



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**EFFECTO DE LA LUBRICACIÓN SOBRE LAS PROPIEDADES DE  
COMPRESIÓN DE (galenIQ™720 y galenIQ™721)**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICA FARMACEÚTICA BIÓLOGA**

**P R E S E N T A**

**SANDRA CRISTINA MARMOLEJO CASTRO**



**MÉXICO, D.F.**

**2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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: Profesor **MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS**

Vocal: Profesor **ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ**

Secretario: Profesor **MARÍA JOSEFA BERNAD BERNAD**

1er sup.: Profesor **IVAN ALEJANDRO FRANCO MORALES**

2do sup. : Profesor **MARÍA EUGENIA IVETTE GÓMEZ SÁNCHEZ**

Sitio donde se desarrolló el tema:

**Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Edificio A planta baja,  
Facultad de Química, UNAM**

**Asesor:**

**M. en C. Enrique Amador González** \_\_\_\_\_

**Sustentante:**

**Sandra Cristina Marmolejo Castro** \_\_\_\_\_

*“Existen derrotas, pero nadie está a salvo de ellas. Por eso es mejor perder algunos combates por nuestros sueños que ser derrotados sin siquiera saber por qué se está luchando”*

*Dedico este trabajo:*

*A Dios, por brindarme salud, por acompañarme en cada momento de mi vida, por permitirme no desfallecer en el camino...*

*A mi mamá, por sus sabios consejos, por entenderme, por ser ejemplo de fortaleza, por enseñarme a enfrentar la vida sin temor, por todo tu amor desmedido, por darme todo...*

*A mi padre, por sus consejos, por tus enseñanzas, por tus regaños, por confiar en mí...*

*A mis dos hermanos, Carlos y Ricardo, por escucharme, por sus consejos, por su paciencia, por ayudarme, por todos los momentos que hemos pasado juntos...*

*A mis tías, Leonila y Avelina, por todo el apoyo, por sus consejos y por toda la ayuda que me han brindado de todo corazón.*

*A mis tíos Jesús y Guillermo, por el apoyo y cariño que me han brindado sin esperar nada a cambio*



*A mis primos, Rodrigo, Valeria y Gaby, por darme tantos momentos memorables, divertidos y agradables, por compartir conmigo las diferentes etapas de mi vida...*

*Al profesor Enrique Amador González, a la profesora Honoria Fuentes Sixtos, por haber tenido el honor de trabajar con ellos y por haber confiado en mí, por sus consejos...*

*A Ana I., Yukari, Berenice, Montserrat, Alejandra, Ángeles, Carlos, César, Annel, Moisés, Gabriela, Iván, Enrique, ... Por demostrarme su cariño, por las lágrimas, las risas, por escucharme, por ayudarme, por compartir tantos momentos...*

*A todos GRACIAS, siempre tendrán un lugar especial en mi corazón.*

*Al laboratorio de Microscopia de la Facultad de Química de la UNAM.*

*Al Gerente técnico de DVA, José Luis Espitia, por las materias primas proporcionadas, para realizar este trabajo.*

*A la Facultad de Química de la UNAM. Por contribuir en mi formación profesional y personal.*

***“No basta con alcanzar la sabiduría, es necesario saber utilizarla”***

## ÍNDICE GENERAL

<b>Capítulo I. OBJETIVOS.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Objetivo general.....</b>	<b>2</b>
<b>1.2 Objetivo particular.....</b>	<b>2</b>
<b>Capítulo II. HIPÓTESIS.....</b>	<b>3</b>
<b>Capítulo III. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>Capítulo IV. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>8</b>
<b>4.1 Fundamentos de la compresión.....</b>	<b>9</b>
4.1.1 Compresión Directa.....	11
4.1.2 Fases de la compactación.....	12
4.1.3 Consolidación.....	17
<b>4.2 Sensibilidad al lubricante.....</b>	<b>17</b>
4.2.1 Formación de película.....	19
4.2.2 Índice de sensibilidad al lubricante (ISL).....	20
<b>4.3 Equipo.....</b>	<b>21</b>
4.3.1 Maquinas tableteadoras.....	21
4.3.2 Problema en las tabletas.....	23
<b>4.4 Excipientes de compresión directa.....</b>	<b>25</b>
4.4.1 Método de preparación de excipientes directamente compresible.....	25
<b>4.5 Generalidades de los excipientes usados.....</b>	<b>27</b>
4.5.1 galenIQ™720 y galenIQ™721.....	27
4.5.2 Estearato de magnesio.....	29
<b>4.6 Mezclado.....</b>	<b>31</b>
4.6.1 Mecanismo de mezclado.....	31
4.6.2 Equipo para mezclado.....	32

