUBRICANTE EN LAS PROPIEDADES DE LUBRICACIÓN

a) LÍMITE DE LUBRICACIÓN¹

Bowden y Tabor mostraron que una lubricación efectiva se facilita cuando el lubricante puede interaccionar con las superficies de las paredes de los punzones y formar así una capa de lubricante.

Con la mezcla de lubricantes sólidos como el estearato de magnesio, se promueve la formación de una capa de lubricante en las paredes y en la superficie de los punzones, a través de los cuales las tabletas se deslizan durante la eyección, las cadenas hidrofóbicas del lubricante se orientan hacia la superficie de los punzones. El lubricante actúa disminuyendo la fricción entre el material y las paredes de los punzones y además actúa como un antiadherente previniendo la adhesión y la cohesión de los materiales hacia la superficie de los punzones y de otras superficies del equipo, además, el lubricante puede actuar como un deslizante, promoviendo el flujo de la granulación hacia la cavidad de los punzones.

b) EFECTO DEL TIEMPO DE MEZCLADO DEL LUBRICANTE EN LA FRICCIÓN DE LAS TABLETAS CON LOS PUNZONES

El efecto deseado de un lubricante es tener una capa de lubricante en las superficies metálicas de la tableteadora la cual entre en contacto con las partículas de la mezcla. Generalmente, sólo se requieren pequeñas cantidades de lubricante para disminuir las fuerzas de fricción eficazmente.

¹ W. A. Strickland, T. Higuchi and L. W. Busse, J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 49:35 (1960), W. A. Strickland, T. Higuchi, and L. W. Busse, J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed. 49:35 (1960), F. P. Bowden and D. D. Tabor, Friction and Lubrication of Solids. Clarendon Press. Oxford, 1986.

RESISTENCIA DE LA CAPA DE LUBRICANTE

Hölzer y Sjögren (23) investigaron la resistencia de la capa de lubricante formado por el estearato de magnesio. Primeramente se llevó a cabo la compactación de tabletas no lubricadas de cloruro de sodio a una presión de 115 MPa y se determinó el coeficiente de fricción, el cual fue de 1.4 (Figura 5), posteriormente, el material fue lubricado con 1.0% de estearato de magnesio y se llevó a cabo la compactación de las tabletas, nuevamente se determinó el coeficiente de fricción el cual disminuyó a un valor constante de 0.3, finalmente, se evaluaron las tabletas no lubricadas y ahora el coeficiente de fricción nuevamente incrementó pero se necesitaron más de 30 tabletas para alcanzar el valor inicial de las tabletas lubricadas obtenidas en la primera parte. Estos resultados mostraron que la capa de lubricante unida a las paredes de los punzones es muy resistente a la abrasión por el cloruro de sodio.

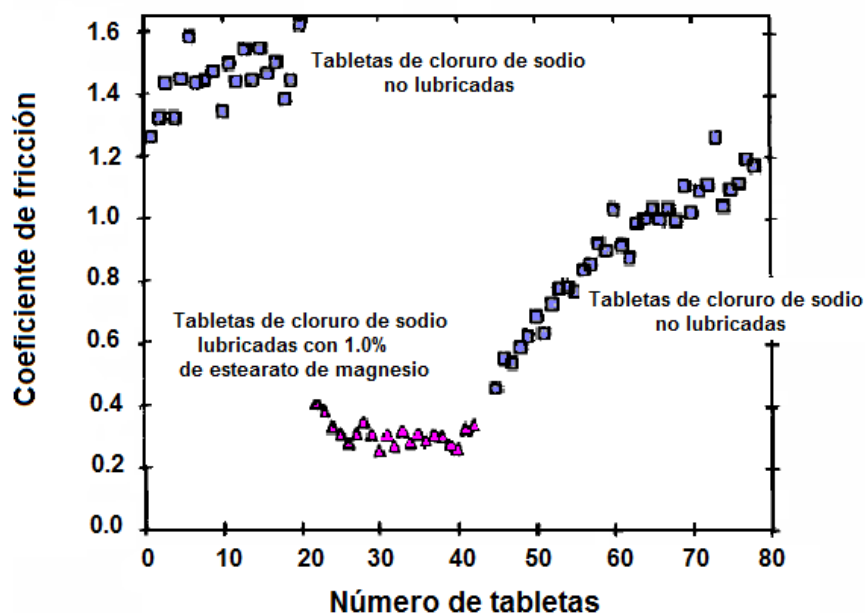


Figura 5: Resistencia de la película de lubricante. Coeficiente de fricción (μ_1) de tabletas consecutivas de cloruro de sodio.

LIMITANDO LA SENSIBILIDAD AL LUBRICANTE

Existen distintas vías para limitar el efecto deteriorante del estearato de magnesio en las propiedades de las tabletas, sin que se lleguen a afectar las propiedades de lubricación.

- 1) Indudablemente, el mejor método es omitir la lubricación en una formulación para tabletas y aplicar métodos alternativos, en su mayor parte esto involucra modificaciones en las tableteadoras. Recientes técnicas reportadas, son la adición de cantidades exactas de un lubricante compatible directamente en los punzones y en la superficie de éstos por colocación electrostática inmediatamente después de la eyección de las tabletas.

Otra técnica es el uso de politetrafluroetileno para cubrir los punzones de acero con inclusiones de lubricante o llevar a cabo la compresión cíclica de una formulación; primero conteniendo el lubricante para formar la capa de lubricante en las paredes de los punzones y posteriormente seguir la compresión de formulaciones no lubricadas.

Estos métodos han presentado un éxito limitado, además de que son extremadamente caros.

- 2) La concentración de lubricante no tiene que ser estrictamente alta, la mínima concentración de lubricante requerida puede ser determinada a través de la medida del consumo de energía; el consumo de energía es una herramienta importante para determinar la concentración mínima y el tiempo de mezclado requerido por los distintos tipos de lubricante y de ésta manera, minimizar los efectos negativos en las propiedades de las tabletas, se ha demostrado que el estearato de magnesio disminuye el consumo de energía de una mezcla cada vez que se utilizan pequeñas concentraciones.

La concentración óptima, también puede calcularse utilizando el promedio de las medidas de la fricción externa o basarse en el área superficial de las partículas lubricadas y de las partículas no lubricadas.

Hölzer y Sjögren encontraron que para la β -lactosa anhidra la proporción del área superficial entre las partículas lubricadas y las partículas no lubricadas debería de ser tan grande como de 10-15% (24)

- 3) El uso de lubricantes alternativos es una atractiva solución para el problema de los efectos producidos por el estearato de magnesio en cuanto a las propiedades cohesivas de los excipientes.

Se ha demostrado para distintos estearatos, aceites vegetales hidrogenados, glicéridos, ésteres de azúcar, politetrafluroetileno, talco y grafito que la disminución en la dureza de las tabletas es un parámetro dependiente del tiempo y va a la par con la eficiencia en la lubricación. Generalmente, el estearato de magnesio y el estearato de calcio dan bajas fuerzas de eyección o grandes disminuciones en el coeficiente de fricción, pero provocan una gran disminución en la dureza de las tabletas con un incremento en el tiempo de mezclado. Se encontraron buenas propiedades para glicéridos como el gliceril palmitoestearato (Précirol) y Boeson VP (14,25,13), aceites vegetales hidrogenados (Lubritab) en combinación con un antiadherente y con ácido esteárico; todos éstos lubricantes alternativos son efectivos en concentraciones del 1% o mayores al 1%.

En formulaciones donde el estearato de magnesio causa problemas, el estearil fumarato de sodio puede ser una buena alternativa.

- 4) Vezin et al. (26) mostraron que para la celulosa microcristalina, la pérdida en la dureza de las tabletas aumentó debido al sobremezclado con el lubricante.
- 5) Otra posibilidad es cambiar el procedimiento de mezclado, primeramente, mezclar el fármaco y los excipientes sin el lubricante y posteriormente adicionar el lubricante a la mezcla, el mezclado deberá de continuar por un periodo corto de tiempo; se ha demostrado que a un corto tiempo de mezclado se lleva a cabo una pobre distribución de estearato de magnesio y no se altera la eficiencia del lubricante.
- 6) La sensibilidad al lubricante se encuentra fuertemente influenciada por las características de los excipientes que se utilicen; así, se puede esperar una gran disminución en la dureza de las tabletas que se encuentran conformadas por productos con conducta plástica como es el caso de la celulosa y/o almidón, y se puede esperar un menor efecto para aquellas tabletas fabricadas a partir de materiales frágiles tales como el fosfato bibásico de calcio dihidratado o la β -lactosa anhidra; sin embargo, muchas formulaciones para tabletas están compuestas de mezclas de materiales con distintas propiedades de compactación lo que dificulta anticipar las características de compresión de la mezcla final de los excipientes.
- 7) Finalmente, para limitar el efecto del estearato de magnesio en las propiedades cohesivas de los excipientes, se puede llevar a cabo un premezclado de los excipientes con dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200); el deslizante Aerosil, puede retrasar la formación de la capa de estearato de magnesio sobre los excipientes cuando éstos son mezclados previamente con Aerosil y posteriormente con estearato de magnesio (12).

MEZCLADO^{1, 3, 5, 6}**IMPORTANCIA DEL MEZCLADO**

El mezclado puede definirse como una operación encaminada a combinar dos o más componentes que inicialmente se encuentran separados o parcialmente mezclados de forma tal que cada unidad (partícula, molécula, etc.) de uno de los componentes establezca el contacto más próximo posible con una unidad de cada uno de los demás componentes.

El proceso de mezclado en sí mismo es tan importante como la selección de los materiales lubricantes. Un sobremezclado con un lubricante puede afectar la dureza, el tiempo de desintegración y la capacidad de disolución de los comprimidos resultantes.

MECANISMOS DE MEZCLADO**Polvos**

Para el caso de los polvos, durante el proceso de mezclado, las partículas deberán de moverse unas con respecto a las otras.

Se llevan a cabo principalmente tres mecanismos por los que se produce la mezcla de polvos:

- ✚ *Mezclas por convección:* se producen cuando existe una transferencia de grupos de partículas relativamente grandes de una parte del lecho de polvo a otra. La mezcla no se produce *en el seno* del grupo de partículas que se mueven juntas formando una unidad, debido a esto, para conseguir una mezcla aleatoria es necesario un mezclado prolongado.

- ✚ *Mezclas por deslizamiento:* ocurre cuando una “capa” de material se mueve o fluye sobre otra “capa”, éste tipo de mezcla puede ocurrir en mezcladores de elevado deslizamiento o caída, en los que la acción del mezclador crea gradientes de velocidad en el interior del lecho de polvo y, por lo tanto, “deslizamiento” de una capa sobre otra.
- ✚ *Mezclas por difusión:* se presenta cuando se lleva a cabo una mezcla de partículas individuales, llegando a una mezcla verdaderamente aleatoria.

Cuando se fuerza a un lecho de polvo a moverse o fluir, ese lecho se “dilata”, es decir, el volumen que ocupa aumenta, debido a que el empaquetamiento de las partículas del polvo se hace más laxo y aumentan los espacios vacíos entre ellas, de este manera, existe la posibilidad de que las partículas caigan por gravedad a medida que se crean los vacíos.

Es muy probable que en una operación de mezclado ocurran estos tres tipos de mecanismos. El predominio de uno de ellos y la magnitud del mismo dependerán del tipo de mezclador, de las condiciones del proceso de mezcla (carga del mezclador, velocidad, etc.) y de las propiedades de flujo de los componentes de los polvos.

EFFECTO DEL TIEMPO DE MEZCLADO EN LAS FUERZAS DE EYECCIÓN

Ragnarsson et al., (15) estudiaron la influencia del mezclado en las propiedades de lubricación del estearato de magnesio. La fuerza de eyección de las tabletas comprimidas de la mezcla de cloruro de sodio, β -lactosa anhidra y citrato de calcio granulados con 0.1-2.5% de estearato de magnesio, disminuyó por efecto del estearato de magnesio. Es posible obtener una buena lubricación cuando el lubricante se dispersa pobremente fuera de la mezcla, esto implica que para conocer el efecto del lubricante, es suficiente un corto tiempo de mezclado cuando se utilizan estándares comunes a concentraciones de 0.25 a 0.5 w/w de estearato de magnesio en la mezcla o en la granulación.

Hölzer y colaboradores estudiaron el efecto del tiempo de mezclado del lubricante en las propiedades de las tabletas y en las propiedades de lubricación.

Algunos de sus resultados, mostraron que a un tiempo de mezclado prolongado utilizando una concentración de lubricante del 0.1% se incrementaba la eficiencia de la lubricación, expresada como la disminución en la fuerza de eyección por unidad de área (EJF/A), pero la magnitud de éste efecto dependía en gran medida del lubricante utilizado, así para los lubricantes con una gran área superficial (estearato de magnesio) se mostró una mayor disminución en EJF/A a pesar de que se utilizaban velocidades bajas de mezclado, tan bajas como 20 r.p.m.

Johansson estudió la influencia del tiempo de mezclado del lubricante en las propiedades de lubricación y en las propiedades de las tabletas de 4 materiales distintos, utilizando estearato de magnesio granular y estearato de magnesio en polvo. El lubricante en polvo a bajas concentraciones fue mejor que el lubricante granular para prevenir la adhesión del material a los punzones. El efecto lubricante del estearato de magnesio en polvo se encontró que casi no fue afectado por el tiempo de mezclado, mientras que el lubricante en forma granular, requirió más tiempo de mezclado para obtener óptimas propiedades de lubricación, con el aumento en el tamaño de partícula del estearato de magnesio granular, se incrementó la cantidad de lubricante requerido para obtener una lubricación similar a la del estearato de magnesio en polvo. Los resultados mostraron que la formación de una capa de lubricante no es un prerrequisito para obtener una buena lubricación, además que la mezcla con el estearato de magnesio granular no formó una capa tan gruesa y tan fuerte como el polvo de estearato de magnesio, pero sí mostró una lubricación efectiva en las paredes de los punzones.

EFFECTO DEL TIEMPO DE MEZCLADO DEL LUBRICANTE EN LA ADHESIÓN A LAS PIEZAS METÁLICAS

Un problema más severo que la fricción es la adhesión de los excipientes en las distintas piezas de la tableteadora provocando desgaste en las superficies de éstas piezas. Generalmente, se requieren altas concentraciones de lubricante para reducir a un nivel mínimo la adhesión o la fricción de los materiales en las piezas de la tableteadora.

Algunos métodos para estudiar las propiedades antiadhesivas son:

- 1) Medición de la fuerza de adhesión al desgaste de las paredes de los punzones
- 2) Medición de la fuerza de empuje de la superficie del punzón inferior
- 3) Inspección visual de las superficies de los punzones.

Hölzer y Sjogren (16) encontraron que el efecto lubricante, no sólo aumenta al incrementar la concentración de lubricante, sino también cuando el tiempo de mezclado es prolongado. Éste efecto se atribuye a un aumento en la superficie cubierta y a la formación de la capa de lubricante con un prolongado tiempo de mezclado.

SEGREGACIÓN DE POLVOS (Separación)

La segregación es el efecto opuesto al mezclado, es decir, la tendencia de los componentes a separarse, esto debido a que la mezcla contiene partículas de distintas formas, tamaños y densidades, éstas diferencias provocan que las partículas tiendan a comportarse de un modo distinto cuando son forzadas a moverse y en consecuencia tienden a separarse; así mismo, las partículas con propiedades similares tenderán a congregarse, creando regiones del lecho de polvo con concentraciones de algunos componentes mayores que en otras.

A continuación se mencionan los efectos que se presentarían en una mezcla con diferencias en el tamaño, en la forma y en la densidad de las partículas.

- ✚ *Variaciones en el tamaño de las partículas:* Las partículas de menor tamaño tienden a caer por los espacios que separan las de mayor tamaño, desplazándose así hacia el fondo de la masa (*segregación por infiltración*) o “percolación”.

Durante el mezclado, la energía cinética de las partículas de mayor tamaño tiende a ser mayor por lo que se desplazan a mayores distancias que las partículas menores, provocando la separación de las partículas de distintos tamaños (*segregación por trayectoria*).

- ✚ *Variaciones en la forma de las partículas:* Las partículas esféricas poseen mayor capacidad de flujo pero segregan con mayor facilidad que las partículas no esféricas. Las partículas irregulares o en forma de aguja pueden entrelazarse, lo que disminuye la tendencia a la segregación una vez lograda la mezcla, por otra parte, las partículas no esféricas tienen un área de superficie mayor en relación con su peso (área de superficie específica) característica que tiende a disminuir la segregación porque favorece los efectos de la cohesión (mayor contacto entre las áreas superficiales).
- ✚ *Variaciones en la densidad de las partículas:* El material más denso tenderá a desplazarse hacia abajo, incluso aunque el tamaño de las partículas sea similar.

MEZCLADO ORDENADO

Un polvo lo suficientemente fino (micronizado) puede adsorberse sobre los "lugares activos" de la superficie de una partícula "portadora" o "acarreadora" de mayor tamaño y muestra una gran resistencia al separarse.

La eliminación de la partícula portadora lleva consigo la eliminación automática de las partículas más pequeñas adsorbidas sobre ella. Este fenómeno, es más factible de suceder cuando existen partículas más pequeñas, debido a que tienen un área mayor de superficie específica y es más lógico que las fuerzas de atracción que mantienen a las partículas en los lugares de adsorción sean mayores que las fuerzas gravitatorias que tienden a separar los componentes.

Este fenómeno tiene el efecto de minimizar la segregación, al tiempo que se mantienen las propiedades de flujo. Es probable que las mezclas farmacéuticas sean en parte ordenadas y en parte aleatorias y que la magnitud de cada proporción dependa de las propiedades de los componentes. Aunque las mezclas ordenadas pueden reducir o evitar la segregación, ésta persistirá sí:

- 1) Las partículas portadoras son de tamaño variable. El cociente entre el área superficial y el peso de las partículas de distintos tamaños es diferente, por lo que también lo será su contenido en material adsorbido por unidad de masa.
- 2) Existe competición por los lugares activos de las partículas transportadoras. Otro componente que compita por los lugares en el transportador podrá desplazar al material adsorbido inicialmente, que quedará segregado debido a su pequeño tamaño. Es la *segregación por desplazamiento*, que se ha demostrado en determinadas circunstancias cuando se añade el lubricante estearato de magnesio a las formulaciones de comprimidos.
- 3) El número de partículas transportadoras es insuficiente. Cada partícula transportadora sólo puede aceptar una cantidad determinada de material adsorbido sobre su superficie. Si existe un exceso de material de pequeño tamaño que no se adsorbe sobre las partículas transportadoras, quedará segregado con gran rapidez. Es la llamada *segregación por saturación*, que limita la proporción del componente activo que puede usarse en la formulación.

EQUIPOS PARA EL MEZCLADO DE POLVOS

MEZCLADORES ROTATORIOS

Algunos de sus diseños son los de doble cono, de cubo y de pantalón; los contenedores de mezcla suelen montarse de forma que puedan rotar sobre su eje.

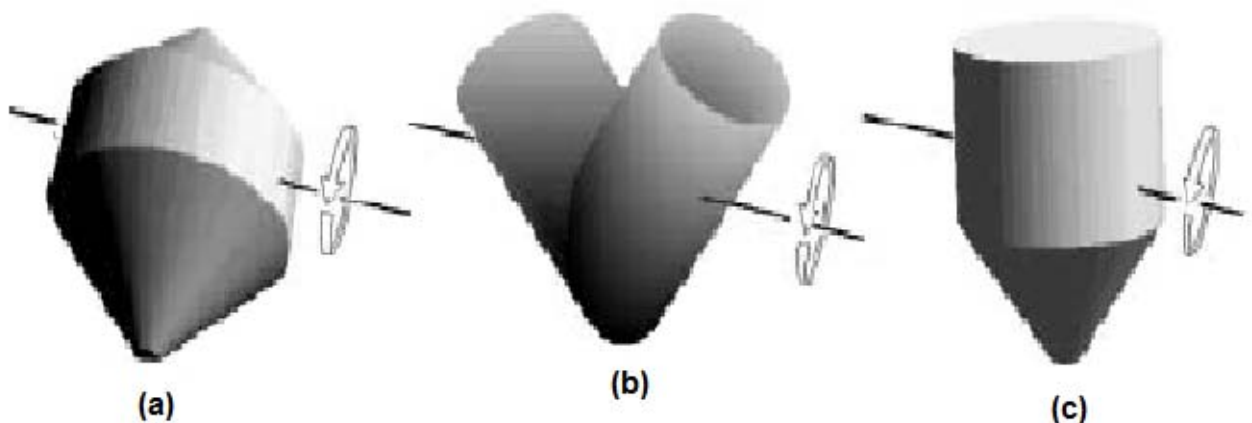


Figura 10: Distintos tipos de mezcladores: (a) doble cono, (b) mezclador de pantalón ó en V y (c) mezclador de carga

Imagen tomada de: Shinbrot, T.; Muzzio, F.J.; Nonequilibrium Patterns in Granular Mixing and Segregation. *Physics Today*, March, 2000; 1795-1809.

Se emplean habitualmente para mezclar o combinar gránulos de polvos que fluyen libremente, no son adecuados para polvos cohesivos o de flujo escaso.

Su uso habitual es la combinación de lubricantes, deslizantes o desintegrantes externos con gránulos antes de proceder a la formación de comprimidos. En éste tipo de mezcladores se puede presentar dos tipos de mezcla: por deslizamiento y por difusión. La mezcla por deslizamiento se produce cuando la capa superficial se mueve a mayor velocidad y la velocidad disminuye a medida que aumenta la distancia desde la superficie y la mezcla por difusión se produce cuando el lecho cae y se dilata, permitiendo que las partículas se desplacen abajo por la acción de la gravedad.

MÁQUINAS PARA LA ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS^{1, 3, 5}

La unidad básica mecánica para la fabricación de los comprimidos involucra la operación de dos punzones de acero dentro de una cavidad con matriz de acero. El comprimido se forma por la presión que los punzones ejercen sobre la granulación dentro de la cavidad, matriz o celda. El comprimido adquiere el tamaño y la forma de los punzones y de la matriz utilizados.

MÁQUINAS PARA COMPRIMIR (TABLETEADORAS)

Una máquina de comprimir consta de una serie de elementos fundamentales:

- ✚ Punzones: generalmente son piezas metálicas de acero inoxidable, planas o cóncavas y mediante las cuales se va a aplicar la fuerza axial sobre el polvo o granulado.
- ✚ Matriz: constituida por una pieza metálica perforada con uno o varios orificios de sección generalmente circular, aunque, al igual que los punzones, puede adoptar diversas formas geométricas para adaptarse a aquellos.
- ✚ Sistema de alimentación: constituido por una tolva en la que se introduce el granulado o polvo y, ocasionalmente, por un dispositivo para facilitar el llenado homogéneo de la matriz.