<b>Capítulo V. DISEÑO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>34</b>
<b>5.1 Metodología.....</b>	<b>35</b>
5.1.1 Diagrama general de trabajo.....	35
<b>5.2 Materiales.....</b>	<b>36</b>
<b>5.3 Equipos.....</b>	<b>36</b>
<b>5.4 Microscopia electrónica de barrido (morfología y textura para galenIQ™720 y galenIQ™721 con estearato de magnesio al 1.0%).....</b>	<b>38</b>
<b>5.5 Establecimiento de las condiciones de trabajo.....</b>	<b>39</b>
5.5.1 Procedimiento.....	39
<b>5.6 Análisis de resultados.....</b>	<b>41</b>
<b>5.7 Análisis estadístico.....</b>	<b>42</b>
<b>Capítulo VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>43</b>
<b>6.1 Discusión y análisis de resultados.....</b>	<b>44</b>
<b>6.2 Morfología y textura de las partículas de estearato de magnesio mediante microscopia electrónica de barrido</b>	<b>45</b>
6.2.1 Morfología y textura de las partículas de galenIQ™720 con estearato de magnesio al 0 y 1.0% mediante microscopía electrónica de barrido.....	47
6.2.2 Morfología y textura de las partículas de galenIQ™721 con estearato de magnesio al 0 y 1.0% mediante microscopía electrónica de barrido.....	50
<b>6.3 Perfiles de compactación de GalenIQ720 y GalenIQ72....</b>	<b>51</b>
6.3.1 Perfiles de compactación de galenIQ™720 y galenIQ™721 con estearato de magnesio al 0,0.5 y 1.0%.....	54
6.3.2 Perfil de compactación de galenIQ™720 con estearato de magnesio al 1.0% y 2.0%.....	62
<b>6.4 Sensibilidad al lubricante.....</b>	<b>67</b>

<b>Capítulo VII.CONCLUSIONES.....</b>	<b>72</b>
<b>Capítulo VIII. ANEXOS.....</b>	<b>75</b>
<b>ANEXO 9.1.....</b>	<b>76</b>
<b>ANEXO 9.2.....</b>	<b>79</b>
<b>ANEXO 9.3.....</b>	<b>81</b>
<b>Capítulo IX. REFERENCIAS.....</b>	<b>85</b>



## *CAPÍTULO I*

# OBJETIVOS

### **1.1 Objetivo general**

- Evaluar el efecto de la concentración del estearato de magnesio (lubricante) sobre las propiedades de compresión de los excipientes galenIQ™720 y galenIQ™721 empleados como diluentes-aglutinantes en el proceso de compresión directa.

### **1.2 Objetivos particulares**

- Estudiar la morfología y textura de las partículas de los excipientes galenIQ™720 y galenIQ™721, además de sus respectivas mezclas físicas con estearato de magnesio (0.5% y 1.0%), por medio de microscopia electrónica.
- Realizar una descripción física de las partículas.
- Obtener los perfiles de compactación de los excipientes individuales (galenIQ™720 y galenIQ™721) y los perfiles de las mezclas físicas con estearato de magnesio (0.5% y 1.0%), con la finalidad de determinar la compactabilidad de cada material, y evaluar el efecto del lubricante sobre la compactabilidad de las mezclas excipiente-lubricante.
- Determinar el índice de sensibilidad al lubricante para galenIQ™720 y galenIQ™721.

## ***CAPÍTULO II***

# **HIPÓTESIS**



### **2.1 Hipótesis.**

- La adición de lubricante provocará la disminución en la resistencia a la ruptura de las tabletas elaboradas con los excipientes; dependiendo del tamaño de partícula y densidad de cada uno de ellos.
  
- La tasa de incremento en la resistencia a la ruptura será proporcional al incremento de la fuerza de compresión y dependerá de la naturaleza de cada excipiente.
  
- La microscopia electrónica de barrido permitirá obtener información sobre la formación de la película de estearato de magnesio sobre partículas de excipiente.
  
- El lubricante provocará una disminución en la compactabilidad al interferir con la unión de las partículas durante la compresión.

## ***CAPÍTULO III***

# **INTRODUCCIÓN**

## **Introducción**

El desarrollo tecnológico en el área de principios activos, excipientes y tableteadoras durante las décadas pasadas ha hecho de la manufactura de las tabletas una ciencia y la forma de dosificación más usada. La compresión directa es el método preferido para la preparación de tabletas.

Actualmente el término 'compresión directa' es usado para definir el proceso mediante el cual las tabletas son obtenidas directamente por la compresión de mezclas de polvos de los ingredientes activos y excipientes apropiados.

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; el lubricante desempeña un papel que es fundamental para obtener un producto con una calidad adecuada.

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; la disolución y los tiempos de desintegración se retardan debido a que la mayoría de los lubricantes son hidrofóbicos y están correlacionados con la cantidad de lubricante presente, siendo que la mayoría de los lubricantes se emplean en concentraciones menores al 1%.

Los lubricantes utilizados con más frecuencia son talco, estearato de magnesio, 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 este trabajo se pretende conocer de una manera secuencial como se lleva a cabo el proceso de lubricación de dos excipientes: galenIQ™720 y galenIQ™721, y cómo es que esta lubricación influye en las características de los comprimidos obtenidos a partir de estos excipientes.

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

## ***CAPÍTULO IV***

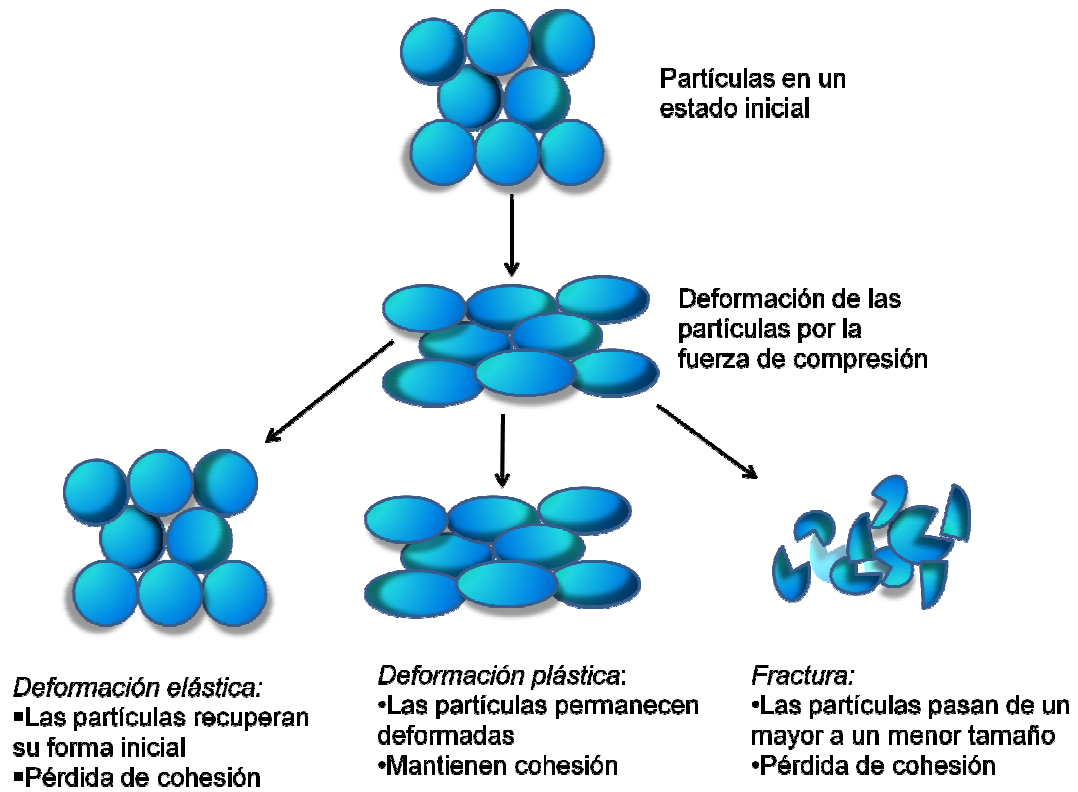
# **MARCO TEÓRICO**

#### 4.1 Fundamento de la compresión.<sup>1,9</sup>

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

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

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



**Figura 1:** Los tres tipos principales de deformación<sup>1</sup>

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

La información sobre las propiedades de compresión de un fármaco resulta muy útil, aunque es cierto que los comprimidos deben ser plásticos (es decir, capaces de sufrir una deformación permanente), deben mostrar una cierta fragilidad.

Si la dosis del fármaco es elevada y se observa un comportamiento plástico, los excipientes elegidos deben fragmentarse (por ejemplo: fosfato de calcio, lactosa). Si el fármaco es quebradizo o elástico, los excipientes deberán de ser plásticos (por ejemplo: celulosa microcristalina) o debe emplearse agentes aglutinantes plásticos durante la granulación húmeda.

#### **4.1.1 Compresión directa.** <sup>3, 2, 9</sup>

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

Las características que deben reunir los materiales para compresión directa son:

- ✓ **Compresibilidad elevada**, suficiente capacidad para sufrir deformación.
- ✓ La **distribución de tamaño de la partícula** debe ser estrecho para evitar una segregación de polvos.
- ✓ **Fluidez elevada**, garantizando su libre deslizamiento de la tolva a la matriz de la tableteadora presentando un llenado uniforme.
- ✓ **Altamente compactables**, para consolidarse y formar una tableta de dureza adecuada.
- ✓ **Gran adhesividad** para tener la capacidad de enlazar o ligar otras partículas similares.



**Tabla 1.** Ventajas y limitaciones de la compresión directa.

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

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

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

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

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

En la figura 2 se muestra un esquema con la secuencia de operaciones usadas en la producción de comprimidos con los distintos métodos de fabricación.