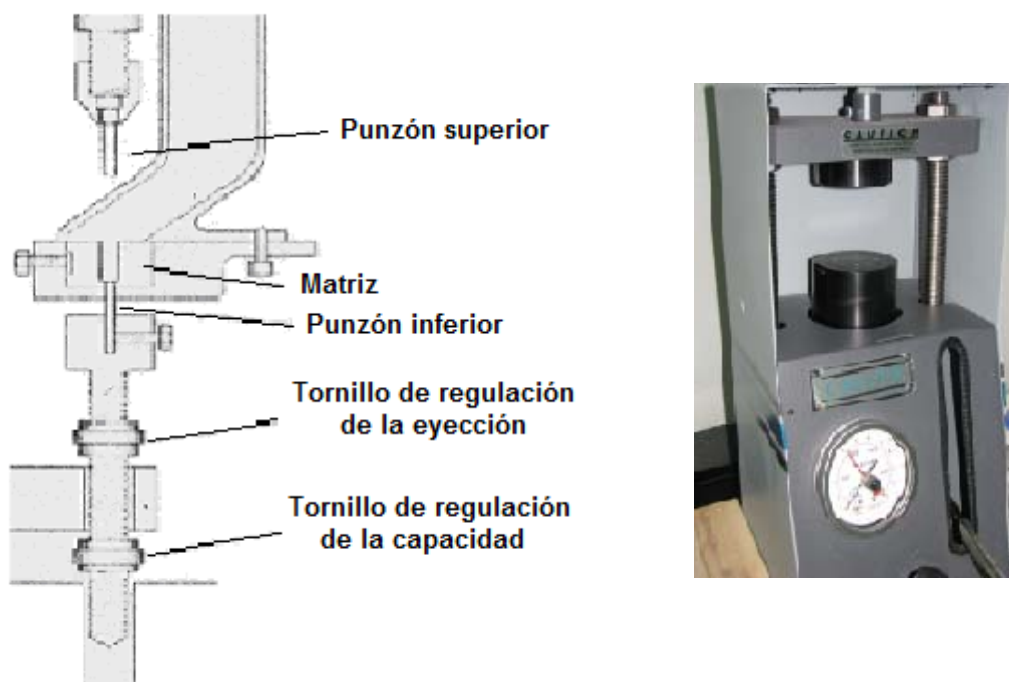


Figura 6: Tableteadora de Punzón Único

Imagen tomada de: Aulton, Michael, Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas 2ª edición. Edit Elsevier España (2004)

COMPACTACIÓN DEL POLVO^{1, 3, 5}

La transformación de un polvo en un comprimido es fundamentalmente un proceso de unión entre partículas, es decir, el aumento de la fuerza de unión de las partículas es el resultado de la formación de enlaces entre ellas.

Los comprimidos se preparan forzando a las partículas a mantenerse estrechamente unidas entre sí por compresión del polvo, que permite que las partículas cohesionen en una muestra porosa sólida de una geometría definida.

La compresión del polvo se define como la reducción del volumen de un polvo por la aplicación de una fuerza. Dada la mayor proximidad de las superficies de las partículas mediante compresión, se forman enlaces entre ellas que proporcionan la cohesión del polvo.

La siguiente figura ilustra el ciclo de pasos llevados a cabo para la fabricación de comprimidos

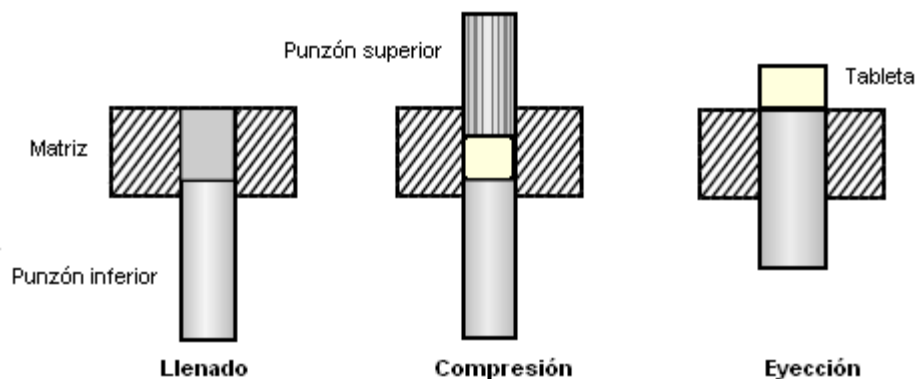
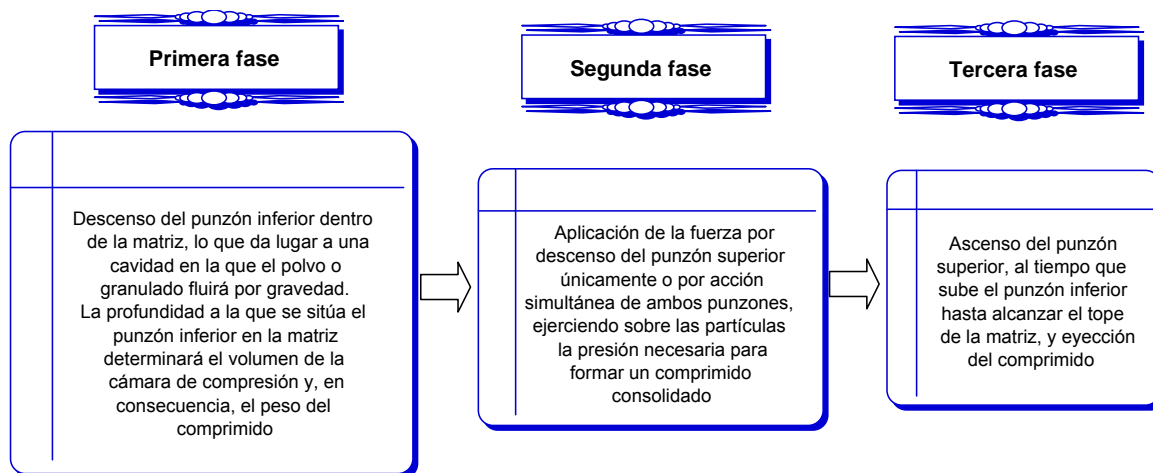


Figura 7 Ciclo de operaciones de una compresora excéntrica para la fabricación de tabletas

Imagen tomada de: Armstrong, N.A. Time-Dependent Factors Involved in Powder Compression and Tablet Manufacture, Int, J. Pharm. 1989, 49, 1-13.

Durante la compresión, las partículas en la matriz se redistribuyen con un acercamiento en sus estructuras (se densifican) y una menor porosidad. Bajo una carga determinada, la reducción del espacio y el aumento de la fricción entre las partículas impedirá que se desplacen entre sí. La reducción del volumen del comprimido se asocia, en consecuencia, con cambios en las dimensiones de las partículas.

Las etapas en el proceso de compresión, se muestran a continuación:



El proceso de compactación tiene diferentes fases identificables³

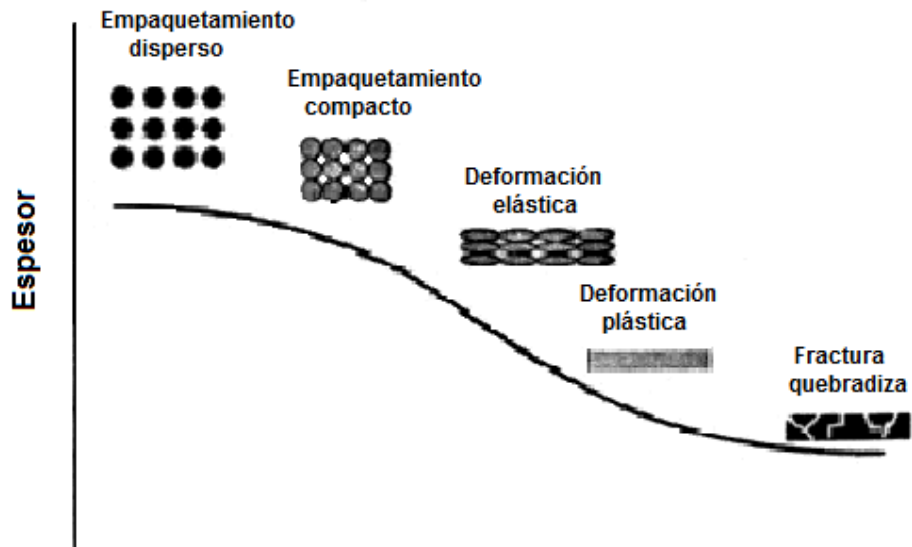
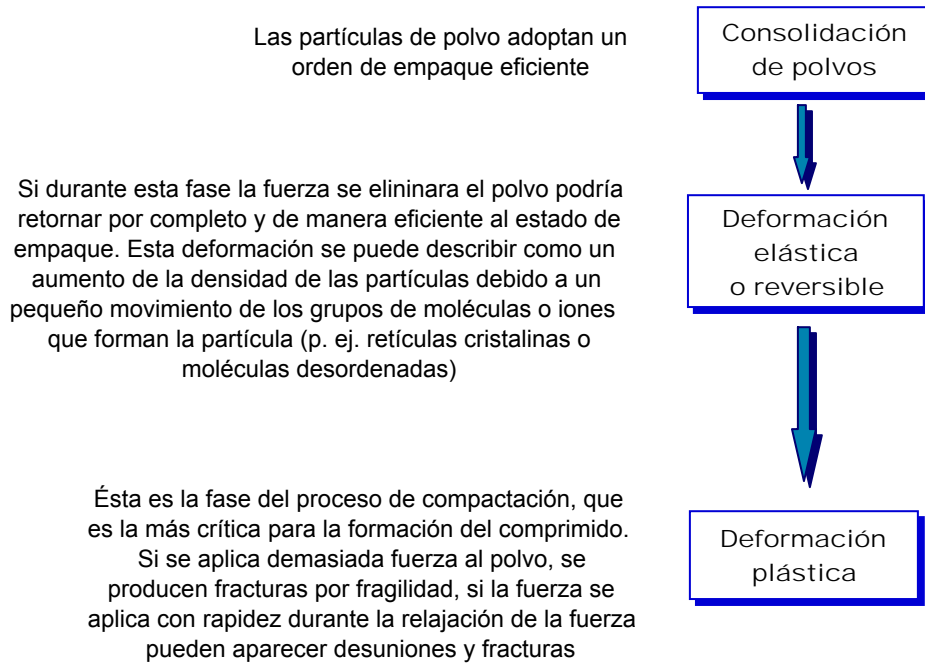


Figura 8: Etapas de compactación del polvo³

Parte de una partícula puede cambiar su forma temporalmente por la deformación elástica y de forma permanente por la deformación plástica. Las partículas también se pueden fragmentar en varias partículas separadas de menor tamaño. Estos fragmentos pueden encontrar entonces nuevas posiciones que disminuirán aún más el volumen del lecho del polvo.

Cuando la presión que se aplica aumenta aún más, las partículas más pequeñas que se han formado podrían sufrir una nueva deformación. De esta manera, una sola partícula puede sufrir este ciclo de sucesos varias veces durante una compresión y, como resultado de la compresión, las superficies de las partículas se acercan estrechamente entre sí y se pueden formar enlaces entre ellas.

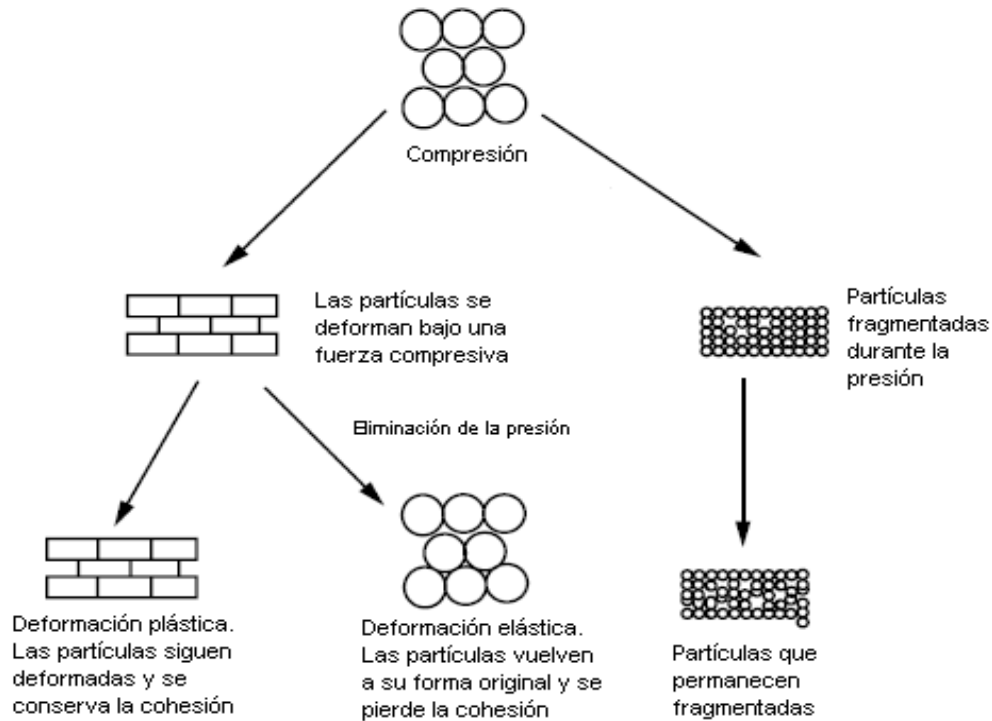


Figura 9: Representación esquemática de la deformación elástica y plástica de las partículas durante la compresión.

Imagen tomada de: *Armstrong, N.A. Time-Dependent Factors Involved in Powder Compression and Tablet Manufacture, Int. J. Pharm. 1989, 49, 1–13.*

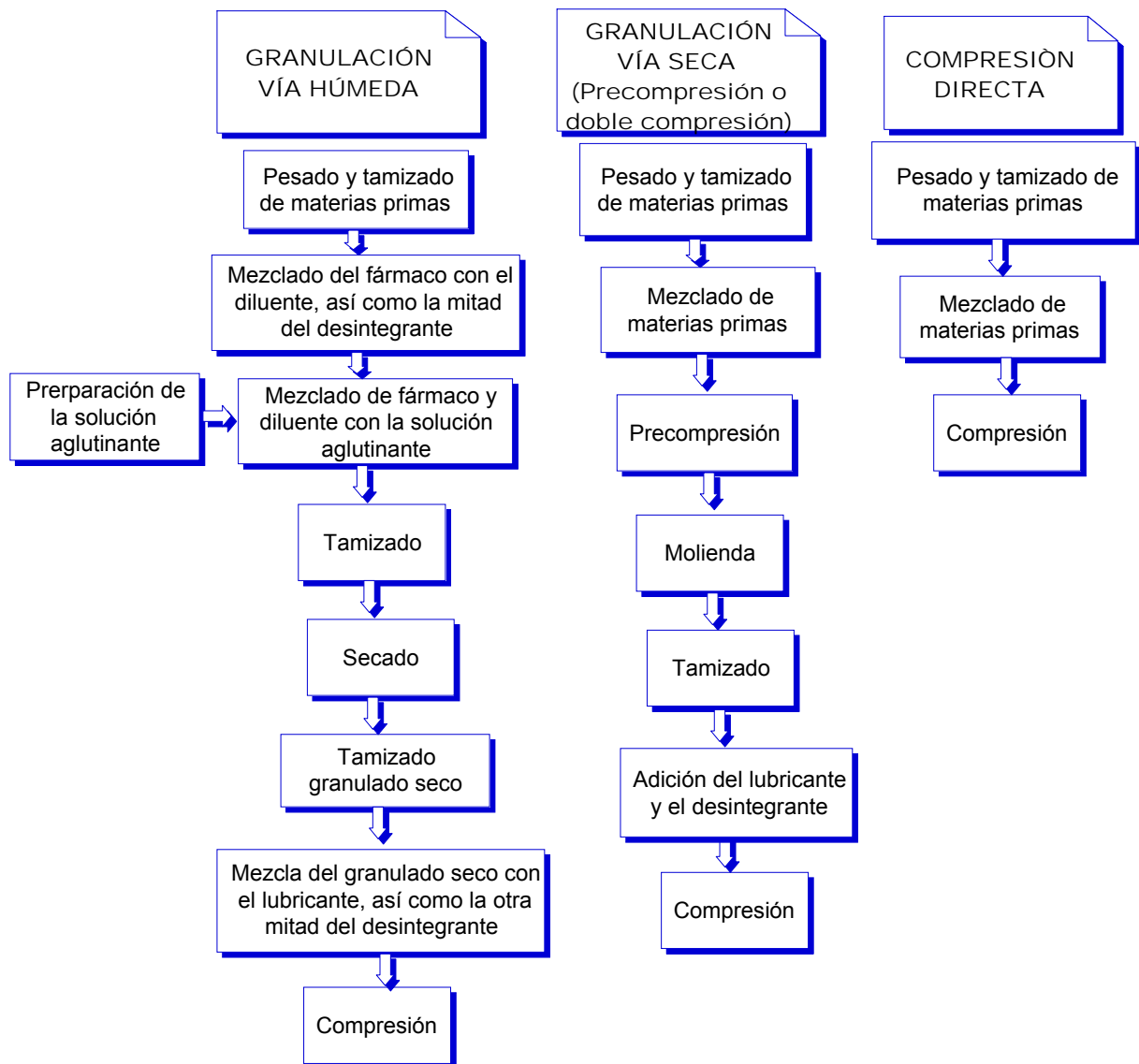
La deformación elástica y plástica de las partículas son procesos independientes del tiempo, es decir, el grado de deformación está relacionado con la fuerza aplicada y no con el tiempo que dure la carga. Sin embargo, también pueden depender del tiempo cuando el grado de deformación está relacionado con la tensión aplicada y el tiempo que dure la carga; este comportamiento ante la deformación se denomina deformación viscoelástica y viscosa de un material. Como resultado, el comportamiento ante la compresión de un material dependería de las condiciones de carga que se aplican durante la formación de un comprimido, específicamente el desplazamiento del punzón en el tiempo durante el proceso de compresión.

La información sobre las propiedades de compresión de un fármaco resultan muy útil, aunque es cierto que los comprimidos deben ser plásticos (es decir, capaces de sufrir una deformación permanente), deben demostrar también una cierta fragilidad (capacidad de fragmentarse). Si la dosis de fármaco es elevada y se observa un comportamiento plástico, los excipientes elegidos deben de fragmentarse (por ejemplo: lactosa, fosfato cálcico). Si el fármaco es quebradizo o elástico, los excipientes deberán de ser plásticos (por ejemplo: celulosa microcristalina) o debe de emplearse agentes aglutinantes plásticos durante la granulación húmeda, evidentemente, esto pierde importancia cuando la dosis del fármaco es pequeña ya que la compresibilidad depende cada vez más del vehículo diluyente.

COMPRESIÓN DIRECTA^{5, 2, 1}

Por compresión directa se entiende la compresión de una mezcla de polvos que incluyen el ingrediente activo y los excipientes apropiados, o la mezcla de los excipientes sin tratamiento previo; sólo un pequeño número de sustancias pueden comprimirse directamente con buenos resultados.

A continuación se muestra un esquema con la secuencia de operaciones usadas en la producción de comprimidos con los distintos métodos de fabricación de tableas



Las principales ventajas del proceso de compresión directa así como sus desventajas se mencionan en la siguiente tabla^{2, 5, 27}

Tabla 5: Ventajas y desventajas de la compresión directa

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> - Se reducen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ costos de producción, ▪ tiempo, ▪ equipo, ▪ personal - Debido a la ausencia de agua y calor, se mejora la estabilidad del producto - Se emplean menos etapas en el proceso - Las tabletas no se desintegran en agregados granulares sino en partículas primarias dando como resultado una rápida liberación del fármaco - El desgaste en las piezas de los punzones es menor. - Los materiales se encuentran en un proceso corto de tiempo; con lo que se disminuye la probabilidad de contaminación del producto. - Se disminuyen los procesos de validación. 	<ul style="list-style-type: none"> - Se requieren materiales de relleno y aglutinantes en seco diseñados especialmente para comprimir directamente, por lo tanto los materiales son caros. - Puede presentarse la segregación debido a que existen partículas de distintas formas, tamaños y densidades - Diferencias en la densidad y el tamaño de partícula del fármaco y el excipiente pueden presentar problemas en la uniformidad de contenido del fármaco. - Debido a que el proceso se realiza en seco, se produce gran cantidad de polvo y se generan cargas electrostáticas en los componentes originando una distribución no uniforme del principio activo en el comprimido final.

CARACTERÍSTICAS DE LOS EXCIPIENTES PARA COMPRESIÓN DIRECTA^{2, 5, 27, 28, 29}

Las características que deberán de poseer los excipientes para compresión directa son las siguientes:

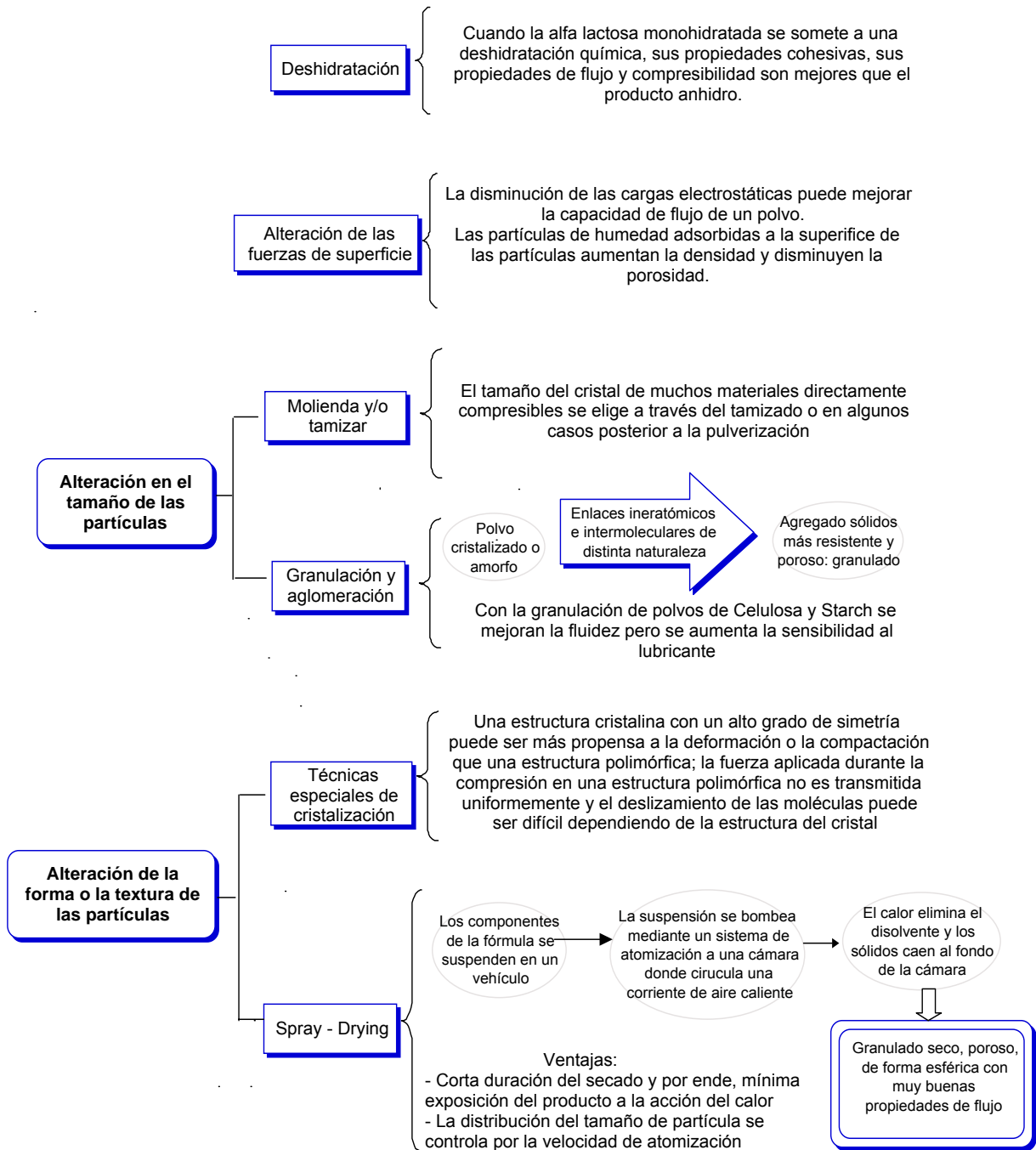
- Fluidez elevada: garantizando su libre deslizamiento de la tolva a la matriz de la tableteadora, presentando un llenado uniforme
- Compresibilidad elevada, es decir, suficiente capacidad para sufrir deformación
- Altamente compactables, con capacidad para consolidarse y formar una tableta con una dureza adecuada
- Gran cohesividad para enlazar otras partículas similares
- La distribución granulométrica debe ser estrecha para evitar una segregación de polvos,
- Gran adhesividad para tener la capacidad de enlazar o ligar,
- Deberá de poseer muy buenas propiedades lubricantes para evitar que se pegue a la matriz o a los punzones.