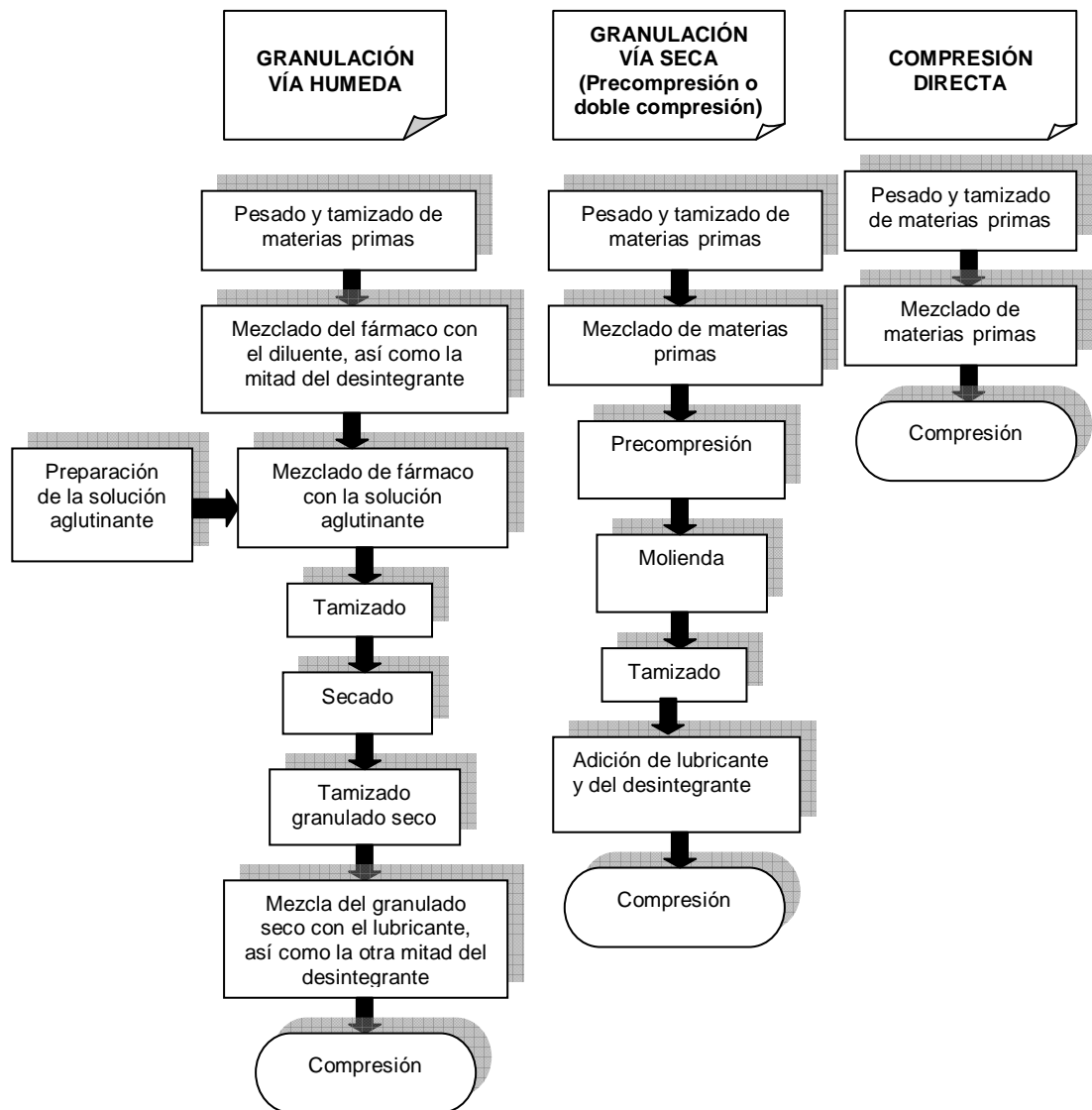
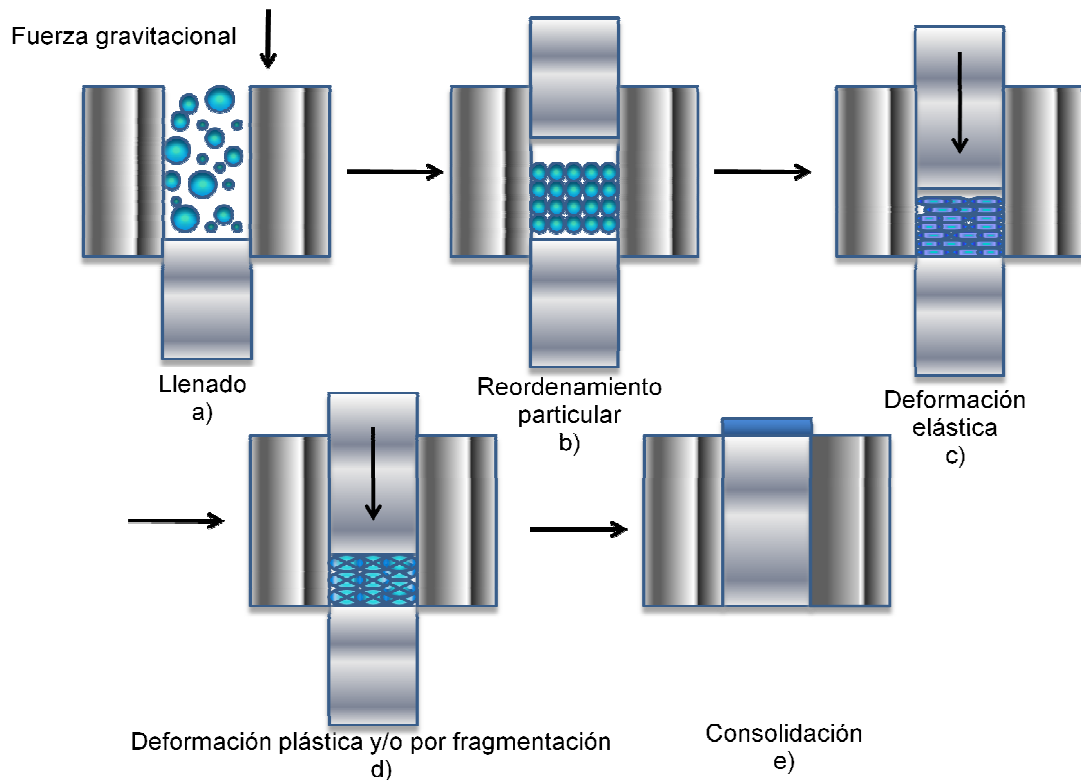


Figura 2: Métodos de fabricación de tabletas comprimidas.<sup>2</sup>

**4.1.2 Fases de la compactación.**<sup>2, 7, 13</sup>

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



**Figura 3:** Fases de consolidación de un comprimido: a) el proceso de llenado es un paso previo, en esta fase existe la acción de la fuerza gravitacional sobre los sólidos, b) en esta fase las partículas sufren un reordenamiento o rearrreglo, c) se aplica una fuerza de compresión, en esta fase hay deformaciones elásticas, d) las partículas sufren deformaciones plásticas y/o fragmentación y e) consolidación (comprimido está formado)<sup>7</sup>.

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

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

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

#### **4.1.3 Consolidación.**<sup>5</sup>

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

El proceso de consolidación puede verse influenciado por:

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

Es fácil ver como los tres últimos factores pueden afectar al proceso de compactación, puesto que superficies grandes y limpias pueden estar en contacto íntimo, entonces el enlace puede ocurrir.

#### **4.2 Sensibilidad al lubricante**<sup>5,3</sup>

Los lubricantes son comúnmente incluidos en las formulaciones de las tabletas con el objeto de reducir la fricción con la pared de la matriz durante la compactación y la eyección de la tableta. Su presencia, sin embargo, puede causar cambios indeseables en las propiedades de las tabletas.

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.

Bolhuis et.al. (6) 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 lubricante con propiedades hidrofóbicas provoca un incremento en el tiempo de desintegración y una disminución en el índice de disolución.

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 de la dureza en las tabletas se atribuye a las frágiles uniones entre moléculas de lubricante-lubricante después de la compresión, en vez de uniones fuerte entre excipiente-excipiente.

De acuerdo al tipo de interacciones interpartículas dominante la dureza de las tabletas es determinada por el tipo de consolidación de los componentes.

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 de lubricante en la etapa de mezclado puede estar influenciada por el esparcimiento de 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.

#### ***4.2.1 Formación de película.***<sup>5</sup>

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. El mezclado prolongado transferirá mas lubricante desde la fracción libre hacia la película superficial.

El fenómeno de disminución en la resistencia a la ruptura con un incremento en el tiempo de mezclado de los ingredientes de la tableta con los lubricantes es causado por la formación de esta película de lubricante, la cual interfiere con la unión de las partículas. La disminución de la resistencia a la ruptura ha sido atribuida a enlaces más débiles después de la compresión entre las moléculas de lubricante-lubricante más que uniones fuertes excipiente-excipiente.



#### **4.2.2 Índice de Sensibilidad al Lubricante (ISL).<sup>13, 5</sup>**

La sensibilidad al lubricante se refiere a una medida cuantitativa en la disminución de la resistencia a la ruptura por la adición de un lubricante en una determinada concentración.

Para 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.

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

$$ISL = (R_{S/L} - R_{C/L}) / R_{S/L} \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde:

$R_{S/L}$ : resistencia a la ruptura de tabletas sin lubricante

$R_{C/L}$ : resistencia a la ruptura de tabletas con lubricante

ISL: índice de sensibilidad al lubricante

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

### **4.3 Equipo.<sup>1, 8</sup>**

La unidad básica mecánica para la compresión de los comprimidos involucra la operación de dos punzones de acero dentro de una cavidad (matriz) de acero. El punzón inferior encaja en un molde matriz en el fondo y el punzón superior con una cabeza de la misma forma y dimensiones, entra en la cavidad de la matriz en el tope después que ésta se llenó con el material a comprimir (Figura 4).

El comprimido se forma por la presión que los punzones ejercen sobre el granulado dentro de la cavidad matriz, y éste adquiere el tamaño y forma de los punzones y de la matriz utilizada.

La capacidad del granulado para fluir libremente a la matriz es importante, para asegurar el llenado uniforme y el movimiento continuo del granulado desde la fuente de alimentación a la tolva.

Si los sólidos no poseen propiedades cohesivas, después de la compresión éste puede deshacerse al manipularlo. El material debe tener cierta lubricación que minimice la fricción y permita la expulsión de los comprimidos formados.

#### **4.3.1 Maquinas tableteadoras.<sup>3, 16, 12</sup>**

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

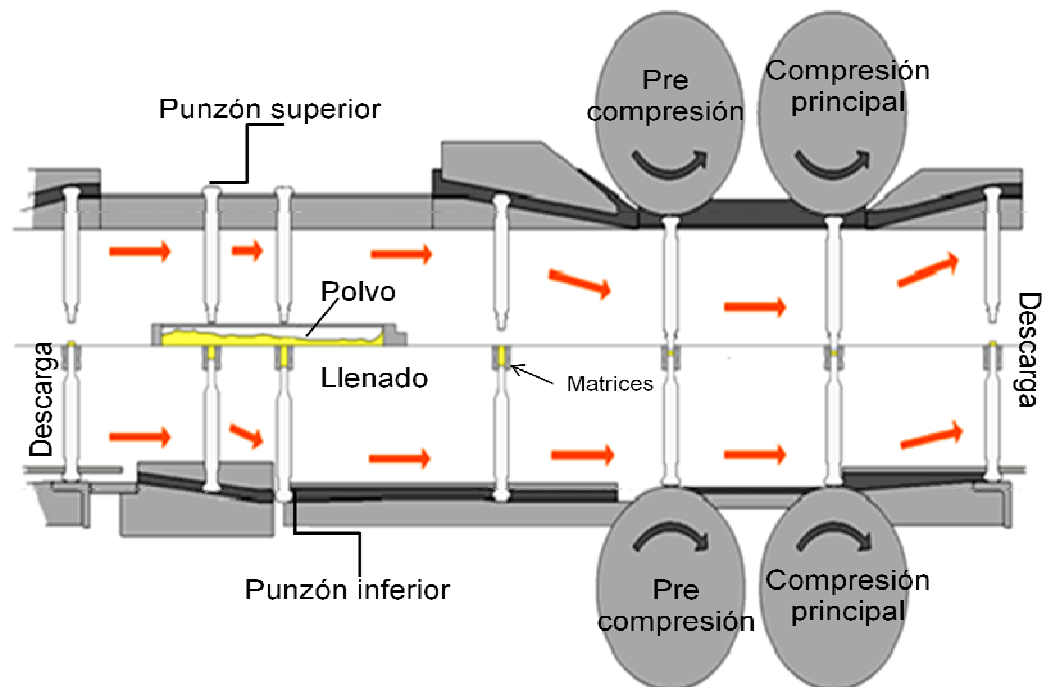
- ✓ Punzones: son piezas metálicas de acero inoxidable, planas o cóncavas y mediante las cuales se va aplicar la fuerza axial sobre el polvo o granulado.