Algunos excipientes de compresión directa presentan óptimas propiedades de flujo (lactosa, manitol, fosfato dibásico de calcio), sin embargo algunos otros presentan perfiles más adecuados de presión-dureza y una mayor capacidad de incorporar fármacos (celulosa microcristalina, almidones modificados); en consecuencia es una práctica habitual recurrir a mezclas de excipientes, con objeto de obtener una mejora sustancial de sus características individuales.

MEJORA EN LAS CARACTERÍSTICAS DEL POLVO^{1, 5, 30, 31, 32}

Muy pocos excipientes pueden ser comprimidos directamente sin que antes sean sometidos a alguna modificación química.

En años recientes se presentó un gran progreso en la producción de excipientes para mejorar y modificar en caso de ser necesarias sus propiedades fisicomecánicas. Estas mejoras han estado acompañadas de distintas técnicas. Las más importantes se muestran a continuación.



MATERIALES COPROCESADOS³³⁻³⁷

El coprocesamiento está basado en el concepto de la interacción de dos o más componentes a un nivel subparticular, el objetivo de ésta interacción es proveer un efecto sinérgico en el cual se mejoren las propiedades de los excipientes y al mismo tiempo se enmascaren aquéllas propiedades indeseables de cada uno de ellos.

La disponibilidad de un gran número de excipientes para ser coprocesados provee numerosas posibilidades de obtener un excipiente “*hecho a la medida*” con requerimientos específicos.

Los excipientes coprocesados se preparan por la incorporación de un excipiente dentro de la estructura de la partícula de otro excipiente utilizando para ello un procedimiento denominado *co-drying*. De ésta manera, se lleva a cabo la mezcla física de dos o más excipientes mezclados a un nivel subparticular.

El coprocesamiento de excipientes conduce a la formación de excipientes con mejores características que la simple mezcla física de los componentes individuales. Dichas características están basadas en mejorar el flujo de los excipientes, en mejorar la compresibilidad y el tiempo de desintegración del comprimido final, en optimizar las propiedades cohesivas de los excipientes, y en minimizar la sensibilidad al lubricante y a la humedad.

VENTAJAS DEL USO DE LOS MATERIALES COPROCESADOS ³³⁻⁴⁵

- ✚ Durante el coprocesamiento de los excipientes no se presentan cambios en las propiedades químicas de los excipientes.
- ✚ Con el uso de los materiales coprocesados, la industria tiene la opción de emplear un único excipiente con múltiples propiedades funcionales.
- ✚ Debido a que se controla el tamaño de partícula y la forma de las partículas se asegura un mejor flujo de los excipientes coprocesados sin la necesidad de adicionar deslizantes en la formulación, por ésta razón, el uso de los excipientes coprocesados se ha enfatizado principalmente para compresión directa.
- ✚ La dureza de los comprimidos finales y la presión muestran una marcada mejoría en los perfiles de compresibilidad al ser comparados con la mezcla física de los componentes.
- ✚ Se mejora el potencial de dilución; que es la capacidad que tienen los excipientes para conservar la compactabilidad una vez que se mezclan con otro material, muchos fármacos tienen bajo potencial de dilución y por ende una vez que se mezclan con los excipientes éstos deberán de impartir mejores propiedades para conservar la compactabilidad.

- ✚ Generalmente, la mayoría de los materiales utilizados para compresión directa presentan altas variaciones de peso en el comprimido final, esto debido al pobre flujo que presenta el material, sin embargo, para el caso de los excipientes coprocesados ésta variación de peso es mínima, ya que durante el desarrollo, una partícula se incorpora dentro de la matriz de otra partícula cubriendo las superficies ásperas de las partículas, y produciendo una óptima distribución en el tamaño de las partículas y mejorando las propiedades de flujo.
- ✚ Se reduce la sensibilidad al lubricante: muchos productos coprocesados consisten de grandes cantidades de material frágil o quebradizo como lo es la α -lactosa monohidratada y de pequeñas cantidades de material plástico como lo es la celulosa la cual se distribuye entre las partículas del material frágil. El material plástico provee buenas propiedades cohesivas porque crea una matriz continua con una gran superficie de enlace, mientras que las grandes cantidades del material frágil provocan una baja sensibilidad al lubricante ya que se dispersan las cadenas del lubricante impidiendo la formación de redes de lubricante.
- ✚ El coprocesamiento de excipientes involucra un alto costo del material, sin embargo el costo del producto final es menor, ya que se requerirán pocas pruebas para un solo producto que para todos los excipientes individuales, además de que se trabajará con un producto con características óptimas para nuestros propósitos.

A continuación se presenta esquemáticamente el procedimiento para llevar a cabo la fabricación de un producto coprocesado.

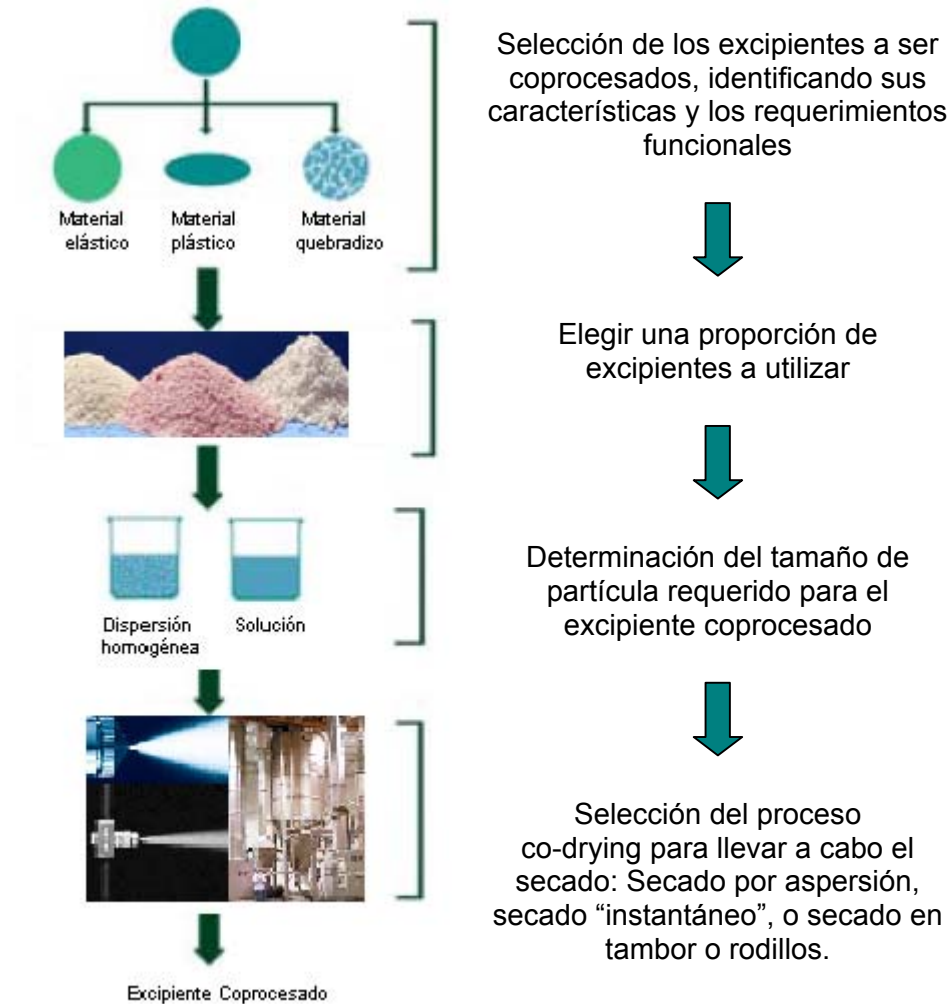


Figura 5: Representación esquemática del método de coprocesamiento.

Imagen tomada de: A.K. Bansal and S.K. Nachaegari, "Coprocesed Excipients for Solid Dosage Forms," in *Business Briefings: Pharmagenerics* (World Markets Research Centre, London, UK, 2002), pp. 52-64, modificada por Herrera Hernández Alejandra L.

En la siguiente tabla, se ilustran algunos ejemplos de los excipientes coprocesados más comunes en el mercado².

² Satish K. Nachaegari and Arvind K. Bansal. Coprocesed Excipients for Solid Dosage Forms. Enero 2004


Tabla 6: Ejemplos de Excipientes coprocesados.

Excipiente coprocesado	Nombre comercial	Fabricante	Ventajas
Lactosa, 3.2% Kollidon 30 Kollidon CL	Ludipress	BASFAG, Ludwigshafen, Germany	Buena fluidez. Bajo grado de higroscopicidad. Tabletas duras independientemente de la velocidad de tableteado. Contiene un desintegrante, un excipiente y un aglutinante.
Lactosa, 25% celulosa	Celactosa	Meggle GMBH&CoKG Germany	Altamente compresible. Mejor material para tabletear. El producto posee excelente fluidez. Excelente compactabilidad. Buenas propiedades de desintegración.
MCC dióxido de silicón	Prosolv	Penwest Pharmaceuticals Company	Buena fluidez. Buena dureza de las tabletas. Baja friabilidad.
Celulosa microcristalina, lactosa	Microcelac	Meggle	Capacidad de formular tabletas con ingredientes activos con pobre fluidez.
95% β lactosa, 5% lactitol	Pharmatosa DCL-40	DMV Veghel	Alta compresibilidad. Baja sensibilidad al lubricante. Buenas propiedades de flujo. Las tabletas pueden ser comprimadas empleando altas velocidades de rotación. Alto potencial de dilución.
85% lactosa MH, 15% almidón	StarLac	Roquette	Buena fluidez. La dureza de las tabletas es aceptable. Rápida desintegración dependiendo del almidón utilizado.

PROBLEMAS EN LA COMPRESIÓN^{1, 2, 5}

Algunos problemas que se presentan durante la elaboración de comprimidos y sus causas más frecuentes, se mencionan en la siguiente tabla.

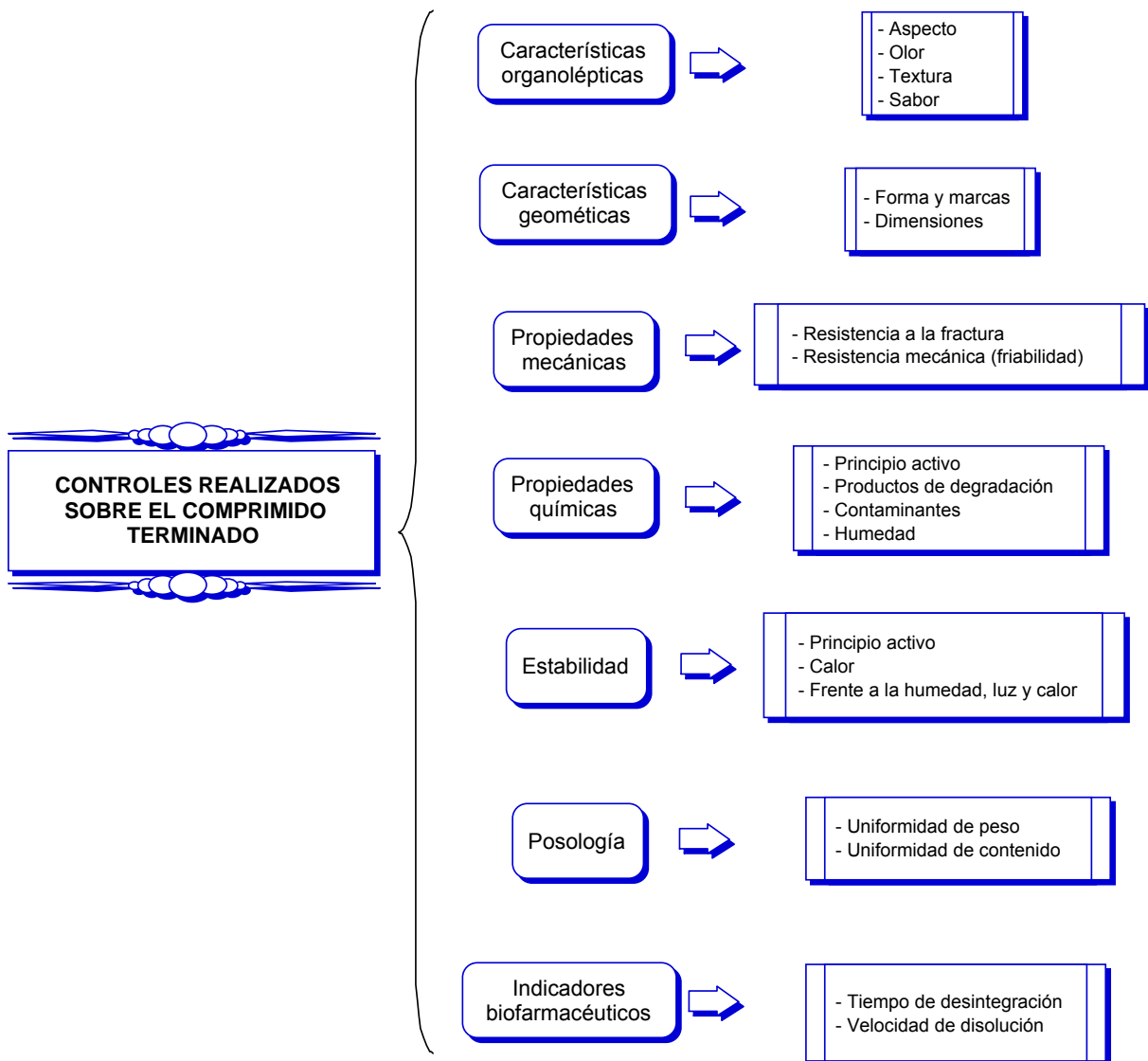
Tabla 7: Problemas comunes en la compresión, así como sus posibles causas.

Problema	Posibles causas
<p>Laminación y "camping" (descabezado)</p> 	<p>Gránulos demasiado secos Presión demasiado baja Matrices desgastadas Insuficiente aglutinante Velocidad de compresión demasiado rápida Exceso de humedad Exceso de finos Exceso de lubricante Mezclado deficiente</p>
<p>Adherencia a los punzones o picking</p>	<p>Punzones dañados o insuficientemente pulidos Insuficiente lubricante</p>
<p>Escasa dureza</p>	<p>Presión demasiado baja Insuficiente lubricante Adición inadecuada de aglutinante y desintegrante (concentración, método, orden de adición)</p>
<p>Lenta desintegración</p>	<p>Presión demasiado alta Insuficiente desintegrante Exceso de lubricante Exceso de aglutinante</p>
<p>Inexactitud de dosis</p>	<p>Insuficiente lubricante Gránulos demasiado gruesos Segregación de los gránulos Mezclado deficiente Variación en la distribución del tamaño de la partícula de los comprimidos de la formulación Desajuste de la tableteadora</p>

CONTROLES PARA LOS COMPRIMIDOS^{2, 5}

Con el fin de evaluar la calidad del producto fabricado se llevan a cabo controles sobre muestras tomadas al azar de lotes de comprimidos terminados; éstos controles son múltiples y de diferente naturaleza, los cuales incluyen características físicas, químicas e indicadores de las propiedades biofarmacéuticas, y se emplean como marco de referencia las especificaciones previamente establecidas.

A continuación se mencionan los controles que se llevan a cabo sobre los comprimidos terminados.



CARACTERÍSTICAS DE LOS EXCIPIENTES UTILIZADOS

Microcelac 100



Lactosa monohidratada
75%

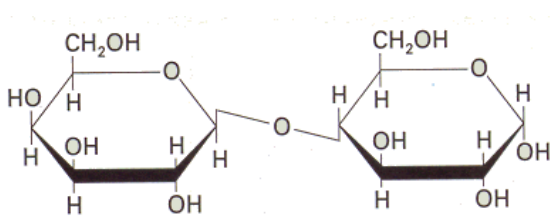
Fórmula empírica	Peso molecular
$C_{12}H_{22}O_{11}$	342.30 (anhidra)
$C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$	360.31 (monohidratada)

Celulosa microcristalina
25%

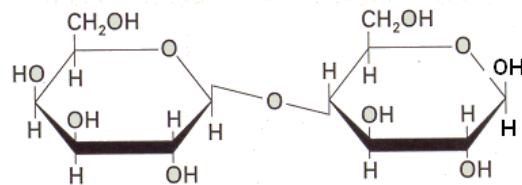
Fórmula empírica	Peso molecular
$(C_6H_{10}O_5)_n$	≈243 000 donde n≈500

LACTOSA ^{4,5}

Fórmula empírica	Peso molecular
$C_{12}H_{22}O_{11}$	342.30 (anhidra)
$C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$	360.31 (monohidratada)



α -Lactosa



β -Lactosa

Aplicaciones

La lactosa es el material más utilizado como diluyente en la fabricación de los comprimidos y cápsulas. Los distintos grados de lactosa proveen diferentes propiedades como el tamaño y distintas características del flujo. Desde la fabricación de spray-dried lactosa para uso como excipiente de compresión directa la lactosa ha sido empleada como un estándar de comparación para todos los excipientes actuales para compresión directa.

La lactosa empleada para compresión directa posee buenas características de flujo y es más compresible que la lactosa cristalina o el polvo de lactosa, generalmente está compuesta de lactosa *spray-dried* que contiene preparados especiales de α -lactosa monohidratada pura y pequeñas cantidades de lactosa amorfa.

La lactosa utilizada para compresión directa puede además estar combinada con celulosa microcristalina o almidón, y usualmente requiere el empleo de un lubricante como el estearato de magnesio a una concentración de 0.5% w/w.

Ventajas y desventajas

Entre sus ventajas encontramos que es fácilmente soluble en agua, de sabor agradable, con baja capacidad de adsorber humedad y con buenas características de compresión; como desventajas se encuentran su precio y sus malas características de flujo, aunque esta última puede resolverse recurriendo a la forma obtenida mediante la atomización, aunado a lo anterior algunas personas presentan intolerancia a la lactosa.

Incompatibilidades

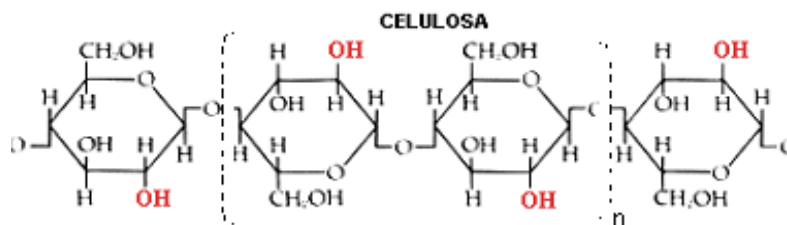
Una reacción de condensación tipo *Maillard* es muy probable que se presente entre la lactosa y compuestos con grupos amino primarios para formar productos color café. Esta reacción se lleva a cabo más rápidamente cuando la lactosa es amorfa que cuando es cristalina y puede acelerarse si se emplea un lubricante alcalino. El material *spray-dried* que contiene cerca del 10% de lactosa amorfa también es propenso a la decoloración. La lactosa es incompatible con aminoácidos, aminofilinas, anfetaminas y lisinopril.

Métodos de manufactura

La lactosa se presenta en forma cristalina formada por precipitación y de manera amorfa. Dependiendo de las condiciones de cristalización se puede formar α -monohidrato o β -lactosa (una forma anhidra), así como distintos tamaños de partículas de lactosa.

CELULOSA MICROCRISTALINA^{3,4}

Fórmula empírica	Peso molecular
$(C_6 H_{10}O_5)_n$ donde $n \approx 220$	≈ 3600



Aplicaciones

La celulosa microcristalina es ampliamente utilizada en el área farmacéutica, primeramente como un diluyente en tabletas orales y en formulaciones para cápsulas, se utiliza tanto en el proceso de granulación húmeda como para compresión directa. Además, la celulosa microcristalina también tiene propiedades lubricantes y desintegrantes las cuales pueden emplearse exitosamente en la fabricación de tabletas.

Tabla 8: Distintos usos de la celulosa microcristalina, así como sus concentraciones habituales.

Uso	Concentración (%)
Adsorbente	20-90
Antiadherente	5-20
Cápsulas aglutinante / diluyente	20-90
En tabletas	5-15
Tabletas aglutinante / diluyente	20-90

La celulosa microcristalina es insoluble en agua, aunque el material tiene la capacidad de fluir en el interior del comprimido por acción capilar; se hincha por contacto y de este modo actúa como agente desintegrante.

Incompatibilidades

La celulosa microcristalina es incompatible con agentes oxidantes fuertes.

En la siguiente tabla se mencionan algunas características de la Celulosa Microcristalina.

Tabla 9: Propiedades físicas y químicas de la Celulosa Microcristalina

Densidad compactada	0.479 g/cm ³
Densidad verdadera	1.512 – 1.668 g/cm ³
Fluidez	1.41 g/s para Emocel 90M
Contenido de humedad	Generalmente menos de 5% w/w, sin embargo los distintos grados pueden variar en el contenido de agua
Distribución de tamaño de partícula	Usualmente el promedio del tamaño de partícula se encuentra entre 20 y 200µm, sin embargo los distintos grados pueden presentar diferentes promedios en el tamaño de partícula
Solubilidad	Escasamente soluble en 5% w/v de soluciones de hidróxido de sodio, parcialmente insoluble en agua, ácidos diluidos y solventes orgánicos
Área superficial específica	1.06 – 1.12 m ² /g para Avicel PH-101 1.21 – 1.30 m ² /g para Avicel PH-102 0.78 – 1.18 m ² /g para Avicel PH-200

Métodos de manufactura

La celulosa microcristalina se prepara por la hidrólisis controlada con soluciones diluídas de minerales ácidos de α-celulosa, obteniendo una pulpa de materiales fibrosos, seguido por una hidrólisis, la hidrocélulosa es purificada por filtración y la solución acuosa es sometida a spray-dried para obtener el producto seco de partículas porosas con una amplia distribución en el tamaño de partícula.

Varios grados de celulosa microcristalina se encuentran comercialmente disponibles de acuerdo al método de manufactura llevado a cabo, encontrando una gran variedad en tamaños, en el contenido de humedad, en las características de flujo y otras propiedades físicas. Las buenas características que presenta la celulosa microcristalina en cuanto a su biocompatibilidad, por ser químicamente inerte y por tener buenas propiedades de tableteado y disgregación hacen que la celulosa microcristalina sea otro material habitualmente utilizado como diluyente. Generalmente, la celulosa microcristalina es el tipo más habitual de polvo de celulosa que se emplea en la formulación de comprimidos, éste tipo de celulosa posee tanto regiones cristalinas como amorfas, dependiendo de la posición relativa de las cadenas de celulosa en el sólido, así pues el grado de cristalinidad afectará a las propiedades físicas y técnicas de las partículas, por ejemplo, la higroscopicidad y compactibilidad del polvo.

Se postuló que la celulosa microcristalina es una forma especial de fibrilla de celulosa, en la cual los cristales individuales son retenidos muy juntos por uniones de hidrógeno. La desintegración de los comprimidos que contienen celulosa, se debe a la ruptura de las uniones entre los cristales en un medio desintegrante.