- ✓ 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 dispositivo para facilitar el llenado homogéneo de la matriz.

Tipos de tableteadoras:

*Excéntricas:* De una estación (2 punzones y 1 matriz), los punzones se mueven en una dirección, el superior realiza la compresión, el inferior expulsa el comprimido, el superior controla la dureza, el inferior controla el peso.

*Rotatorias:* De una torreta con una cantidad definida de punzones y matrices giran en forma continua, los punzones se mueven en dos direcciones, ambos realizan la compresión, el inferior expulsa el comprimido, el inferior controla peso y dureza, (ver figura 4).



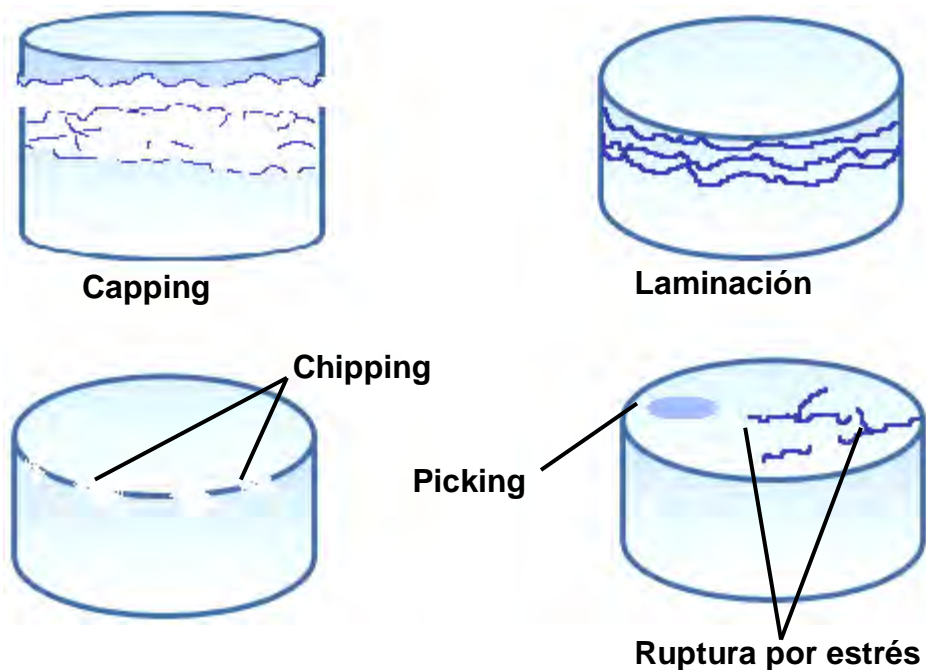
**Figura 4:** Etapas asociadas con máquinas de comprimidos rotativas.

**4.3.2 Problemas en las tabletas.**<sup>3, 16,2</sup>

- **Perfil de liberación:** los factores encontrados que afecten este aspecto pueden incluir cambios en la eficiencia del desintegrante, características del aglutinante, propiedades del lubricante, distribución del tamaño de partícula; similarmente factores en el proceso que afectan son una excesiva fuerza de compresión, “sobre-lubricación”, cambios en la densidad aparente y segregación de los ingredientes.
  
- **Variación de masa:** las razones para una baja uniformidad de peso incluyen cambios en la distribución del tamaño de partícula, densidad aparente, nivel de humedad; los procesos de factores que afectan la variación de masa son desigualdad en el llenado en la matriz, pobre alimentación en la tolva y partes mecánicas defectuosas.

- **Resistencia mecánica:** entre los problemas relacionados con la integridad mecánica durante la manufactura se encuentra la laminación, el capping, el “chipping” (o despostillamiento), ruptura por estrés y el “picking”(o picado). La resistencia de la tableta se puede ver influencia por parámetros como fuerza de compresión, mecanismos de deformación dominantes, factores de la formulación (por ejemplo aglutinante o lubricante) y humedad.

El “capping” es un fenómeno en donde la parte superior de la tableta se separa horizontalmente del resto durante la eyección, mientras que la laminación es una falla a lo largo de la tableta en muchos planos horizontales.



**Figura 5:** Problemas comunes en las tabletas

#### 4.4 Excipientes de compresión directa <sup>16, 5, 2,6</sup>

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

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

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

##### ***4.4.1 Métodos de preparación de excipientes directamente compresibles.<sup>5</sup>***

Un excipiente DC puede ser preparado por varios métodos. La descripción y principales características de los métodos se encuentran en la tabla 2.

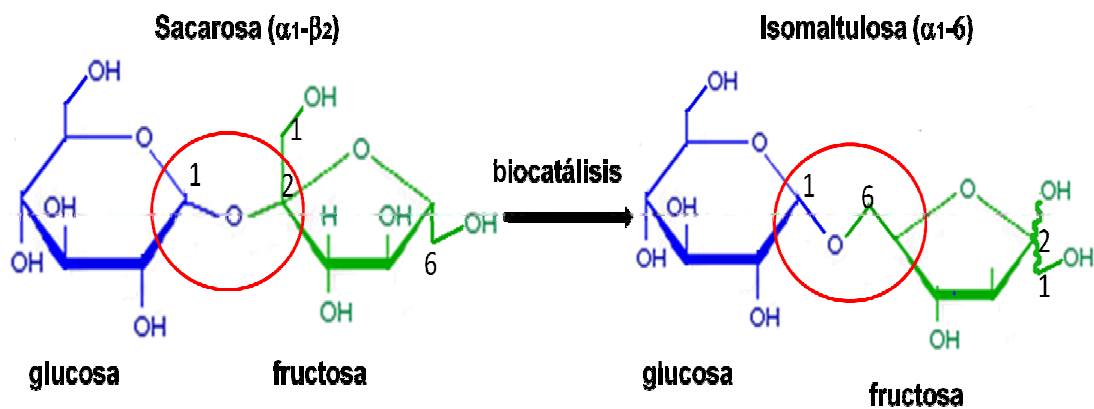
**Tabla 2:** Resumen de los métodos más usados para elaborar excipientes de compresión directa.<sup>5</sup>

<b>Método</b>	<b>Ventajas y Limitaciones</b>	<b>Ejemplos</b>
<b><i>Modificación química</i></b>	Relativamente costoso Requiere estudios toxicológicos Requiere tiempo	Etilcelulosa, metilcelulosa y carboximetilcelulosa. Ciclodextrina de almidón
<b><i>Modificación física</i></b>	Relativamente simple y económica	Dextratos o azúcares compresibles, sorbitol
<b><i>Molienda y/o tamizado</i></b>	Compresibilidad puede ser modificada debido a los cambios en las propiedades de la partícula como el área superficial y la activación de la superficie	-lactosa monohidratada (Malla 100), Fosfato dibásico de calcio
<b><i>Cristalización</i></b>	Imparte fluidez al excipiente pero no necesariamente sus propiedades aglutinantes, requiere control estricto por los posibles cambios polimórficos y las condiciones de proceso	-lactosa, DIPAC
<b><i>Secado por aspersión</i></b>	La forma esférica y uniformidad del tamaño de partícula brinda a los materiales buena fluidez y pobre capacidad de reproceso	Lactosa spray dried, Emdex, Lactosa Fast Flo, Karion Instant, Advantose 100, TRI-CAFOS S
<b><i>Granulación / Aglomeración</i></b>	Transforma polvos con propiedades pobres de flujo en polvos con buenas propiedades de flujo y compresión directa	Lactitol granulado, Tablettose
<b><i>Deshidratación</i></b>	Incrementa las propiedades aglutinantes por deshidratación térmica o química	-lactosa anhidra

#### 4.5 Generalidades de los excipientes usados.<sup>17</sup>

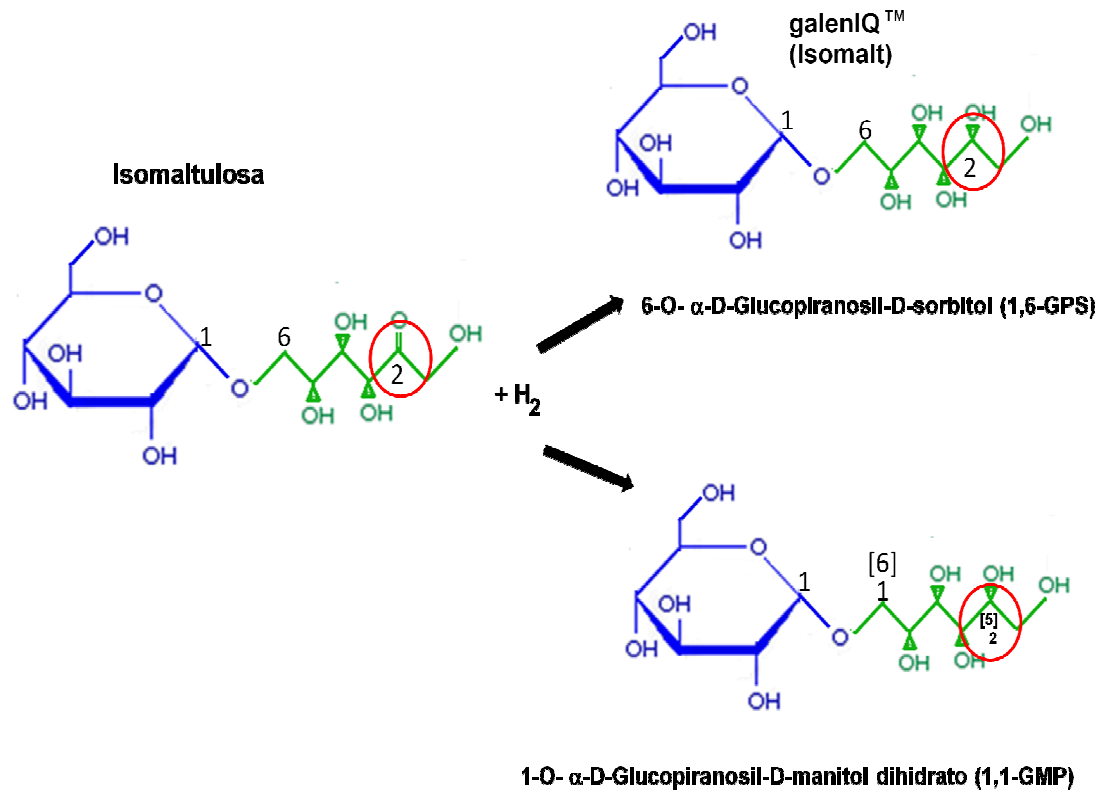
##### 4.5.1 galenIQ™720 y galenIQ™721.