Tabla 10: Propiedades físicas y químicas de Microcelac100

Microcelac100 es un excipiente secado por aspersión	
Estado físico:	Polvo sólido
Color:	Blanco
Olor:	Inodoro
Parcialmente soluble en agua	
Ángulo de reposo:	34°
Densidad aparente:	500 (g/L)
Densidad compactada:	610 (g/L)
Distribución del tamaño de partícula:	<32 µm 15% <160 µm 45-70% <250 µm 90%

Ludipress ⁴³

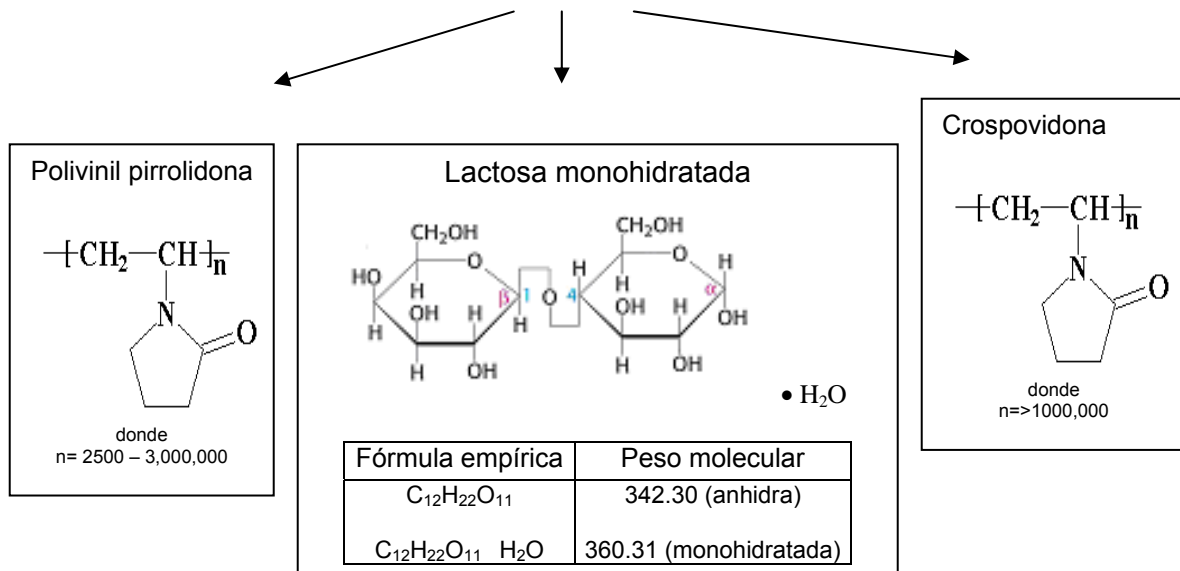


Tabla 11: Propiedades físicas y químicas de Ludipress:

Ludipress es un excipiente secado por aspersión	
Estado físico:	Polvo sólido
Color:	Blanco
Olor:	Inodoro
Ángulo de reposo:	29.5°
Densidad aparente:	500 (g/L)
Densidad compactada:	600 (g/L)
Distribución del tamaño de partícula:	<63 µm 15% <200 µm 40-60% <400 µm 90%

Ludipress es un coprocesado que consiste de 93.4% de α -lactosa monohidratada, 3.2% de polivinil pirrolidona (Kollidon 30) y 3.4% de crospovidona (Kollidon CL); contiene un diluyente, un aglutinante y un desintegrante.

Consiste de lactosa cubierto con polivinil pirrolidona y crospovidona, el polvo final posee buenas propiedades de flujo³. Las partículas esféricas son hechas a partir de un gran número de pequeños cristales con superficies lisas.

Las propiedades aglutinantes de Ludipress tanto del producto lubricado con 1% de estearato de magnesio como el del producto sin lubricar son buenas, y se encontró que fueron mucho mejor que la mezcla física de los componentes.

Después de la molienda, Ludipress puede ser recomprimido con una menor pérdida en las propiedades aglutinantes.

³ Product Information Brochure, SPI Polyols, France, 1999.

El potencial de dilución de Ludipress con respecto al Paracetamol es tan bajo como el del Avicel PH 101, Elcema G250 o Elcema P050.

A bajas fuerzas de compresión de Ludipress, se producen tabletas con alta dureza pero es necesario la adición de un deslizante y un desintegrante, se ha reportado que la capacidad aglutinante de Ludipress fue tan alta como la celulosa microcristalina⁴.

Aunque Ludipress contiene un desintegrante, el tiempo de desintegración de las tabletas es tan prolongado como las tabletas que contienen α -lactosa monohidratada, β -lactosa anhidra o *Tabletose*. El prolongado tiempo de desintegración se atribuye a la presencia de polivinil pirrolidona.

Estearato de Magnesio

Fórmula empírica	Fórmula estructural	Peso molecular
$C_{36}H_{70}MgO_4$	$[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$	591.34

Aplicaciones

El estearato de magnesio es ampliamente usado en cosméticos, en alimentos y formulaciones farmacéuticas. Su principal uso es como lubricante en la fabricación de tabletas y cápsulas en concentraciones entre el 0.25 y 2.0% w/w.

Incompatibilidades

Es incompatible con ácidos fuertes, álcalis y sales de hierro. Se debe de evitar su mezclado con materiales oxidantes fuertes.

⁴ Plazier-Vercammen, J. A., and Van Den Bossche, H., Evaluation of the Tableting Properties of a New excipient por Direc Compression, *Pharma. Ind.*,

El estearato de magnesio no debe ser usado en productos que contienen aspirina, algunas vitaminas y sales alcaloideas.

Método de manufactura

El estearato de magnesio se prepara por la interacción de una solución acuosa de cloruro de magnesio con estearato de sodio o por la interacción de óxido de magnesio, hidróxido o carbonato de magnesio con ácido esteárico a temperaturas elevadas. Los lotes comerciales de estearato de magnesio generalmente consisten de mezclas de formas cristalinas. Las propiedades físicas del estearato de magnesio pueden variar de lote a lote de acuerdo a las distintas formas de manufactura usadas. Lotes que presentan bajas concentraciones de impurezas tienden a mostrar un mayor tiempo de disolución que aquellos lotes que contienen altos niveles de impurezas.

Tabla 12: Propiedades físicas y químicas del Estearato de Magnesio

Estearato de magnesio es un polvo fino, blanco, impalpable, el polvo es grasoso al tacto y con facilidad se adhiere a la piel	
Densidad aparente:	0.159 (g/cm ³)
Densidad compactada:	0.286 (g/cm ³)
Densidad verdadera:	1.092 (g/cm ³)
Fluidez:	Polvo cohesivo con pobre fluidez
Área superficial específica:	1.6 – 14.8 m ² /g
Solubilidad:	Prácticamente insoluble en etanol, etanol (95%), éter y agua; ligeramente soluble en benceno tibio y etanol (95%) tibio.

PROCEDIMIENTO

Procedimiento

1) Establecimiento de las condiciones de trabajo

Se determinaron los tiempos de muestreo, así como la velocidad del mezclador, además, se determinó cuál sería la fuerza de compresión que se utilizaría para la fabricación de los comprimidos, dicha fuerza, se mantendría constante al igual que la masa de los comprimidos.

En ésta etapa de trabajo, a partir de las muestras que se tomaron de los distintos tiempos de mezclado, se fabricaron 10 tabletas por compresión directa, posteriormente, se llevó a cabo el análisis de la dureza de las tabletas con el fin de conocer si éste dato podía ser reportado por el durómetro sin ningún problema.

Condiciones establecidas:

- ✚ Se utilizó un mezclador de pantalón con una velocidad de 20 r.p.m.
- ✚ Los tiempos tentativos para monitorear fueron: 1 minuto, 2 minutos, 3 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos y 30 minutos de mezclado.
- ✚ En ésta fase, se fabricaron por compresión directa y manualmente lotes de 30 tabletas para cada tiempo de muestreo.
- ✚ La fuerza de compresión que se utilizó fue de 32 Kg/cm² por un tiempo de 3 segundos.
- ✚ Se evaluaron para los dos excipientes coprocesados (Microcelac 100® y Ludipress®) dos concentraciones diferentes de estearato de magnesio correspondientes al 1% y al 0.5% w/w.

2) Desarrollo

2.1) Mezclado

1) Se distribuyó el estearato de magnesio y el excipiente a evaluar como se ilustra a continuación.

Primeramente se colocó la mitad del excipiente a evaluar, posteriormente se colocó el estearato de magnesio y finalmente se colocó la otra mitad del excipiente, de manera que el lubricante quedó cubierto entre las dos capas del excipiente.



- 2) Se accionó el mezclador y una vez transcurrido el primer minuto, se detuvo el mezclador y se tomó una muestra de aproximadamente 25 g.
- 3) Se llevó a cabo el mismo procedimiento anterior para los tiempos correspondientes a 1, 2, 3, 5, 10, 15 y 30 minutos de mezclado.

2.2) Compresión

- 1) De las muestras que se tomaron, una vez identificadas, se tomaron 30 muestras de aproximadamente 610 mg. las cuales se pesaron en charolas de papel aluminio.
- 2) Se ensambló la matriz y el punzón inferior
- 3) Se llenó la matriz con cada una de las muestras pesadas en el papel aluminio
- 4) Se colocó el punzón superior dentro de la cavidad de la matriz
- 5) Se colocó la matriz en la prensa entre el pistón y el tornillo superior
- 6) Se bombeó la prensa hasta alcanzar una presión de 32 kg/cm² la cual se indicaba en el manómetro de la compresora

- 7) Con ayuda de un cronómetro, se midieron 3 segundos y al término de este tiempo se abrió la llave de purga, liberando la presión.
- 8) Se sacó la matriz de la prensa
- 9) Se expulsó la tableta (manualmente o con ayuda de la prensa)
- 10) Para llevar a cabo la compresión sólo del excipiente sin el lubricante (correspondiente al tiempo cero) se empleó una mezcla de talco y estearato de magnesio para lubricar las piezas metálicas (matriz y punzones) y evitar de esta manera el rayado del material y facilitar la eyección de las tabletas.
- 11) Se llevó a cabo el mismo procedimiento desde el punto 2 hasta el punto 9 para los tiempos restantes a analizar.
- 12) Se hizo una corrección de la presión, considerando el área del punzón, es decir; se tiene un área que corresponde al de la cara de los punzones, es decir a la cara de los comprimidos de 1.32 cm^2 y un área de 59.45 cm^2 que corresponden al diámetro del punzón. El cociente de dichas áreas da como resultado un factor adimensional (45.034) por el cual se multiplica cada valor de presión, de esta forma se obtiene el valor corregido de la presión aplicada al momento de fabricar cada tableta.

2.3 Caracterización de las tabletas

El estudio de los comprimidos obtenidos se basó en las pruebas siguientes.

➤ **Dimensiones**

Las dimensiones de los comprimidos no sólo son importantes para la reproducción de los comprimidos idénticos en apariencia sino también para asegurarse de que cada lote puede envasarse con determinados componentes.

Si los comprimidos tienen mayores dimensiones a las especificadas, es factible que una cantidad dada ya no quepa en frascos de cierto tamaño.

Empleando un Vernier se determinó el diámetro y espesor de las 30 tabletas obtenidas en cada proceso de mezclado.

➤ **Peso promedio**

El llenado volumétrico de la cavidad matriz determina el peso del comprimido compactado.

Si bien el llenado y el pesado del material a comprimir se realizaron manualmente, se determinó el peso de cada uno de los 30 comprimidos finales fabricados a partir de cada tiempo de mezclado.

➤ **Dureza**

La resistencia del comprimido a la fractura, al desgaste por roce y a la ruptura bajo condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su utilización depende de su dureza. Si el comprimido es demasiado duro, puede no desintegrarse en el período de tiempo establecido o si es demasiado blando, no soportará la manipulación durante las sucesivas operaciones del proceso.

La determinación de la dureza (o de manera más apropiada, la fuerza a la ruptura), se lleva a cabo mediante un dispositivo denominado durómetro, en el cual se ejerce una fuerza diametral sobre el comprimido.

Se determinó la resistencia a la ruptura de 10 tabletas empleando para ello el durómetro *DR. SCHLEUNIGER*

➤ **Friabilidad**

Para evaluar la resistencia del comprimido a la abrasión (friabilidad), se utiliza un instrumento denominado friabilizador; ideado para evaluar la capacidad del comprimido de resistir al desgaste por rozamiento durante el envasado, la manipulación y el transporte.

- 1) Se colocaron 10 tabletas en un vaso de precipitado y se registró el peso (P_1)
- 2) Las tabletas se colocaron en el friabilizador
- 3) Se accionó el aparato a 25 r.p.m. durante 4 minutos (100 revoluciones), al término de éste tiempo se sacaron y se limpiaron las tabletas
- 4) Nuevamente, las tabletas se colocaron en el vaso de precipitado y se registró éste peso (P_2), a partir de los pesos obtenidos se determinó la friabilidad empleando la siguiente relación:

$$\% \text{ Friabilidad: } (P_1 - P_2/P_1) * 100$$

➤ **Ensayo de desintegración**

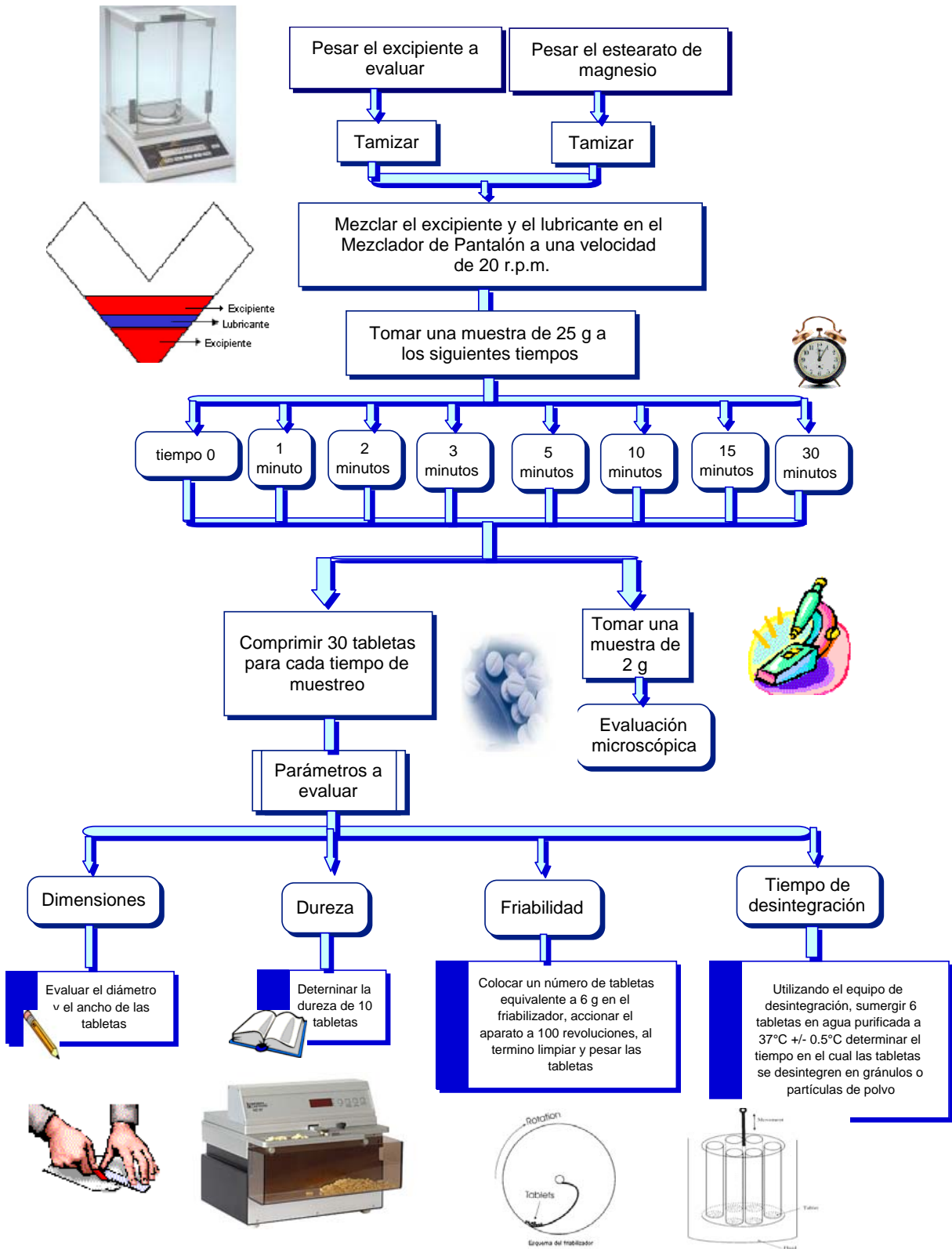
Este método se basa en el tiempo requerido por una forma farmacéutica sólida, para desintegrarse en un medio líquido y en un tiempo determinado, bajo condiciones de operación preestablecidas.

La desintegración no implica la solubilización completa de las tabletas o aún de sus principios activos. La desintegración completa se define como la condición en la que no quedan más que residuos insolubles de la cubierta de la muestra sobre la malla del aparato de prueba.

Procedimiento.

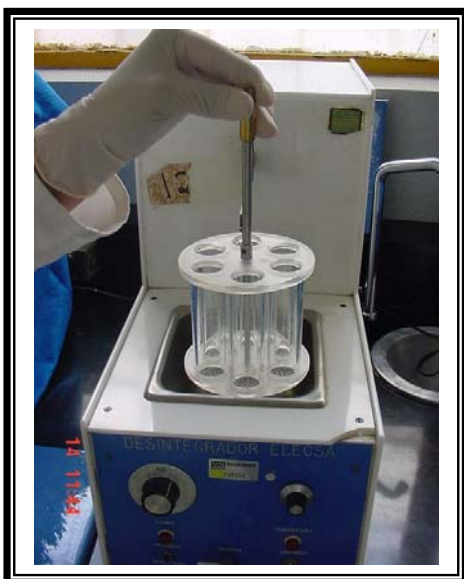
- 1) En cada uno de los 6 tubos de la canastilla del aparato de desintegración, se depositó una tableta.
- 2) Se accionó el equipo utilizando como líquido de inmersión agua a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ la cual se colocó en un vaso de precipitados de 1 Litro. Se monitoreo constantemente la temperatura, para mantenerla dentro del rango establecido.
- 3) Se determinó el tiempo en el cual las tabletas se desintegraron en gránulos o partículas de polvo.

DIAGRAMA DE TRABAJO



EQUIPO UTILIZADO:

✚ Desintegrador
ELECSA



✚ Fragilizador
TEMSA



✚ Durómetro
DR. SCHLEUNIGER, MODEL 6D



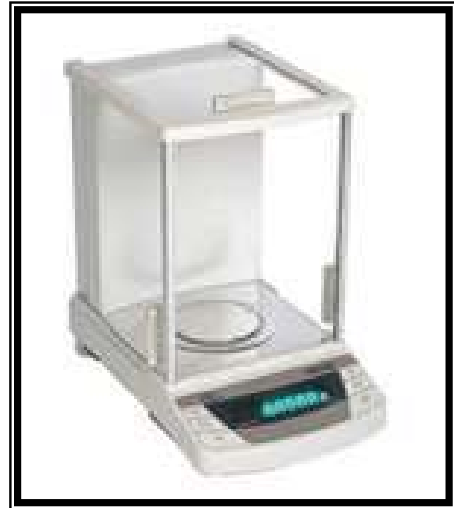
✚ Prensa
CARVER



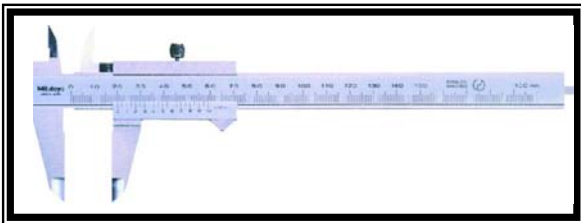
✚ Cronómetro



✚ Balanza analítica



✚ Vernier



✚ Mezclador de pantalón



RESULTADOS

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

RESULTADOS DE MICROCELAC 100

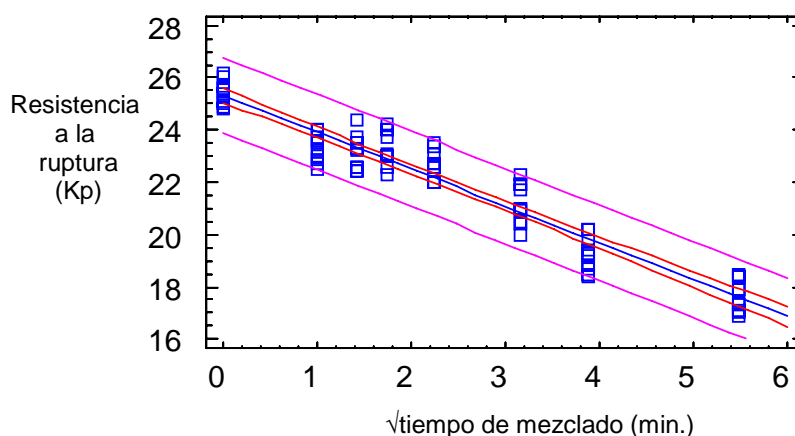
RESISTENCIA A LA RUPTURA O DUREZA

- *Microcelac100 y estearato de magnesio al 1%*

A partir de la mezcla entre Microcelac 100 y estearato de magnesio al 1% se obtuvieron tabletas a los distintos tiempos de mezclado, a las cuales se les evaluó su dureza.

El siguiente gráfico muestra el comportamiento obtenido a los distintos tiempos de mezclado.

Microcelac100® y Estearato de Magnesio al 1%



El modelo que describió la relación entre la resistencia a la ruptura de las tabletas y el tiempo de mezclado entre los componentes, se muestra a continuación, el coeficiente de correlación que presentó dicho modelo fue de 95.7000.

CAPÍTULO XIII. RESULTADOS Y SU ANÁLISIS (DUREZA): MICROCELAC100

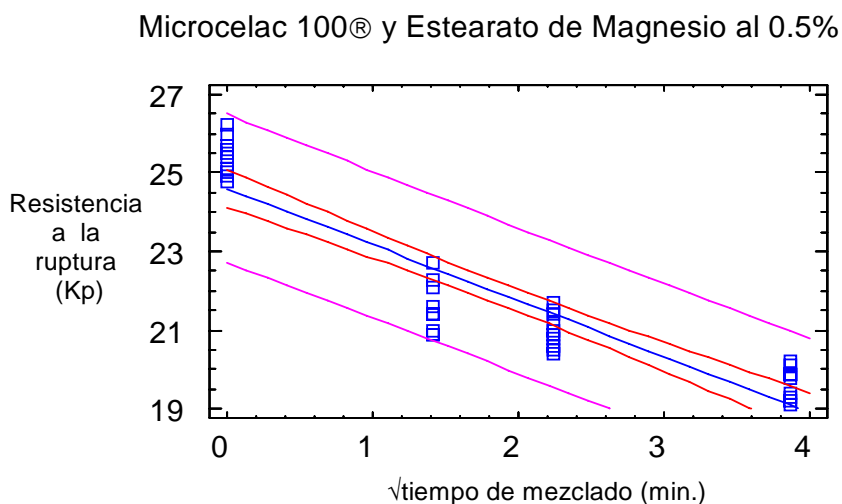
$$\text{Resistencia a la ruptura} = 25.3222 - 1.4103 (\sqrt{\text{tiempo de mezclado}})$$

(menor a 5 minutos de mezclado) no se presentó un efecto considerable

en la disminución de la dureza de las tabletas, sino que fue posterior a los 5 minutos de mezclado cuando se evidenció más claramente éste efecto.

a) Microcelac 100 y estearato de magnesio al 0.5%

Correspondiente a la mezcla entre Microcelac 100 y estearato de magnesio al 0.5% se obtuvo el siguiente gráfico, que ilustra la resistencia a la ruptura de las tabletas en función del tiempo de mezclado.



El modelo que describió la relación entre la resistencia a la rotura de las tabletas y el tiempo de mezclado entre los componentes, se muestra a continuación, el coeficiente de correlación fue de 91.55%.

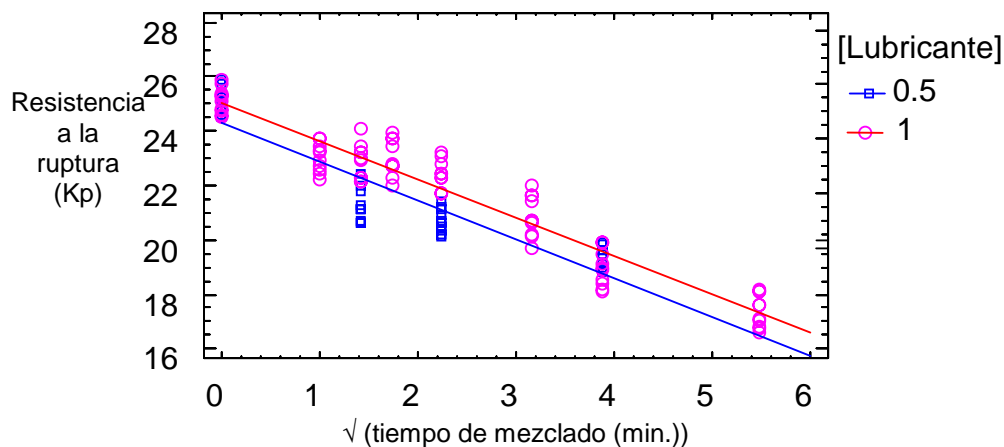
$$\text{Resistencia a la ruptura} = 24.603 - 1.42785 (\sqrt{\text{tiempo de mezclado}})$$

En la siguiente tabla se resumen los tiempos de mezclado a partir de los cuales se observó un efecto significativo en la resistencia a la ruptura de las tabletas.

Tiempo de mezclado requerido a partir del cual se observó un notable efecto en la resistencia a la ruptura de las tabletas de Microcelac 100	Concentración de estearato de magnesio (w/w)
1 y 2 minutos	0.5%
5 minutos	1.0%

Para conocer si existían diferencias significativas entre la dureza de las tabletas de Microcelac100® a las distintas concentraciones de estearato de magnesio se empleó el modelo correspondiente a la *raíz cuadrada de X*, ya que con éste modelo los resultados para ambas concentraciones se ajustaban adecuadamente. En el siguiente gráfico se muestra la confrontación de los dos gráficos obtenidos a partir de las dos diferentes concentraciones de lubricante utilizadas.

Comparación de la dureza de las tabletas de Microcelac 100® en función de la concentración de lubricante



Una vez que se llevó a cabo el análisis de los datos ajustando los resultados al modelo, se obtuvo el modelo que describe la relación entre la dureza de las tabletas, el tiempo de mezclado y la concentración de lubricante para Microcelac100:

$$\text{Dureza} = 24.603 - 1.42785 (\sqrt{\text{Tiempo de mezclado}}) + 0.719139 (\text{Co. Lubricante} = 1) + 0.0175545 (\sqrt{\text{Tiempo de mezclado}}) (\text{Co. Lubricante} = 1)$$

Cuando la Co. Lubricante=1 el término toma un valor de 1, cuando la Co. Lubricante=0.5 el término se anula

La comparación estadística de los dos gráficos obtenidos para cada una de las concentraciones de lubricante evaluados con un nivel de confianza del 99.0%, se determinó que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre las ordenadas al origen y las pendientes para ambos modelos, independientemente de la concentración de lubricante utilizada.

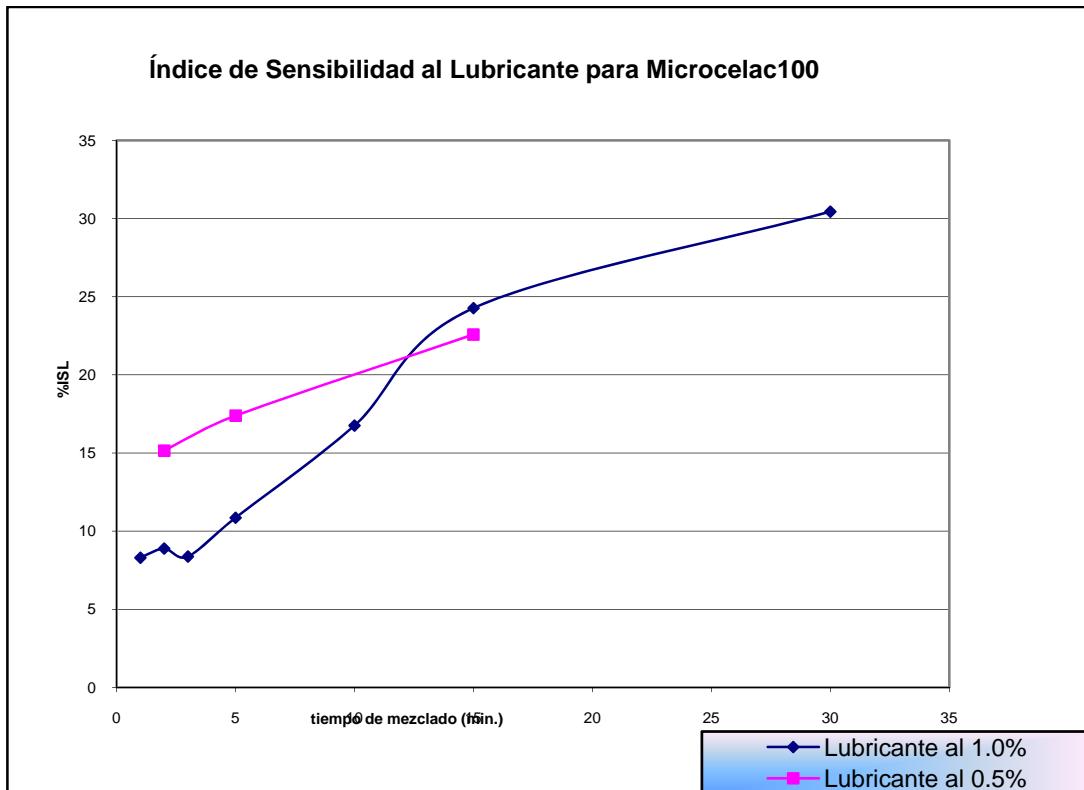
FRIABILIDAD

Tiempo de mezclado (min.)	Friabilidad 1% de lubricante	Friabilidad 0.5% de lubricante
0	0.02185	0.02185
1	0.01389	0.02103
2	0.03112	0.00703
3	0.03476	0.02285
5	0.02253	0.00525
10	0.02834	0.00702
15	0.01952	0.0333
30	0.02459	0.03328

ÍNDICE DE SENSIBILIDAD AL LUBRICANTE (ISL)

Tiempo de mezclado (min.)	Promedio de la resistencia a la ruptura (Kp) [Lub]= 1%	% ISL [Lub]= 1%
0	25.42	-
1	23.31	8.3005
2	23.16	8.8906
3	23.29	8.3792
5	22.66	10.8576
10	21.16	16.7585
15	19.25	24.2722
30	17.68	30.4485

Tiempo de mezclado (min.)	Promedio de la resistencia a la ruptura (Kp) [Lub]= 0.5%	% ISL [Lub]= 0.5%
0	25.42	-
2	21.57	15.1455
5	21.76	17.3879
15	19.68	22.5806



PESO PROMEDIO

Tiempo de Mezclado (min.)	Peso promedio (1% de lubricante)	Peso promedio (0.5% de lubricante)
0	0.6137	0.6137
1	0.6137	0.6115
2	0.6117	0.6111
3	0.6138	0.6141
5	0.6139	0.6142
10	0.6148	0.6137
15	0.6135	0.6121
30	0.6123	0.6139

DIMENSIONES

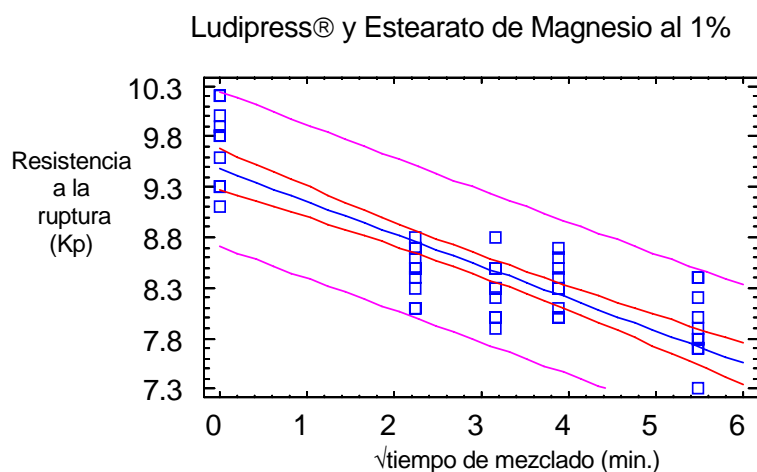
Se obtuvieron 30 tabletas para cada tiempo de mezclado analizado, todas ellas presentaron un diámetro de 1.1 cm y un ancho 0.2 mm.

RESULTADOS DE LUDIPRESS

RESISTENCIA A LA RUPTURA O DUREZA

b) Ludipress y estearato de magnesio al 1%

A partir de la mezcla entre Ludipress y estearato de magnesio al 1% se obtuvieron tabletas a los distintos tiempos de mezclado, a las cuales se les evaluó su dureza. El gráfico que ilustra el comportamiento de la resistencia a la ruptura de las tabletas en función de los distintos tiempos de mezclado se muestra a continuación.

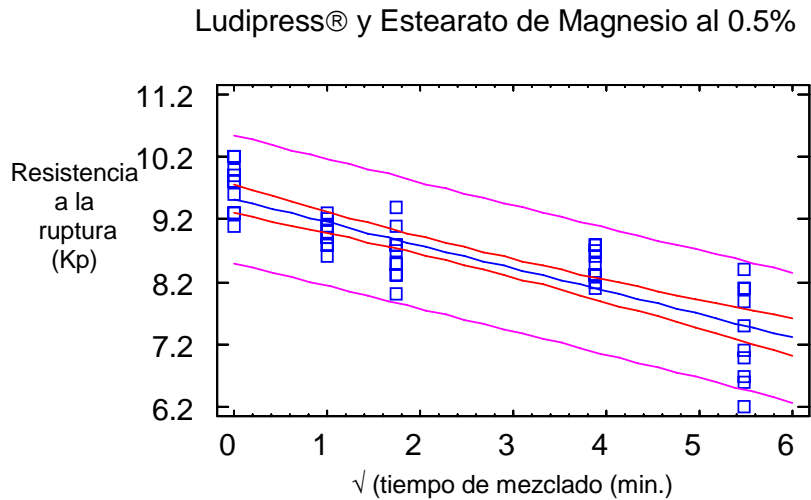


El modelo que describió la relación entre la resistencia a la rotura de las tabletas y el tiempo de mezclado entre los componentes, se muestra a continuación, el coeficiente de correlación para éste modelo fue igual a 83.28%.

$$\text{Resistencia a la ruptura} = 9.47596 - 0.320697 (\sqrt{\text{tiempo de mezclado}})$$

c) Ludipress y estearato de magnesio al 0.5%

Correspondiente a la mezcla entre Ludipress y estearato de magnesio al 0.5% se obtuvo el siguiente gráfico de la resistencia a la ruptura de las tabletas en función del tiempo de mezclado de los componentes.



El mejor modelo que describió la relación entre la resistencia a la rotura de las tabletas y el tiempo de mezclado entre los componentes, se muestra a continuación, dicho modelo presentó un coeficiente de correlación igual a 83.66%.

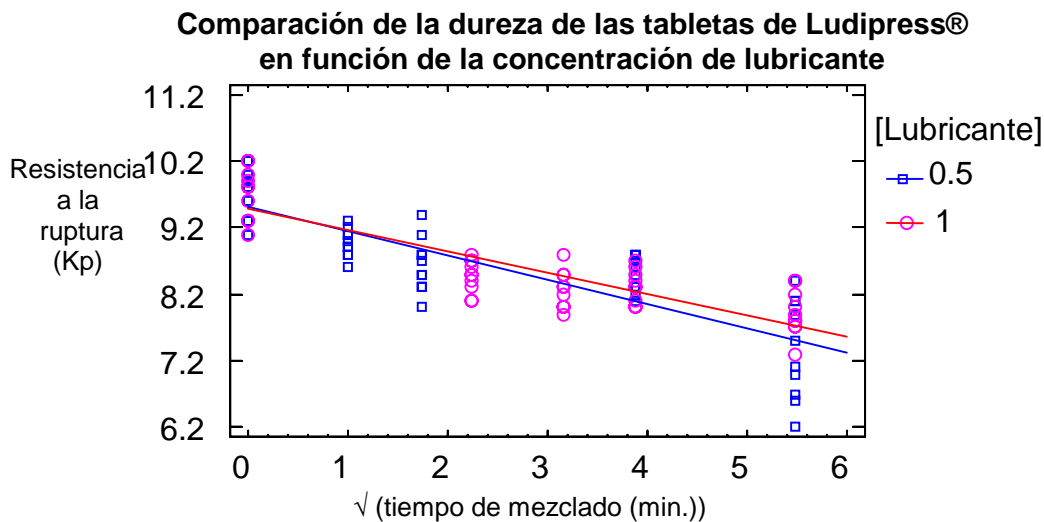
$$\text{Resistencia a la ruptura} = 9.51485 - 0.36866 (\sqrt{\text{tiempo de mezclado}})$$

Contrariamente a los resultados que se obtuvieron para Microcelac100, con Ludipress fue a una concentración de 0.5% de lubricante donde se observó clara y secuencialmente una disminución en la resistencia a la ruptura de las tabletas; se necesitaron 5 minutos de mezclado entre Ludipress y 1% de estearato de magnesio para observar un efecto en la disminución de la resistencia a la ruptura de las tabletas, sin embargo, al utilizar una concentración del 0.5% de lubricante el tiempo requerido para visualizar un efecto en la disminución de la resistencia a la ruptura fue de 1 minuto de mezclado.

La siguiente tabla resume éstas diferencias:

Tiempo de mezclado requerido a partir del cual se observó un notable efecto en la resistencia a la ruptura de las tabletas de Ludipress	Concentración de estearato de magnesio (w/w)
1 minuto	0.5%
5 minutos	1.0%

Utilizando el modelo de *la raíz cuadrada de X* se llevó a cabo la comparación de la resistencia a la ruptura de las tabletas a las dos diferentes concentraciones de lubricante estudiados, el hecho de utilizar éste modelo fue debido a que en éste modelo los resultados para ambas concentraciones de lubricante se ajustaban adecuadamente.



A través del análisis de los datos y ajustando los resultados al modelo de la raíz cuadrada de X, se llegó a obtener el modelo que describe la relación entre la resistencia a la ruptura de las tabletas o dureza, el tiempo de mezclado y la concentración de lubricante:

$$\text{Dureza} = 9.51552 - 0.366453 (\sqrt{\text{Tiempo de mezclado}}) - 0.039553 (\text{Co. Lubricante} = 1) + 0.0457561 (\sqrt{\text{Tiempo de mezclado}}) (\text{Co. Lubricante} = 1)$$

Cuando la Co. Lubricante=1 el término toma un valor de 1, cuando la Co. Lubricante=0.5 el término se anula

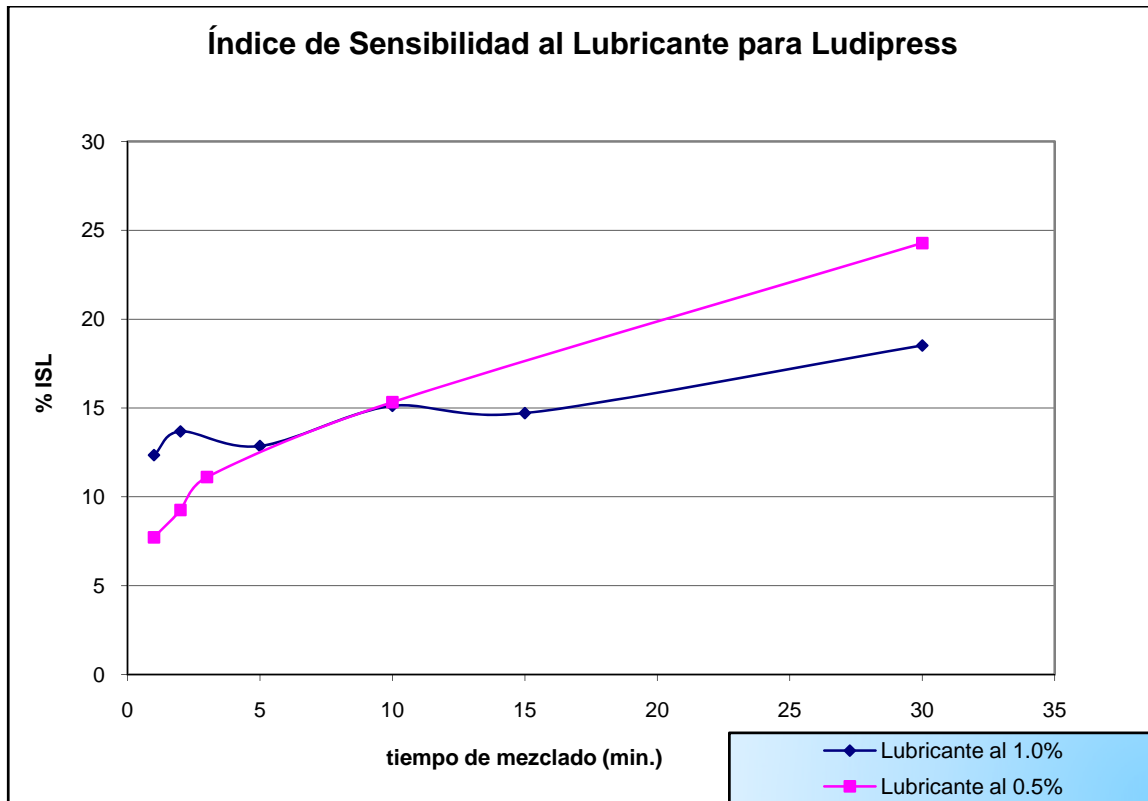
La comparación estadística de los dos gráficos de Ludipress, mostraron que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes y la ordenada al origen para ambos modelos, independientemente de la concentración de lubricante utilizada. Éste análisis se llevó a cabo con un nivel de confianza del 90.0%.

FRIABILIDAD

Tiempo de mezclado (min.)	Friabilidad (1% de Lubricante)	Friabilidad (0.5% de Lubricante)
0	0.12467	0.12467
1	0.05917	0.14312
2	0.11199	0.10269
3	0.11197	0.12093
5	0.11143	0.10500
10	0.15791	0.10455
15	0.12831	0.14851
30	0.12311	0.16301

ÍNDICE DE SENSIBILIDAD AL LUBRICANTE (ISL)

Tiempo de mezclado (min.)	Promedio de la resistencia a la ruptura (Kp) [Lub]= 1%	% ISL [Lub]=1%	Tiempo de mezclado (min.)	Promedio de la resistencia a la ruptura (Kp) [Lub]=.5%	% ISL [Lub]=0.5%
0	9.72		0	9.72	
1	8.52	12.346	1	8.97	7.716
2	8.39	13.683	2	8.82	9.259
5	8.47	12.860	3	8.64	11.111
10	8.25	15.123	10	8.23	15.329
15	8.29	14.712	30	7.36	24.270
30	7.92	18.518			



PESO PROMEDIO

Tiempo de Mezclado (min.)	Peso promedio (1% de lubricante)	Peso promedio (0.5% de lubricante)
0	0.6141	0.6141
1	0.6156	0.6132
2	0.6129	0.6071
3	0.6123	0.6150
5	0.6145	0.6156
10	0.6143	0.6112
15	0.6145	0.6145
30	0.6150	0.6104

DIMENSIONES

Se obtuvieron 30 tabletas para cada tiempo de mezclado analizado, todas ellas presentaron un diámetro de 1.1 cm y un ancho 0.2 mm.

El estudio correspondiente a la dureza de las tabletas obtenidas a partir de la mezcla entre Microcelac100 y estearato de magnesio, así como de la mezcla entre Ludipress y estearato de magnesio mostró un comportamiento común para ambos excipientes; en el cual, conforme transcurría el tiempo de mezclado entre los componentes se presentaba progresivamente una disminución en la resistencia a la ruptura de las tabletas, a partir de éstos resultados la hipótesis planteada correspondiente al estudio de la dureza de las tabletas es correcta.

El análisis para ambos excipientes evaluados, mostró un claro efecto del lubricante en la dureza de las tabletas, independientemente de la concentración de lubricante utilizada; éste efecto en la disminución de la resistencia a la ruptura de las tabletas, se atribuye a que conforme transcurre el tiempo de mezclado entre el excipiente (Microcelac100 o Ludipress) y el lubricante (estearato de magnesio), las interacciones entre los dos componentes aumentan; para el caso específico del estearato de magnesio, las interacciones lubricante-excipiente son mayores que las interacciones lubricante-lubricante, por lo que conforme transcurre el tiempo de mezclado, la fracción cubierta de partículas de excipiente por el lubricante se incrementará; llevándose a cabo progresivamente la formación de la película de lubricante que posteriormente repercutirá en la dureza de las tabletas y cuyo efecto será una disminución en las interacciones cohesivas entre las partículas del excipiente durante la compresión de la mezcla de los componentes.

El estudio de la dureza de las tabletas correspondientes a la mezcla entre Ludipress y estearato de magnesio a sus dos diferentes concentraciones mostraron valores de dureza inferiores a los obtenidos entre Microcelac100 y estearato de magnesio; éstas diferencias si bien son atribuidas a las diferencias en las características que posee cada uno de los materiales estudiados, tales como el tamaño, la forma y la textura de las partículas, entre otras características.

Con respecto al índice de sensibilidad al lubricante (ISL), los gráficos mostraron que Microcelac100 presentó mayor ISL cuando se utilizó 0.5% de estearato de magnesio que cuando se utilizó 1.0% de lubricante, esto se presentó durante los primeros 13 minutos de mezclado, posteriormente el ISL fue mayor cuando se utilizó 1.0% de lubricante.

Contrariamente, para el caso de Ludipress el mayor ISL se presentó cuando fue mezclado con 1.0% de lubricante, ésta tendencia se mantuvo únicamente durante los 10 minutos de mezclado, posterior a éste tiempo los valores en los ISL se invirtieron.

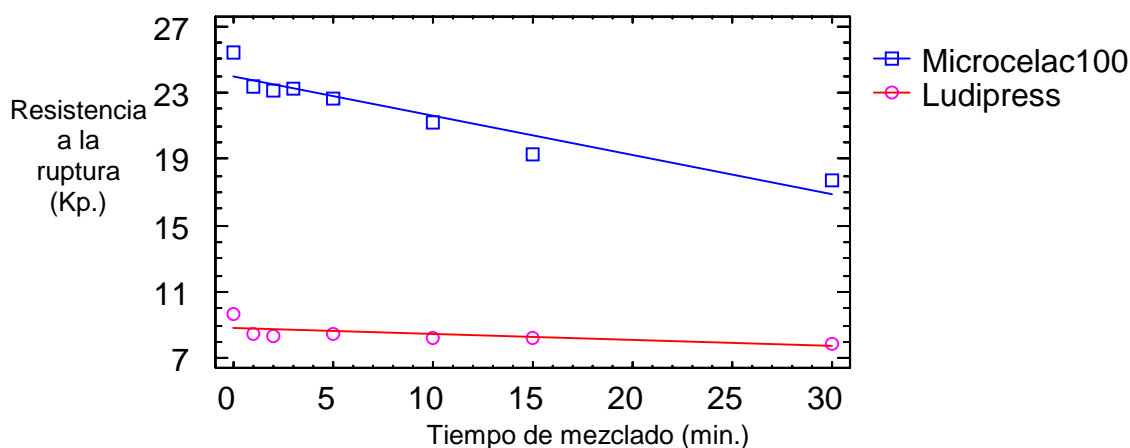
De acuerdo a los resultados en los índices de sensibilidad al lubricante para ambos excipientes, Microcelac100 presentó en general, mayores índices que Ludipress, lo cual indicaría que Microcelac100 es más sensible a la adición de estearato de magnesio que Ludipress.

Éstas diferencias en la sensibilidad al lubricante, si bien son atribuidas a la composición de los excipientes coprocesados.

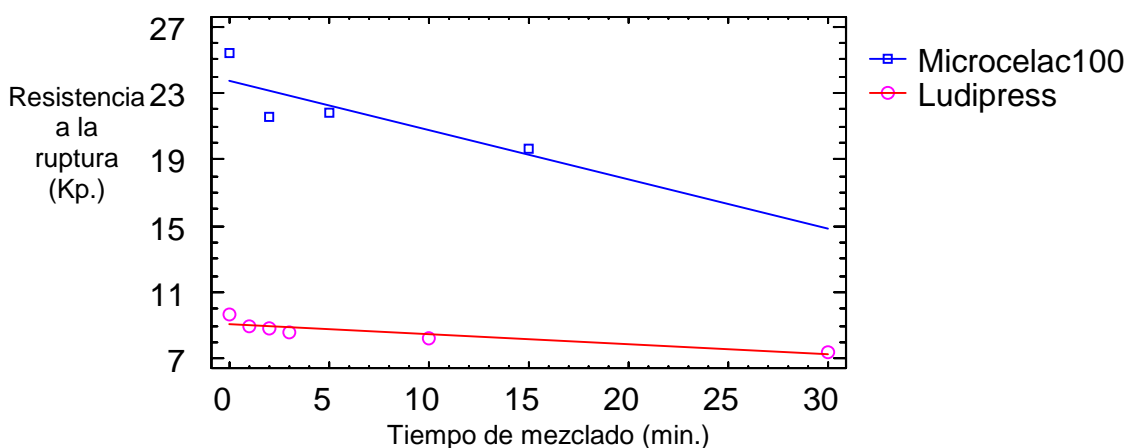
Aquellos materiales que deforman plásticamente como la celulosa o almidón son más sensibles al lubricante que aquellos materiales que deforman por fragmentación como la lactosa, la presencia de celulosa en Microcelac100 produjo que éste excipiente presentara mayor sensibilidad al lubricante que Ludipress el cual carece de celulosa y en su mayor parte está constituido por lactosa.

A continuación se ilustran dos gráficos comparativos correspondientes a la resistencia a la ruptura para ambos excipientes, en ellos se observa que en ambas concentraciones de lubricante estudiadas Microcelac 100 presentó tabletas con mayor dureza que las obtenidas a partir de la mezcla de Ludipress.

Comparación del promedio de la dureza de las tabletas de Microcelac100® y Ludipress® cuando se utilizó 1% de lubricante



Comparación del promedio de la dureza de las tabletas de Microcelac 100® y Ludipress® cuando se utilizó 0.5% de lubricante



TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN

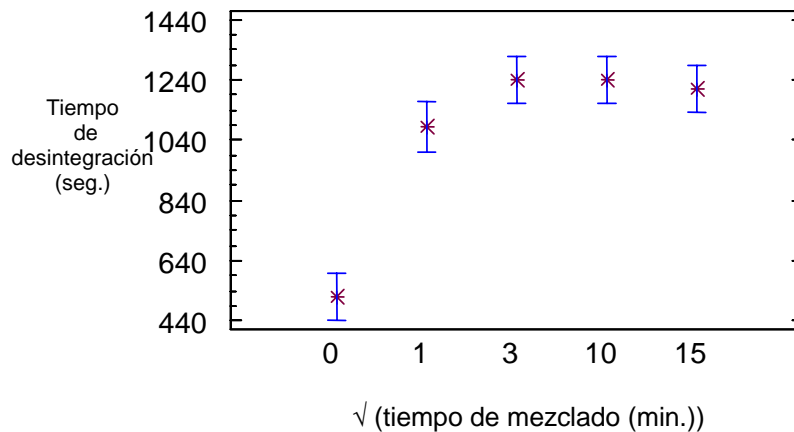
Uno de los propósitos de éste estudio consistía en evaluar el tiempo de desintegración de las tabletas de Microcelac100 y Ludipress conforme transcurría el tiempo de mezclado entre éstos excipientes con el estearato de magnesio en sus dos diferentes concentraciones analizadas.

RESULTADOS DE MICROCELAC 100

a) Microcelac100 y estearato de magnesio al 1%

Los siguientes gráficos ilustran la relación entre los tiempos de desintegración de las tabletas obtenidas a partir de los diferentes tiempos de mezclado.

Promedio de los tiempos de desintegración para Microcelac100® con Estearato de Magnesio al 1%

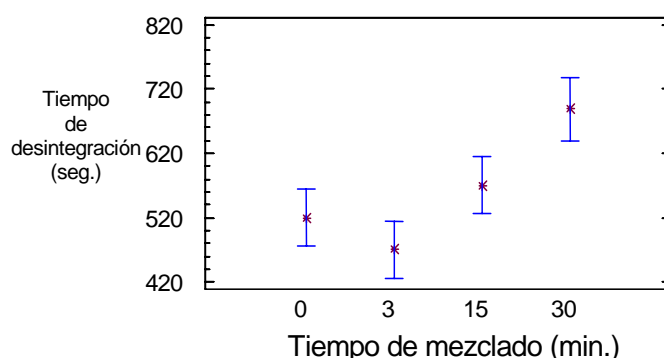


El modelo que describió la relación entre el tiempo de desintegración presentó un coeficiente de correlación igual a 71.93%, a continuación se presenta éste modelo:

$$\text{Tiempo de desintegración} = 753.272 + 153.603 (\sqrt{\text{tiempo de mezclado}})$$

b) Microcelac 100 y estearato de magnesio al 0.5%

**Promedio de los tiempos de desintegración para
 Microcelac100® con Estearato de Magnesio al 0.5%**

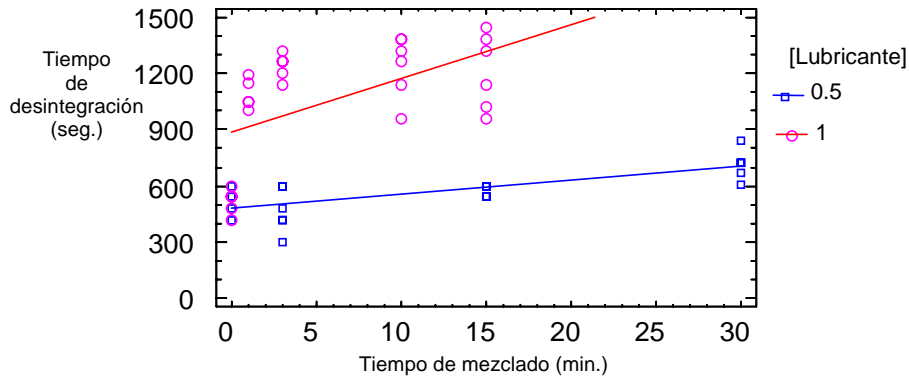


El modelo lineal que describió la relación entre el tiempo de desintegración y el tiempo de mezclado cuando se utilizó una concentración de lubricante del 0.5% se presenta a continuación, éste modelo presentó un coeficiente de correlación igual a 74.7649%.

$$\text{Tiempo de desintegración} = 480.477 + 7.33871 (\text{ tiempo de mezclado })$$

Para conocer si existían diferencias significativas entre los tiempos de desintegración de Microcelac100® con estearato de magnesio a las distintas concentraciones se decidió emplear el modelo de regresión lineal tanto para la concentración de lubricante del 0.5% como para la de 1% ya que éste fue el modelo en el cual los resultados se ajustaban adecuadamente para ambas concentraciones de lubricante estudiadas. Cabe mencionar que en caso de que no se hubiera empleado el modelo lineal se hubiera utilizado el modelo correspondiente a la *raíz cuadrada*, siendo que éste modelo también se ajustaba con los resultados obtenidos.

Comparación de los tiempos de desintegración de Microcelac100® utilizando dos concentraciones distintas de lubricante



Una vez que se llevó a cabo el análisis de los datos ajustando los resultados al modelo lineal, se obtuvo el modelo que describe la relación entre el tiempo de desintegración, el tiempo de mezclado y la concentración de lubricante:

$$\text{Tiempo de desintegración} = 480.477 + 7.33871(\text{ tiempo de mezclado }) + 407.214 (\text{Co. lubricante}=1) + 21.2737 (\text{ tiempo de mezclado }) (\text{Co. lubricante}=1)$$

Cuando la Co. Lubricante=1 el término toma un valor de 1, cuando la Co. Lubricante=0.5 el término se anula

El análisis estadístico para el tiempo de desintegración de Microcelac 100 indicó que existieron diferencias estadísticamente significativas en los tiempos de desintegración cuando Microcelac 100 se mezcló con 1% de estearato de magnesio que cuando se mezcló con 0.5% de estearato de magnesio.

Los promedios de los tiempos de desintegración de las tabletas de Microcelac100 fueron mayores cuando se utilizó una concentración de lubricante del 1% que cuando se utilizó una concentración de lubricante del 0.5%.

Promedio en el tiempo de desintegración de las tabletas de Microcelac100 al utilizar 1% de estearato de magnesio

>

Promedio en el tiempo de desintegración de las tabletas de Microcelac100 al utilizar 0.5% de estearato de magnesio

Se requirió 1 minuto de mezclado entre Microcelac 100 y estearato de magnesio al 1% para observar un claro efecto en un aumento en el tiempo de desintegración de las tabletas, mientras que para una concentración del 0.5% de estearato de magnesio al 0.5% fueron necesarios 15 minutos de mezclado para observar un aumento en el tiempo de desintegración de las tabletas, en la siguiente tabla se resumen éstas diferencias:

Promedio del tiempo de mezclado requerido a partir del cual se observó un notable aumento en el tiempo de desintegración de las tabletas de Microcelac100	Concentración de estearato de magnesio (w/w)
15 minutos	0.5%
1 minuto	1.0%

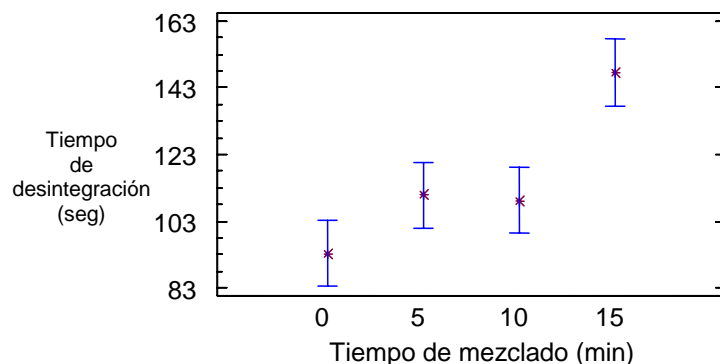
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN

RESULTADOS DE LUDIPRESS

A continuación se muestran los gráficos que se obtuvieron experimentalmente en los cuales se ilustra la relación entre los tiempos de desintegración de las tabletas obtenidas a partir de los diferentes tiempos de mezclado entre Ludipress y estearato de magnesio a las dos diferentes concentraciones utilizadas.

a) Ludipress y estearato de magnesio al 1%

Promedios del tiempo de desintegración de Ludipres® con Estearato de Magnesio al 1%



El modelo que describió la relación entre el tiempo de desintegración y el tiempo de mezclado utilizando 1% (w/w) de lubricante, se presenta a continuación, el cual corresponde un modelo exponencial cuya ecuación general es:

$$y = \exp (b + mx)$$

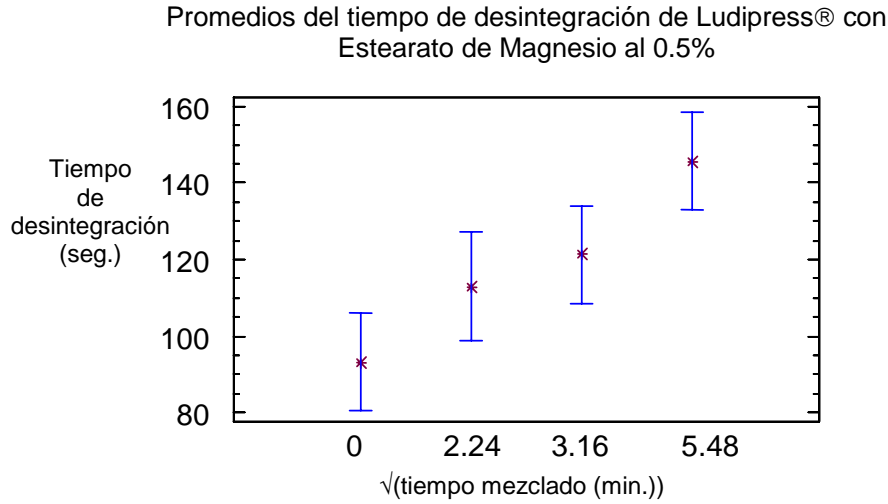
el coeficiente de correlación para éste modelo fue de 73.80%.

Tiempo de desintegración = exp (4.5201 + 0.0273081 * tiempo de mezclado)

Alternativamente se presentan otros modelos que se ajustaban con los resultados obtenidos:

Modelo	Ecuación	Coefficiente de correlación (%)
Raíz cuadrada de Y	Tiempo de desintegración = (b + m(tiempo de mezclado) ^{1/2})	73.31
Lineal	Tiempo de desintegración = b + m(tiempo de mezclado)	72.35
Raíz cuadrada de X	Tiempo de desintegración = b + m √(tiempo de mezclado)	66.33

b) Ludipress y estearato de magnesio al 0.5%



El modelo que describe la relación entre el tiempo de desintegración y el tiempo de mezclado utilizando 0.5% de lubricante (w/w) se presenta a continuación, dicho modelo presentó un coeficiente de correlación igual al 70.41%

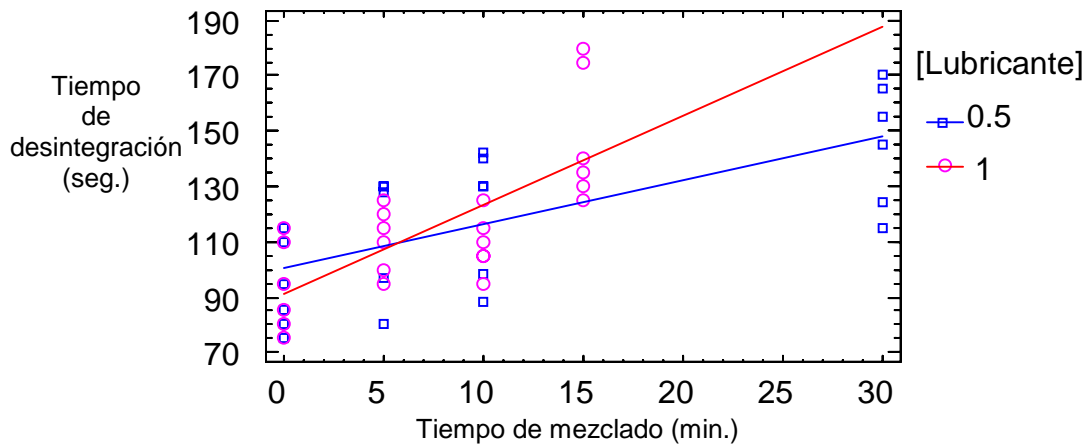
$$\text{Tiempo de desintegración} = 92.426 + 9.54026 (\sqrt{\text{tiempo de mezclado}})$$

Alternativamente se presentan otros modelos que se ajustaban con los resultados obtenidos:

Modelo	Ecuación	Coefficiente de correlación (%)
Exponencial	Tiempo de desintegración = exp (b + m * tiempo de mezclado)	65.53
Lineal	Tiempo de desintegración = b + m(tiempo de mezclado)	67.97
Raíz cuadrada de Y	Tiempo de desintegración = (b + m(tiempo de mezclado) ^{1/2})	66.83

Para conocer si existían diferencias significativas entre los tiempos de desintegración de Ludipress a las distintas concentraciones de estearato de magnesio se empleó la ecuación correspondiente a un modelo lineal, ya que fue con éste modelo en el cual los resultados de Ludipress para ambas concentraciones de lubricante se ajustaban adecuadamente, de no utilizarse éste modelo, alternativamente se hubiera utilizado el modelo de *raíz cuadrada de Y*, o en su caso *raíz cuadrada de X*.

Comparación de los tiempos de desintegración de Ludipress® utilizando dos concentraciones distintas de lubricante



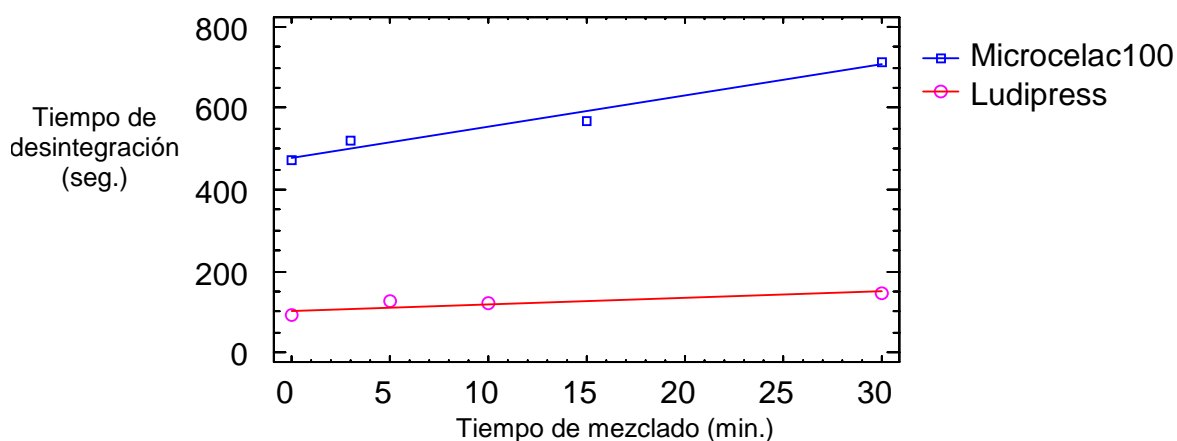
Una vez que se llevó a cabo el análisis de los datos ajustando los resultados al modelo, se obtuvo la ecuación general que describe la relación entre el tiempo de desintegración, el tiempo de mezclado y la concentración de lubricante:

$$\text{Tiempo de desintegración} = 100.166 + 1.59689 (\text{tiempo de mezclado}) - 9.08298 * (\text{Co. Lubricante}=1) + 1.61978 (\text{tiempo de mezclado}) * (\text{Co. Lubricante}=1)$$

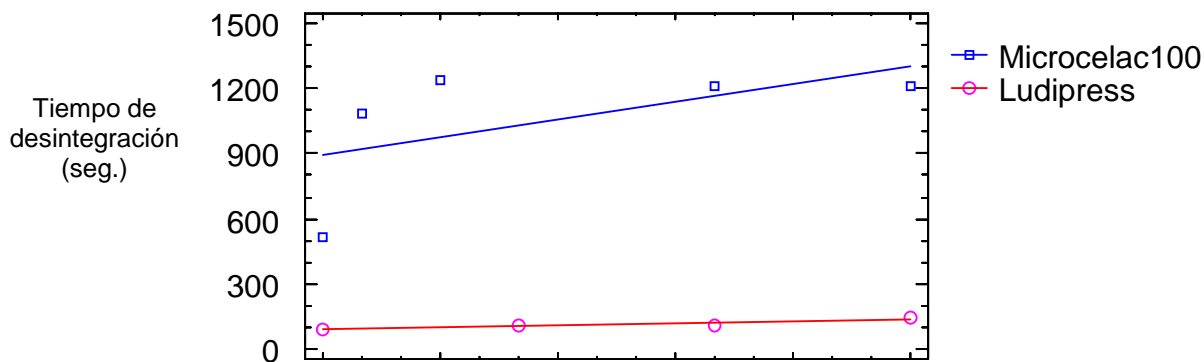
Cuando la Co. Lubricante=1 el término toma un valor de 1, cuando la Co. Lubricante=0.5 el término se anula

Los siguientes gráficos ilustran de forma comparativa los tiempos de desintegración obtenidos para ambos excipientes evaluados; en ellos se observa que para ambas concentraciones de lubricante estudiadas, Microcelac 100 presentó nuevamente mayores tiempos de desintegración que Ludipress.

Comparación del promedio de los tiempos de desintegración de Microcelac100® y Ludipress® cuando se utilizó 0.5% de lubricante




Comparación de los promedios de los tiempos de desintegración de Microcelac100® y Ludipress® cuando se utilizó 1% de lubricante



Para el caso de Ludipress, existieron diferencias estadísticamente significativas en la pendiente de los gráficos correspondientes al tiempo de desintegración de las tabletas cuando se mezclaba con 1% de estearato de magnesio que cuando se mezclaba con 0.5% de estearato de magnesio, no sucedió lo mismo para el caso de la ordenada al origen o intercepto, en el cual no existieron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los modelos.

A partir de éstos resultados se determinó que Microcelac 100 fue más sensible al cambio de la concentración del lubricante que Ludipress. Los resultados de manera general, mostraron que independientemente de las concentraciones de lubricante utilizadas, el tiempo de desintegración de las tabletas aumentaba conforme transcurría el tiempo de mezclado entre los componentes, éste efecto se atribuye a que conforme transcurre el tiempo de mezclado, las interacciones entre el estearato de magnesio y el excipiente se incrementan, primeramente, las partículas del lubricante llegan a adherirse a la superficie del excipiente y posteriormente comienza la formación de la película de lubricante, dicha película está conformada de partículas de lubricante cuya característica es su hidrofobicidad. Con base a esto con el desarrollo de la capa de lubricante, se incrementaba al mismo tiempo, la impermeabilización de las partículas, lo que propició a un incremento en el tiempo de desintegración de los comprimidos formados a partir de la mezcla de éstos componentes. De acuerdo a éstos resultados, la hipótesis planteada en la cual el tiempo de desintegración incrementaría conforme transcurriera el tiempo de mezclado, se corrobora.



Este tipo de estudio es de gran importancia, si bien es cierto que se llevó a cabo a *escala laboratorio*, en la cual solo se utilizó 1 kg. de excipiente, cuando se incrementa la escala de producción éste tipo de estudios dan la pauta para decidir cuales serán las condiciones de proceso más favorables. Considerando que en una mezcla a escala industrial, el tiempo de mezclado y la intensidad de las fuerzas de corte se incrementan y son mucho más grandes que en un mezclador a *escala laboratorio*, es de esperarse que el efecto del lubricante aumente conforme se incremente el tamaño de lote.

Se esperaría que el tiempo de formación de la capa de lubricante en los excipientes, así como las características de las tabletas se encuentran influenciadas por el tipo de mezclador utilizado, la velocidad de rotación, el tamaño y la carga del mezclador.

Desafortunadamente, no fue posible secuenciar por medio de la microscopía electrónica de barrido el proceso de formación de la capa de lubricante sobre los excipientes evaluados, ya que en los primeros intentos por observarla sólo se distinguían las partículas del excipiente, llevándose a cabo varios intentos nulos para encontrar alguna partícula de excipiente rodeada de partículas de lubricante, finalmente, haciendo uso de la resonancia magnética nos percatamos que la cantidad de estearato de magnesio presente en las muestras no era suficiente para detectar alguna partícula de excipiente cubierta con estearato de magnesio.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Se llevó a cabo el estudio del proceso de lubricación de dos excipientes coprocesados utilizados para compresión directa: Microcelac 100® y Ludipress®, a partir de éste estudio se concluye que se presentó un efecto por el Estearato de Magnesio frente a los excipientes evaluados, éste efecto, aumentó al incrementar el tiempo de mezclado, y repercutió en la dureza, el tiempo de desintegración y el índice de sensibilidad al lubricante de las tabletas obtenidas de la mezcla entre el excipiente y el lubricante (independientemente de la concentración de lubricante utilizada).

A partir de los resultados obtenidos, se asume que:

- El efecto del lubricante sobre Microcelac 100® y Ludipres® aumenta al incrementar el tiempo de mezclado entre los componentes.
- El efecto del estearato de magnesio frente al excipiente será una función compuesta de un gran número de factores como los que a continuación se mencionan:
 - ❖ el área superficial del lubricante
 - ❖ la textura de la superficie de las partículas del lubricante
 - ❖ la forma de la superficie a las partículas del excipiente
 - ❖ el tiempo de mezclado, y
 - ❖ las características de consolidación del material.

En éste trabajo únicamente se evaluó el efecto del lubricante en algunas de las propiedades de las tabletas, evidentemente, en trabajos posteriores se puede estudiar la influencia de éstos factores en el proceso de lubricación de los excipientes.

- ✚ Se determinó a través del análisis estadístico que la dureza de las tabletas obtenidas a partir de la mezcla entre el excipiente con el lubricante en sus dos diferentes concentraciones estudiadas, disminuía conforme a la raíz cuadrada del tiempo de mezclado para ambos excipientes estudiados.
- ✚ Ambos excipientes evaluados presentaron un comportamiento común correspondiente al tiempo de desintegración, el cual incrementaba conforme transcurría el tiempo de mezclado entre los componentes.
- ✚ El excipiente Microcelac 100® fue más sensible al cambio de concentración de lubricante que el excipiente Ludipress®.
- ✚ Los resultados obtenidos correspondientes a la prueba de friabilidad, fueron satisfactorios para ambos excipientes evaluados a las dos diferentes concentraciones de lubricante estudiadas; sólo pocas tabletas presentaron desgaste en sus bordes después de haber sido sometidas a la prueba de friabilidad, éste efecto fue más notorio en las tabletas obtenidas a partir de los primeros tiempos de mezclado.
- ✚ Finalmente, debido a las buenas propiedades de flujo que presentan ambos excipientes, se logró obtener tabletas con pesos promedios prácticamente constantes.
- ✚ A excepción del estudio por microscopía electrónica de barrido, los objetivos planteados se cumplieron.

ANEXOS

MICROCELAC 100®**Resultados de la prueba de dureza**

✚ Correspondientes a Microcelac100® con estearato de
magnesio al 1% (w/w)

Análisis de varianza de la regresión					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Modelo	425.102	1	425.102	824.79	0.0000
Error residual	40.2019	78	0.515408		
Total	465.304	79			

Coefficiente de correlación (r) = -0.955825

Coefficiente de determinación (r²) = 91.3601%

Error estándar 0.71792

Error absoluto promedio 0.581774

A partir de la tabla de Análisis de varianza de la regresión lineal, el coeficiente de correlación nos indica que existe una fuerte relación entre las variables, mientras que el coeficiente de determinación indica que el 91.3601% de los datos se ajustan a la regresión.

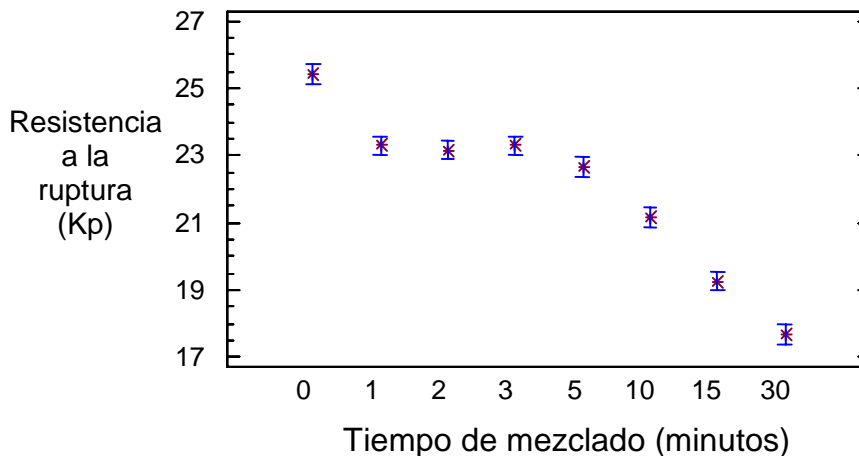
De acuerdo con el análisis estadístico, el valor de P menor a 0.01 indica que existe una relación estadísticamente significativa entre la resistencia a la rotura de las tabletas con el tiempo de mezclado, esto con un nivel de confianza del 99%.

En la tabla siguiente, se realiza el análisis de ANOVA en el cual se analiza la varianza de la resistencia a la ruptura de las tabletas dentro de grupos y entre grupos.

ANOVA					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Entre grupos	437.877	7	62.5538	164.21	0.0000
Dentro de grupos	27.427	72	0.380931		
Total	465.309	79			

A partir de éste análisis se obtuvo un valor de P menor a 0.05 indicando que existe una diferencia estadísticamente significativa entre el promedio de la resistencia a la rotura de las tabletas para cada nivel de tiempo de mezclado, esto con un nivel de confianza del 95.0%. A continuación se muestra el gráfico de éste comportamiento.

**Promedios de la dureza de las tabletas de Microcelac100®
con Estearato de Magnesio al 1%**



Finalmente, empleando la Prueba de Rangos Múltiple se identificaron 6 grupos homogéneos identificados mediante X's. Los grupos de datos que no presentaron diferencias significativas se pueden identificar por la interposición de las X's dentro de la misma columna; con esto podemos analizar que las tabletas obtenidas a partir del tiempo de 1 minuto de mezclado no presentaron diferencias significativas con las tabletas correspondientes al tiempo de 3 minutos y con el tiempo de 5 minutos de mezclado.

Prueba de Rangos Múltiples			
Method: 95.0% LSD			
Tiempo de mezclado (minutos)	Número de datos	Promedio de la dureza (Kp)	Grupos homogéneos
30	10	17.68	X
15	10	19.25	X
10	10	21.16	X
5	10	22.66	X
2	10	23.16	X
3	10	23.29	X
1	10	23.31	X
0	10	25.42	X

Grupos de datos que no presentaron diferencias significativas

Correspondientes a Microcelac100® con estearato de magnesio al 0.5% (w/w)

Análisis de varianza de la regresión					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Modelo	160.046	1	160.046	197.00	0.0000
Error residual	30.8719	38	0.812419		
Total	190.918	39			

Coeficiente de correlación (r) = -0.915586
 Coeficiente de determinación (r²) = 83.8297%
 Error estándar 0.901343
 Error absoluto promedio 0.736784

De acuerdo con el análisis de la varianza de la regresión lineal, el valor de P resultó ser menor a 0.01, lo que nos indica que existe una relación estadísticamente significativa entre la resistencia a la ruptura de las tabletas y el tiempo de mezclado de los componentes, éste análisis se llevó a cabo con un nivel de confianza del 99.0%.

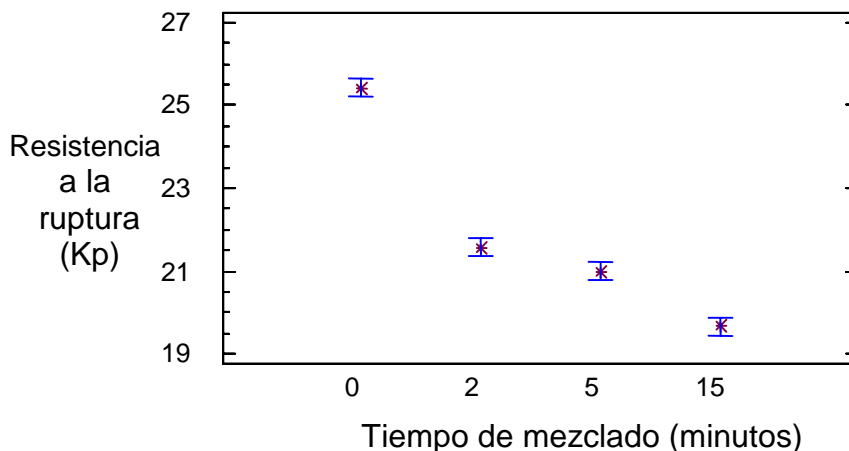
El coeficiente de correlación indicó una fuerte relación entre las variables y el 83.8297% de la variabilidad de los datos de resistencia a la ruptura se ajustan a la regresión lineal.

A continuación se presenta el análisis de ANOVA, a partir del cual se analiza la varianza de la dureza en dos componentes: entre grupos y dentro de grupos.

ANOVA					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Entre grupos	182.365	3	60.7883	255.86	0.0000
Dentro de grupos	8.553	36	0.237583		
Total	190.918	39			

En ésta prueba, el valor de P fue menor a 0.05, indicando que existe una diferencia estadísticamente significativa con un nivel de confianza del 95.0% entre el promedio de la dureza de las tabletas para cada tiempo de mezclado.

Promedios de la dureza de las tabletas de Microcelac100® con Estearato de Magnesio al 0.5%



A partir de la Prueba de Rangos Múltiples que se ilustra a continuación, se identificaron 4 grupos homogéneos correspondientes al tiempo de mezclado de 2 minutos, al tiempo de 5 minutos, al tiempo de 15 minutos y al tiempo cero, es decir el excipiente sin lubricar.

Prueba de Rangos Múltiples			
Method: 95.0% LSD			
Tiempo de mezclado (minutos)	Número de datos	Promedio de la dureza (Kp)	Grupos homogéneos
0	10	25.42	X
2	10	21.57	X
1	10	21.51	X
10	10	21.21	X
5	10	21.0	X
3	10	20.86	X
30	10	19.87	X
15	10	19.68	X

Grupos de datos que no presentaron diferencias significativas

Cabe mencionar que de los 8 tiempos analizados solamente se consideraron 4 de ellos que fueron los que demostraron diferencias significativas, los tiempos correspondientes a 1 minuto, 3 minutos, 10 minutos y a 30 minutos de mezclado correspondieron a grupos de datos que en el momento de contrastarlos no mostraron diferencias significativas en la resistencia a la ruptura de las tabletas, esto con un nivel de confianza del 95.0%.

**Comparación de la dureza de las tabletas de Microcelac 100®
utilizando dos concentraciones de Estearato de Magnesio:
0.5% y 1%(w/w)**

Comparación de los modelos de regresión.

Análisis de varianza de la regresión					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Modelo	573.713	3	191.238	207.80	0.0000
Error residual	143.563	156	0.920278		
Total	717.276	159			

Variable dependiente: resistencia a la ruptura (Kp)

Variable independiente: tiempo de mezclado (minutos)

Niveles: concentración de lubricante

Número de casos totales: 160

Número de modelos de regresión lineal: 2

Coefficiente de determinación (r^2)=79.98%

Error estándar: 0.959311

Error absoluto promedio: 0.757025

A partir del modelo general el cual se obtuvo para comparar la dureza de las tabletas de Microcelac 100 a las dos diferentes concentraciones de lubricante, se determinó que cuando la concentración de lubricante es igual a 0.5% (w/w), el modelo que le corresponde es el siguiente:

$$\text{Dureza} = 23.2612 - 0.792248 * \sqrt{(\text{Tiempo de mezclado})}$$

Y, para el caso de una concentración de lubricante igual al 1% (w/w) la ecuación que le corresponde es la siguiente:

$$\text{Dureza} = 25.322 - 1.4103 * \sqrt{(\text{Tiempo de mezclado})}$$

Una vez que se llevó a cabo el análisis estadístico, se encontró que existía una relación estadísticamente significativa entre la dureza de las tabletas y el tiempo de mezclado de los componentes al utilizar dos distintas concentraciones distintas de lubricante, éste análisis se llevó a cabo con un nivel de confianza del 99.0%

Posteriormente, se realizó el análisis de varianza de las variables de los modelos (pendiente y ordenada al origen), la tabla que ilustra éste análisis se presenta a continuación; en ella se evidencia que para el caso de la ordenada al origen o intercepto se obtuvo un valor de P menor a 0.01, indicando que si existen diferencias estadísticamente significativas entre las ordenadas para las distintas concentraciones de lubricante utilizadas, el mismo comportamiento se evidenció para el caso de la pendiente siendo que nuevamente existen diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes de las dos regresiones. Éste análisis se llevó a cabo con un nivel de confianza del 99.0%.

Análisis de varianza de las variables					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Sqrt (Tiempo de mezclado)	518.431	1	518.431	563.34	0.0000
Intercepto (b)	14.4601	1	14.4601	15.71	0.0001
Pendiente (m)	40.8217	1	40.8217	44.36	0.0000
Total	573.713	3			

Tiempo de desintegración de las tabletas de Microcelac100®

Correspondientes a Microcelac100® con Estearato de Magnesio al 0.5% (w/w)

Análisis de varianza de la regresión lineal					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Modelo	180312.0	1	180312.0	27.88	0.0000
Error residual	142262.0	22	6466.45		
Total	322574.0	23			

Variable dependiente: tiempo de desintegración

Variable independiente: tiempo de mezclado

Coefficiente de correlación (r) = 0.747649

Coefficiente de determinación (r²) = 55.8979%

Error estándar 80.4142

Error absoluto promedio 61.1565

El coeficiente de correlación igual a 0.747649 indicó una fuerte relación entre el tiempo de mezclado de Microcelac 100® y estearato de magnesio al 0.5% con el tiempo de desintegración de las tabletas obtenidas a partir de los distintos tiempos de mezclado. El 55.8979% de la variabilidad de los resultados correspondientes al tiempo de desintegración se ajustan a la regresión lineal.

De acuerdo con el análisis, como el valor de P es menor a 0.01, existe una relación estadísticamente significativa con un nivel de confianza del 99.0% entre el tiempo de mezclado de los componentes y el tiempo de desintegración de las tabletas obtenidas a partir de los distintos tiempos de mezclado.

En la siguiente tabla se realizó el análisis de ANOVA, en la cual se analiza la varianza del tiempo de desintegración entre grupos y dentro de los grupos.

ANOVA					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Entre grupos	199653.0	3	66551.0	10.83	0.0002
Dentro de grupos	122921.0	20	6146.04		
Total	322574.0	23			

Variable dependiente: tiempo de desintegración

Factor: tiempo de mezclado

Número de observaciones: 24

Número de niveles: 4

Se obtuvo un valor de P menor a 0.05, evidenciando una diferencia estadísticamente significativa entre el promedio del tiempo de desintegración de las tabletas para cada nivel de tiempo de mezclado; esto con un nivel de confianza del 95.0%.

A partir de la prueba de rangos múltiples se realizó una comparación para determinar cuales promedios correspondientes al tiempo de desintegración eran significativamente diferentes unos de otros. De los datos analizados se encontraron 3 grupos homogéneos identificados por medio de tres columnas de X's, además se encontró que el tiempo correspondiente al tiempo de mezclado de 3 minutos con el tiempo cero no presentaron diferencias significativas, el mismo comportamiento presentó el tiempo cero con el tiempo de 15 minutos de mezclado, éste análisis se realizó con un nivel de confianza del 95.0%.

Prueba de Rangos Múltiples			
Method: 95.0% LSD			
Tiempo de mezclado (minutos)	Número de datos	Promedio del tiempo de desintegración (segundos)	Grupos homogéneos
3	6	470.0	X
2	6	520.0	X X
0	6	520.0	X X X
5	6	530.0	X X X
10	6	561.33	X X X
15	6	570.0	X X X
1	5	696.0	X X
30	6	714.16	X X

Grupos de datos que no presentaron diferencias significativas

Correspondientes a Microcelac100® con Estearato de Magnesio al 1.0% (w/w)

Análisis de varianza de la regresión					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Modelo	1.38211E6	1	1.38211E6	28.94	0.0000
Error residual	1.2829E6	27	47751.7		
Total	2.6714E6	28			

Variable dependiente: tiempo de desintegración

Variable independiente: tiempo de mezclado

Coefficiente de correlación (r) = 0.719285

Coefficiente de determinación (r^2) = 49.9496%

Error estándar 218.522

Error absoluto promedio 188.299

A partir de la tabla del análisis de varianza de la regresión lineal, se obtuvo un valor de P menor a 0.01, indicando una relación estadísticamente significativa entre el tiempo de desintegración de las tabletas con el tiempo de mezclado de los componentes, esto con un nivel de confianza del 99.0%.

El modelo lineal explica el 49.9496% de la variabilidad del tiempo de desintegración y el coeficiente de correlación muestra una relación moderadamente fuerte entre las variables.

A continuación se presenta el análisis de ANOVA en la cual se analiza la varianza del tiempo de desintegración dentro de grupos y entre grupos.

Variable dependiente: tiempo de desintegración

Factor: tiempo de mezclado

Número de observaciones: 29

Número de niveles: 5

ANOVA					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Entre grupos	2.27686E6	4	569215.0	34.63	0.0000
Dentro de grupos	394539.0	24	16439.1		
Total	2.6714E6	28			

A partir del análisis estadístico, se obtuvo un valor de P en la prueba de F menor a 0.05, indicando una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios del tiempo de desintegración para cada nivel de tiempo de mezclado, esto con un nivel de confianza del 95.0%.

Utilizando la prueba de rangos múltiples se realizó una comparación para determinar cuales promedios correspondientes al tiempo de desintegración eran significativamente diferentes unos de otros. De los datos analizados se encontraron 3 grupos homogéneos identificados por medio de dos columnas de X's, los resultados indicaron que de los 5 tiempos de mezclado analizados, el promedio del tiempo de desintegración correspondiente al tiempo de mezclado de 1 minuto, de 3 minutos, de 10 minutos y de 15 minutos no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ellos, sólo el promedio del tiempo de desintegración del tiempo cero, fue distinto a los otros 4 tiempos de mezclado analizados.

Prueba de Rangos Múltiples			
Method: 95.0% LSD			
Tiempo de mezclado (minutos)	Número de datos	Promedio del tiempo de desintegración (segundos)	Grupos homogéneos
0	6	520.0	X
5	5	1008.0	X
2	6	1041.17	X X
1	5	1086.6	X X
10	6	1210.0	X X
15	6	1210.0	X X
3	6	1240.0	X X
30	5	1248.0	X X

Grupos de datos que no presentaron diferencias significativas

**Comparación de los tiempos de desintegración de Microcelac100®
empleando dos concentraciones de Estearato de Magnesio:
0.5% y 1% (w/w)**

Para conocer si existían diferencias significativas entre los tiempos de desintegración de Microcelac100 con estearato de magnesio a las distintas concentraciones se empleó el modelo de regresión lineal tanto para la concentración de lubricante del 0.5% como para la de 1% ya que éste fue el modelo que a partir de los resultados obtenidos anteriormente, los resultados se ajustaban adecuadamente para los dos casos, cabe mencionar que en caso de que no se hubiera empleado el modelo lineal se hubiera utilizado el modelo correspondiente a la *raíz cuadrada de Y*, siendo que éste modelo también se ajustaba con los resultados obtenidos.

Comparación de los modelos de regresión lineal.

Análisis de varianza de la regresión lineal					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Modelo	4.13105E6	3	1.37702E6	33.50	0.0000
Error residual	2.01385E6	49	41098.9		
Total	6.1449E6	52			

Variable dependiente: tiempo de desintegración (segundos)

Variable independiente: tiempo de mezclado (minutos)

Niveles: concentración de lubricante

Número de casos totales: 53

Número de modelos de regresión lineal: 2

Coefficiente de determinación (r^2)=67.2273

Error estándar: 202.729

Error absoluto promedio: 151.634

Una vez que se llevó a cabo el análisis de los datos ajustando los resultados al modelo lineal, se obtuvo el modelo general que describía la relación entre el tiempo de desintegración, el tiempo de mezclado y la concentración de lubricante, a partir del modelo general, se obtuvieron dos modelos de acuerdo a la concentración de lubricante, así, para una concentración de estearato de magnesio del 0.5%(w/w) el modelo general se redujo a la siguiente ecuación:

$$\text{Tiempo de desintegración} = 480.477 + 7.33871 * \text{tiempo de mezclado}$$

Y, para el caso de una concentración de estearato de magnesio igual al 1% (w/w) el modelo que le corresponde es el siguiente:

$$\text{Tiempo de desintegración} = 887.691 + 28.6125 * \text{tiempo de mezclado}$$

El análisis estadístico mostró un valor de P menor a 0.01, indicando que existe una relación estadísticamente significativa entre los tiempos de desintegración para cada tiempo de mezclado empleando distintas concentraciones de estearato de magnesio, esto con un nivel de confianza del 99.0%.

A continuación se realizó el análisis de varianza de las variables de los modelos (pendiente y ordenada al origen), en ésta tabla se evidencia que para el caso de la ordenada al origen o intercepto se obtuvo un valor de P menor a 0.10 indicando que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las ordenadas de los dos modelos, correspondiente al dato de la pendiente, nuevamente, el análisis mostró que existen diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes de los dos gráficos, este análisis se realizó con un nivel de confianza del 90.0%.

Análisis de varianza de las variables					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Tiempo de mezclado	39110.8	1	39110.8	0.95	0.3341
Intercepto (b)	3.74967e6	1	3.47967E6	91.24	0.0000
Pendiente (m)	342271.0	1	342271.0	8.33	0.0058
Total	4.13105E6	3			

LUDIPRESS®**Resultados de la prueba de dureza**

✚ Correspondientes a Ludipress® con estearato de magnesio al 1% (w/w)

Análisis de varianza de la regresión					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Modelo	16.9656	1	16.9656	123.40	0.0000
Error residual	6.59941	48	0.137488		
Total	23.565	49			

Coefficiente de correlación (r) = -0.848498

Coefficiente de determinación (r²) = 71.9949 %

Error estándar 0.370793

Error absoluto promedio 0.299376

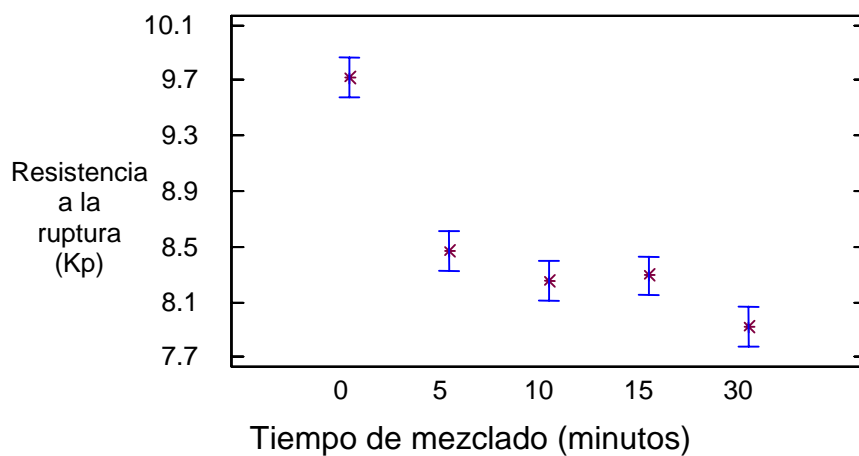
A partir del análisis de varianza de la regresión lineal, el coeficiente de correlación indicó que existe una fuerte relación entre las variables, mientras que el coeficiente de determinación mostraba que el 71.9949% de los datos se ajustaron a la regresión, además, a partir del valor de P se comprobó que existe una relación estadísticamente significativa entre la resistencia a la rotura de las tabletas con el tiempo de mezclado, esto con un nivel de confianza del 99%.

A partir de la tabla de ANOVA que se muestra a continuación se analizó la varianza de la resistencia a la ruptura de las tabletas en dos componentes: entre grupos y dentro de grupos.

ANOVA					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Entre grupos	19.278	4	4.8195	50.59	0.0000
Dentro de grupos	4.287	45	0.0952667		
Total	23.565	49			

La tabla ilustra un valor de P menor a 0.005 indicando que existe una diferencia estadísticamente significativa entre el promedio de la resistencia a la rotura de las tabletas para un nivel de tiempo y el promedio de la dureza para otro nivel de tiempo, esto con un nivel de confianza del 95.0%. A continuación se muestra el gráfico de éste comportamiento.

Promedios de la dureza de las tabletas de Ludipres® con Estearato de Magnesio al 1%



Utilizando la Prueba de Rangos Múltiples se identificaron 4 grupos homogéneos identificados mediante X's. Los grupos de datos que no presentaron diferencias significativas se pueden identificar por la interposición de las X's dentro de la misma columna.

Prueba de Rangos Múltiples			
Method: 95.0% LSD			
Tiempo de mezclado (minutos)	Número de datos	Promedio de la dureza (Kp)	Grupos homogéneos
30	10	7.92	X
3	10	8.01	X X
10	10	8.25	X X X
15	10	8.29	X X X
2	10	8.39	X X
5	10	8.47	X X
1	10	8.52	X X
0	10	9.72	X

Grupo de datos que no presentaron diferencias significativas

Durante el análisis estadístico se determinó emplear sólo los tiempos correspondientes a 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, y 30 minutos, sin embargo como se muestra en la tabla de Rangos Múltiples el tiempo de 5 minutos, de 10 minutos y de 15 minutos no presentaron diferencias significativas a un nivel de confianza del 95.0%. Los tiempos que no se consideraron para el análisis fueron los de 1 minuto, 2 minutos y 3 minutos ya que estos datos no presentaban diferencias en la ruptura de las tabletas.

Correspondientes a Ludipress® con estearato de magnesio al 0.5% (w/w)

Análisis de varianza de la regresión					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Modelo	26.9153	1	26.9153	111.99	0.0000
Error residual	11.5359	48	0.240331		
Total	38.4512	49			

Coeficiente de correlación (r) = -0.836652
 Coeficiente de determinación (r^2) = 69.9986%
 Error estándar 0.490236
 Error absoluto promedio 0.392105

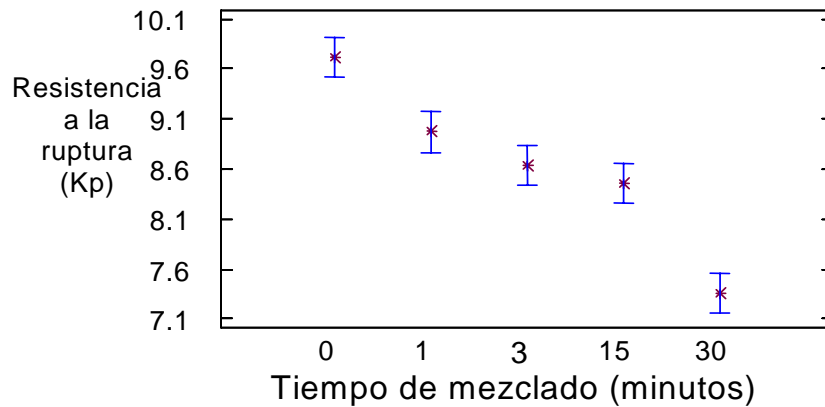
Con el análisis de varianza de la regresión lineal, el coeficiente de correlación nos indicó que existía una fuerte relación entre las variables, mientras que el coeficiente de determinación indicaba aproximadamente el 70% de los datos se ajustaban a la regresión. De acuerdo con este análisis el valor de P mostraba que existía una relación estadísticamente significativa entre la resistencia a la ruptura de las tabletas con el tiempo de mezclado, esto con un nivel de confianza del 99.0%.

Posteriormente, se llevó a cabo el análisis de ANOVA para analizar la varianza de la resistencia a la ruptura en dos componentes: entre grupos y dentro de grupos.

ANOVA					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Entre grupos	29.5652	4	7.3913	37.43	0.0000
Dentro de grupos	8.886	45	0.197467		
Total	38.4512	49			

En esta prueba, el valor de P menor a 0.005 indica que existe una diferencia estadísticamente significativa entre el promedio de la resistencia a la rotura de las tabletas para un nivel de tiempo y el promedio de la dureza para otro nivel de tiempo, esto con un nivel de confianza del 95.0%. A continuación se muestra el gráfico de este comportamiento.

Promedios de la dureza de las tabletas de Ludipres® con Estearato de Magnesio al 0.5%



Con la Prueba de Rangos Múltiple se identificaron 6 grupos homogéneos que se distinguen por 6 columnas de X's. Los grupos de datos que no presentaron diferencias significativas se pueden identificar por la interposición de las X's dentro de la misma columna.

Prueba de Rangos Múltiples			
Method: 95.0% LSD			
Tiempo de mezclado (minutos)	Número de datos	Promedio de la dureza (Kp)	Grupos homogéneos
30	10	7.36	X
10	10	8.23	X
3	10	8.64	X X
2	10	8.82	X X X
1	10	8.97	X X X X
15	10	8.46	X X X X
5	10	9.33	X X X X
0	10	9.72	X X X X X

Grupo de datos que no presentaron diferencias significativas

Durante el análisis estadístico se determinó emplear únicamente los tiempos de mezclado correspondientes al tiempo 1, 3, 15, 30 y el tiempo cero, a partir de los resultados de éstos tiempos y de acuerdo a la Prueba de Rangos Múltiples.

El promedio de la resistencia a la ruptura de las tabletas de los tiempos 3 y 15 minutos de mezclado no presentaron diferencias estadísticamente significativas, el mismo comportamiento se presentó con los tiempos correspondientes a 1 minuto de mezclado y a 3 minutos de mezclado, éste análisis se llevó a cabo con un nivel de confianza del 95.0%.

Comparación de la dureza de las tabletas de Ludipress® utilizando dos concentraciones de Estearato de Magnesio: 0.5% y 1%(w/w)

Análisis de varianza de la regresión					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Modelo	43.8097	3	14.6032	76.40	0.0000
Error residual	18.3503	96	0.191149		
Total	62.16	99			

Variable dependiente: resistencia a la ruptura (Kp)

Variable independiente: tiempo de mezclado (minutos)

Niveles: concentración de lubricante

Número de casos totales: 100

Número de modelos de regresión lineal: 2

Coefficiente de determinación (r^2)=70.4789%

Error estándar: 0.437206

Error absoluto promedio: 0.348402

Una vez que se llevó a cabo el análisis de los datos ajustando los resultados al modelo de la raíz cuadrada del tiempo de mezclado, se obtuvo el modelo general que describió la relación entre la dureza de las tabletas, el tiempo de mezclado y la concentración de lubricante, a partir del modelo general, se dedujo que cuando la concentración de lubricante es igual a 0.5% (w/w), el modelo que le corresponde es el siguiente:

$$\text{Dureza} = 9.51552 - 0.366453 * \sqrt{(\text{Tiempo de mezclado})}$$

Y, para el caso de una concentración de lubricante igual al 1% (w/w) la ecuación que le corresponde es la siguiente:

$$\text{Dureza} = 9.47596 - 0.320697 * \sqrt{(\text{Tiempo de mezclado})}$$

Una vez que se llevó a cabo el análisis estadístico, se encontró que existía una relación estadísticamente significativa entre la dureza de las tabletas y el tiempo de mezclado de los componentes al utilizar dos distintas concentraciones de lubricante, éste análisis se llevó a cabo con un nivel de confianza del 99.0%

Posteriormente, se realizó el análisis de varianza de las variables de los modelos (pendiente y ordenada al origen), la tabla que ilustra éste análisis se presenta a continuación; en ella se evidencia que para el caso de la ordenada al origen o intercepto se obtuvo un valor de P mayor a 0.01, indicando que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las ordenadas para las distintas concentraciones de lubricante utilizadas, el mismo comportamiento se evidenció para el caso de la pendiente siendo que ésta era mayor al 0.10 no existieron diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes de los dos modelos lineales. Éste análisis se llevó a cabo con un nivel de confianza del 90.0%.

Análisis de varianza de las variables					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Sqrt (Tiempo de mezclado)	43.4469	1	43.4469	277.29	0.0000
Intercepto (b)	0.174358	1	0.174358	0.91	0.3419
Pendiente (m)	0.188418	1	0.188418	0.99	0.3233
Total	16185.6	3			

Tiempo de desintegración de las tabletas de Ludipress®

✚ Análisis correspondiente a Ludipress® con Estearato de Magnesio al 0.5% (w/w)

Análisis de varianza de la regresión					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Modelo	8404.45	1	8404.45	20.64	0.0002
Error residual	8549.21	21	407.105		
Total	16953.7	22			

Variable dependiente: tiempo de desintegración

Variable independiente: tiempo de mezclado

Coefficiente de correlación (r) = 0.704081

Coefficiente de determinación (r²) = 49.5731%

Error estándar 20.1768

Error absoluto promedio 17.1605

Debido a que el valor de P fue menor a 0.01, existe una relación estadísticamente significativa entre el tiempo de desintegración y el tiempo de mezclado, esto con un nivel de confianza del 99.0%.

El 49.5731% de la variabilidad de los datos del tiempo de desintegración se ajustan a la regresión lineal.

El coeficiente de correlación igual a 0.704081 indicó una fuerte relación entre el tiempo de mezclado de Ludipress® y estearato de magnesio al 0.5% y el tiempo de desintegración de las tabletas obtenidas a partir de los distintos tiempos de mezclado entre estos componentes.

En la siguiente tabla se realizó el análisis de ANOVA, en la cual se analiza la varianza del tiempo de desintegración entre grupos y dentro de los grupos.

ANOVA					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Entre grupos	8427.65	3	2809.22	6.26	0.0039
Dentro de grupos	8526.0	19	448.737		
Total	16953.7	22			

Variable dependiente: tiempo de desintegración

Factor: tiempo de mezclado

Número de observaciones: 23

Número de niveles: 4

Se obtuvo un valor de P menor a 0.05, evidenciando una diferencia estadísticamente significativa entre el promedio del tiempo de desintegración de las tabletas para cada nivel de tiempo de mezclado; esto con un nivel de confianza del 95.0%.

Se realizó una comparación para determinar cuáles promedios correspondientes al tiempo de desintegración eran significativamente distintos unos de otros, para esto se utilizó la prueba de rangos múltiples.

De los datos analizados se encontraron 4 grupos homogéneos identificados por medio de tres columnas de X's. De los 4 tiempos de mezclado analizados, el promedio del tiempo de desintegración de las tabletas obtenidas a partir del tiempo cero y del tiempo de 5 minutos de mezclado, no presentaron diferencias estadísticamente significativas, el mismo comportamiento presentaron los promedios de desintegración de los tiempos correspondientes al tiempo de 5 minutos con el tiempo de 10 minutos de mezclado, éste análisis se llevó a cabo con un nivel de confianza del 95.0%.

Prueba de Rangos Múltiples			
Method: 95.0% LSD			
Tiempo de mezclado (minutos)	Número de datos	Promedio del tiempo de desintegración (segundos)	Grupos homogéneos
3	6	91.83	X
0	6	93.33	X
1	6	95.83	X
2	6	99.33	X X
10	6	121.33	X X X
15	6	124.167	X X
5	6	124.167	X X
30	6	145.667	X

Grupo de datos que no presentaron diferencias significativas

✚ Análisis correspondiente a Ludipress® con Estearato de Magnesio al 1.0% (w/w)

Análisis de varianza de la regresión I					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Modelo	0.559298	1	0.559298	26.32	0.0000
Error residual	0.467488	22	0.0212494		
Total	1.02679	23			

Variable dependiente: tiempo de desintegración

Variable independiente: tiempo de mezclado

Coefficiente de correlación (r) = 0.738043

Coefficiente de determinación (r²) = 52.4012%

Error estándar: 0.145772

Error absoluto promedio: 0.118254

En el análisis de varianza de la regresión lineal, se presentó un valor de P menor al 0.01, indicando que existe una relación estadísticamente significativa entre el tiempo de desintegración de las tabletas y el tiempo de mezclado de los componentes, esto con un nivel de confianza del 99.0%.

El 52.4012% de la variabilidad del tiempo de desintegración se ajusta a la regresión lineal, mientras que el coeficiente de correlación indica una relación moderadamente fuerte entre las variables.

A continuación se presenta el análisis de ANOVA en la cual se analiza la varianza del tiempo de desintegración dentro de grupos y entre grupos.

ANOVA					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Entre grupos	9461.46	3	3153.82	11.76	0.0001
Dentro de grupos	5362.5	20	268.125		
Total	14824.0	23			

Variable dependiente: tiempo de desintegración

Factor: tiempo de mezclado

Número de observaciones: 24

Número de niveles: 4

A partir del análisis se obtuvo un valor de P menor a 0.05, indicando que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios del tiempo de desintegración de las tabletas para cada nivel de tiempo de mezclado, esto con un nivel de confianza del 95.0%.

A partir de la prueba de rangos múltiples se llevó a cabo una comparación para determinar cuales promedios correspondientes al tiempo de desintegración eran significativamente distintos unos de otros. Se analizó el tiempo de desintegración para tres tiempos de mezclado, de éstos tiempos, el promedio del tiempo de desintegración de las tabletas obtenidas a partir del tiempo 5 y 10 minutos de mezclado junto con el tiempo 0 no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre éstos grupos de datos, únicamente el promedio del tiempo de desintegración de las tabletas obtenidas a partir del tiempo de 15 minutos

de mezclado presentó diferencias estadísticamente significativas entre los otros tres tiempos que se analizaron, finalmente, se identificaron 3 grupos homogéneos, éste análisis se llevó a cabo con un nivel de confianza del 95.0%.

Prueba de Rangos Múltiples			
Method: 95.0% LSD			
Tiempo de mezclado (minutos)	Número de datos	Promedio del tiempo de desintegración (segundos)	Grupos homogéneos
1	6	76.33	X
3	6	90.833	X X
0	6	93.333	X X
30	6	98.333	X X
10	6	109.167	X X
5	6	110.833	X X
2	6	122.5	X X
15	6	147.5	X X

Grupo de datos que no presentaron diferencias significativas

**Comparación de los tiempos de desintegración de Ludipress®
utilizando dos concentraciones de Estearato de Magnesio:
0.5% y 1%(w/w)**

Para conocer si existían diferencias significativas entre los tiempos de desintegración de Ludipress® con las distintas concentraciones de estearato de magnesio se empleó el modelo correspondiente a un modelo lineal, ya que con éste modelo los resultados para ambas concentraciones se ajustaban adecuadamente.

Análisis de varianza de la regresión lineal					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Modelo	15725.6	3	5241.88	13.93	0.0000
Error residual	16184.3	43	376.38		
Total	31910.0	46			

Variable dependiente: tiempo de desintegración (segundos)

Variable independiente: tiempo de mezclado (minutos)

Niveles: concentración de lubricante

Número de casos totales: 47

Número de modelos de regresión lineal: 2

Coefficiente de determinación (r^2) = 45.7424%

Error estándar: 19.4005

Error absoluto promedio: 16.0974

Una vez que se llevó a cabo el análisis de los datos ajustando los resultados al modelo, se obtuvo la ecuación general que describía la relación entre el tiempo de desintegración, el tiempo de mezclado y la concentración de lubricante, a partir del modelo general se obtuvieron dos modelos de acuerdo a la concentración de lubricante, así, para una concentración de estearato de magnesio del 0.5%(w/w) el modelo anterior se reduce a la siguiente ecuación:

$$\text{Tiempo de desintegración} = 100.166 + 1.59689 (\text{tiempo de mezclado})$$

Y, para el caso de una concentración de estearato de magnesio igual al 1% (w/w) la ecuación que corresponde es la siguiente:

$$\text{Tiempo de desintegración} = 91.0833 + 3.21667 (\text{tiempo de mezclado})$$

A partir del análisis estadístico, se estableció que existía una relación estadísticamente significativa entre los tiempos de desintegración para cada tiempo de mezclado empleando distintas concentraciones de estearato de magnesio, esto con un nivel de confianza del 99.0%.

A continuación se realizó el análisis de varianza de las variables de los modelos (pendiente y ordenada al origen), en ésta tabla se evidencia que para el caso de la ordenada al origen o intercepto se obtuvo un valor de P mayor a 0.10, indicando que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las ordenadas para los varios valores de concentración de lubricante, para el caso de la pendiente se obtuvo un valor de P menor a 0.10 indicando que existieron diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes de los dos modelos. Éste análisis se llevó a cabo con un nivel de confianza del 90.0%.

Análisis de varianza de las variables					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F ₀	Valor de P
Tiempo de mezclado	13932.9	1	13932.9	37.02	0.0000
Intercepto (b)	211.111	1	211.111	0.56	0.4580
Pendiente (m)	1581.6	1	1581.6	4.20	0.0465
Total	15725.6	3			

Bibliográficas

- 1.- Aulton, Michael, Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2º edición, Editorial Elsevier, España (2004)
- 2.- Alpizar Ramos Ma. Del Socorro y Dr. Hernández Baltazar Efrén. Formas farmacéuticas sólidas. Facultad de Química, UNAM (2004)
- 3.- Remington, Gennaro. Farmacia, Tomo I, 20ª edición. Editorial Médica Panamericana, Argentina, (2003).
- 4.- Rowe R., Sheskey P. and Owens., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fifth edition.
- 5.- Vila Jato, José Luis, Tecnología Farmacéutica, Volumen II: Formas Farmacéuticas. Editorial Síntesis, 1ª Reimpresión, mayo 2001.

Hemerográficas

1. G.K. Bolhuis, C. F. Lerk, H. T. Zijlstra, and A. H. De Boer, *Pharm. Weekbl.* 110:317 (1975)
2. A.C. SHAH, and A. R. Mlodozieniec, *J. Pharm. Sci.* 66 : 1377 (1977)
3. A. H. De Boer, G. K. Bolhuis, and C. F. Lerk, *Powder Techn.* 20:394 (1978)
4. M. S. H. Hussain, P. York, and P. Timmins, *Int. J. Pharm.* 42: 89 (1988)
5. C. F. Lerk, and G. K. Bolhuis, *Pharm. Acta Helv.* 52: 39 (1977)

6. M. Nicklasson, and A. Brodin, *Acta Pharm. Suec.* 19:99 (1982)
7. L. Roblot-Treupel, and F. Puisieux, *Int. J. Pharm.* 31: 131 (1986)
8. P. C. Lerk, and H. Sucker, *Acta Pharm. Technol.* 34: 68 (1988)
9. P.C. Lerk, and H. Sucker, *Acta Pharm. Technol.* 34: 72 (1988)
10. M. C. Davies, A. Brown, and J. M. Newton, *J. Pharm. Pharmacol.* 39 (Suppl.): 122P (1987)
11. M. S. H. Hussain, P. York, P. Timmins, and P. Humphrey, *Powder Technol.* 60: 39 (1990)
12. C. F. Lerk, G. K. Bolhuis, and S. S. Smedema, *Pharm. Acta Helv.* 52:33 (1977)
13. G. K. Bolhuis, C. F. Lerk, and P. Broersma, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 6:15 (1980)
14. L. Delattre, J. Gillard, F. Jaminet, and M. Roland, *J. Pharm. Belg.* 31:497 (1976)
15. G. Ragnarsson, A. W. Hölzer, and J. Sjögren, *Int. J. Pharm.* 3: 127 (1979)
16. A. W. Hölzer, and Sjögren, *Int J. Pharm.* 2: 145 (1979)
17. M. E. Johansson, *Acta Pharm. Suec.* 22: 343 (1985)

18. M. E. Johansson, *Acta Pharm. Technol.* 32:39 (1986)
19. H. Vromans, G. K. Bolhuis, and C. F. Lerk, *Powder Technol.* 54: 39 (1988)
20. K. A. Riepma, H. Vromans, and K. Zuurman, *Int. J. Pharm.* 97: 195 (1993)
21. G. K. Bolhuis, S. W. De Jong, H. V. Van Kamp, and H. Dettmers, *Pharm. Technol.* 11(3): 36 (1987)
22. B. W. Müller, K. J. Steffens, and P. H. List, *Pharm Ind.* 44: 636 (1982)
23. A. W. Hölzer, and J. Sjögren, *Int. J. Pharm.* 7: 269 (1981)
24. A. W. Hölzen, *Acta Pharm, Suec.* 18: 72(1981)
25. A. Stamm, A. Kleinknecht, and D. Bobbé, *Labo-Pharma Probl. Techn.* 25: 215 (1977)
26. W. R. Vezin, K. A. Khan, and H. M. Pang, *J. Pharm. Pharmacol.* 35: 555 (1983)
27. Bolhuis, G. K., and Chowhan, Z. T., *Materials for Direct Compression, Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Vol-7*, Marcel Dekker, USA, 1996
28. G. K. Bolhuis, G. Reichman, C. F. Lerk, H. V. Van Kamp, and K. Zuurman, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 11: 1657 (1985)

REFERENCIAS

29. Y. Hammouda, H. M. El-Banna, and A. G. Eshra, *Pharm. Ind.* 37:361 (1975)
30. R. Hüttenrauch, *Pharm. Ind.* 45: 435 (1983)
31. P. Humbert- Droz, R. Gurny, D. Mordier, and E. Doelker, *Int. J. Pharm. Tech. Prod. MFR.* 4(2): 29 (1983)
32. C. F. Lerk, A. C. Andreae, A. H. De Boer, G. K. Bolhuis, K. Zuurman, P. De Hoog, K. D. Kussendrager, and J. Van Leverink, *J. Pharm. Pharmacol* 35:747 (1983)
33. P. York, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18: 677 (1992)
34. Z.T. Chowhan, *Pharmacopeial Forum* 1943 (1991)
35. R. C. Moreton, "Tablet Excipients to the Year 2001: A Look into the Crystal Ball, "*Drug Dev. Ind. Pharm.* 22 (1), 11-23 (1996)
36. D. Reimerdes, "The Near Future of Tablet Excipients, "*Manufacturing Chemist*, 64 (7), 14-15 (1993)
37. P. York. "Cystal Engineering and Particle Design for the Powder Compaction Process, "*Dug Dev. Ind. Pharm.* 18 (6,7), 677-21 (1992)
38. M. J. Tbyn et al., "Physicochemical Comparison between Microcrystalline Cellulose and Silicified Microcrystalline Cellulose", *Int. J. Pharm.* 16. 183-194 (1998)

39. A. K. Bansal and S. K. Nachaga, "High Functionality Excipients for Solid Dosage Forms, in Business Briefings: Pharmagenerics (World Markets Research Centre, London, UK, 2002), pp. 38-44
40. P. M. Belda and J. B. Mielck. "The Tableting Behavior of Cellactose Compared with Mixtures of Celluloses with Lactoses", Eur. J. Pharm. Biopham. 42 (5), 325-330 (1996).
41. B. E. Sherwood and J. W. Bcker, "A New Class of High Functionality Excipients: Silicified Microcrystalline Cellulose", Pharm. Technol. 22(10) 78-88 (1988)
42. J. D. Alln, "Improving DC with SMCC", Manufacturing Chemist 67 (12), 19-20, 23 (1996)
43. P.C. Schmidt and C. J. W. Rubensdorfer, "Evaluation of Ludipress as a Multipurpose Excipient for Direct Compression Part I: Powder Characteristics and Tableting Properties", Drug Dev. Ind. Pharm, 20 (18), 2899-2925 (1994)
44. K.V.D.V. Maaschalk and G. K. Bolhuis, "Improving Properties of Material for Direct Compaction", Pharm. Technol. 23 (5), 34-46 (1999)

45. J.N. Stanforth and M. Chatrath, "Towards a New Class of High Functionality Tablet Binders, I: Quasi-Hornification of Microcrystalline Cellulose and Loss of Functionality", Pharm. Res. 13(9). S208 (1996)