galenIQ™ es un excipiente farmacopéico, un diluyente-aglutinante, agente de recubrimiento que tolera altas temperaturas y cumple con las monografías de isomalt de las farmacopeas actuales (Ph.Eur., BP y USP-NF). Es un compuesto obtenido a partir de la sacarosa, la cual es convertida a isomaltulosa ( $\alpha$ -1-6) y posteriormente por medio de deshidrogenación a 1-O- $\alpha$ -D-Glucopiranosil-D-manitol dihidrato (1,1-GMP) y 6-O- $\alpha$ -Glucopiranosil-D-sorbitol (1,6-GPS).



**Figura 6:** Producción paso 1: Transglucosidación enzimática.





*Figura 7: Producción paso 2: hidrogenación catalítica.*

### Propiedades

Excelente flujo, Requiere de fuerzas muy bajas de compresión, requiere las cantidades usuales de lubricantes.

### Beneficios generales

Presentan baja higroscopicidad, excelente estabilidad química, agradable sabor semejante al azúcar.

**Tabla 3.** Diferencias principales entre galenIQ™720 y galenIQ™721<sup>17</sup>

Tipo de galenIQ™	Composición	Solubilidad (a 20°C)	Densidad compactada (g/L)	Superficie de área específica BET (m <sup>2</sup> /g)
galenIQ™721	3:1 (GPS/GPM)	Solubilidad en agua 42 g/100 g	535	0.31
galenIQ™720	1:1 (GPS/GPM)	Solubilidad en agua 25 g/100 g	560	0.28

**GPM:** 1-O-a-D-Glucopiranosil-D-manitol dihidrato

**GPS:** 6-O-a-Glucopiranosil-D-sorbitol

#### 4.5.2 Estearato de Magnesio.<sup>13</sup>

Fórmula empírica: C<sub>36</sub>H<sub>70</sub>MgO<sub>4</sub>

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

Nombre químico: sal del ácido octadecanoico de magnesio.

Fórmula estructural y peso molécula: [CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COO]<sub>2</sub>Mg

**Descripción:** Polvo blanco fino, leve olor característico a ácido esteárico, untuoso, hidrofóbico.

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

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

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

**Tabla 4:** Propiedades características del excipiente Estearato de Magnesio<sup>13</sup>

Estearato de magnesio	
Densidad aparente	0.159 g/cm <sup>3</sup>
Densidad compactada	0.286 g/cm <sup>3</sup>
Densidad verdadera	1.092 g/cm <sup>3</sup>
Fluidez	Polvo cohesivo con pobre fluidez
Solubilidad	Prácticamente insoluble en etanol, etanol (95%), éter y agua; ligeramente soluble en benceno tibio y etanol (95%) tibio.
Área superficial	1.6-14.8 m <sup>2</sup> /g

## 4.6 Mezclado<sup>3,12</sup>

El mezclado puede definirse como una operación encaminada a combinar dos o más componentes que inicialmente se encuentran separados o parcialmente mezclados de tal forma 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 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.

### 4.6.1 Mecanismo de mezclado.<sup>3</sup>

#### Polvos

Durante el proceso de mezclado las partículas deberán de moverse unas con respecto a las otras. Se llevan a cabo tres mecanismos por los que se produce la mezcla de polvos:

- *Mezclas por convección:* Se produce cuando hay una transferencia de grupos de partículas realmente grande de una parte de lecho de polvo a otra.
- *Mezclas por deslizamiento:* Ocurre cuando una capa de material se mueve a fluye sobre otra capa. Este tipo de mezcla es porque el mezclador crea gradientes de velocidad en el interior de lecho de polvo, 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.

La preponderancia y la magnitud del mismo dependerán del tipo de mezclador, de las condiciones del proceso de mezclado (velocidad, carga del mezclador, etc.) y de las propiedades de flujo de los componentes de los polvos.

#### **4.6.2 Equipo para mezclado de polvos**

##### **Mezcladores rotatorios.<sup>3</sup>**

Se emplean para mezclar o combinar gránulos de polvos que fluyen libremente, no son adecuados para polvos cohesivos o de flujo escaso. Este tipo de mezcladores se puede presentar dos tipos de mezcla: por deslizamiento y por difusión.

Algunos diseños son los de cubo, doble cono y pantalón o 'V'; los contenedores de mezcla suelen montarse de forma que pueden rotar sobre su eje.

Su uso habitual es la combinación de lubricantes, deslizantes o desintegrantes externos con gránulos antes de proceder a la formación de comprimidos.



**a)**

**b)**

**c)**

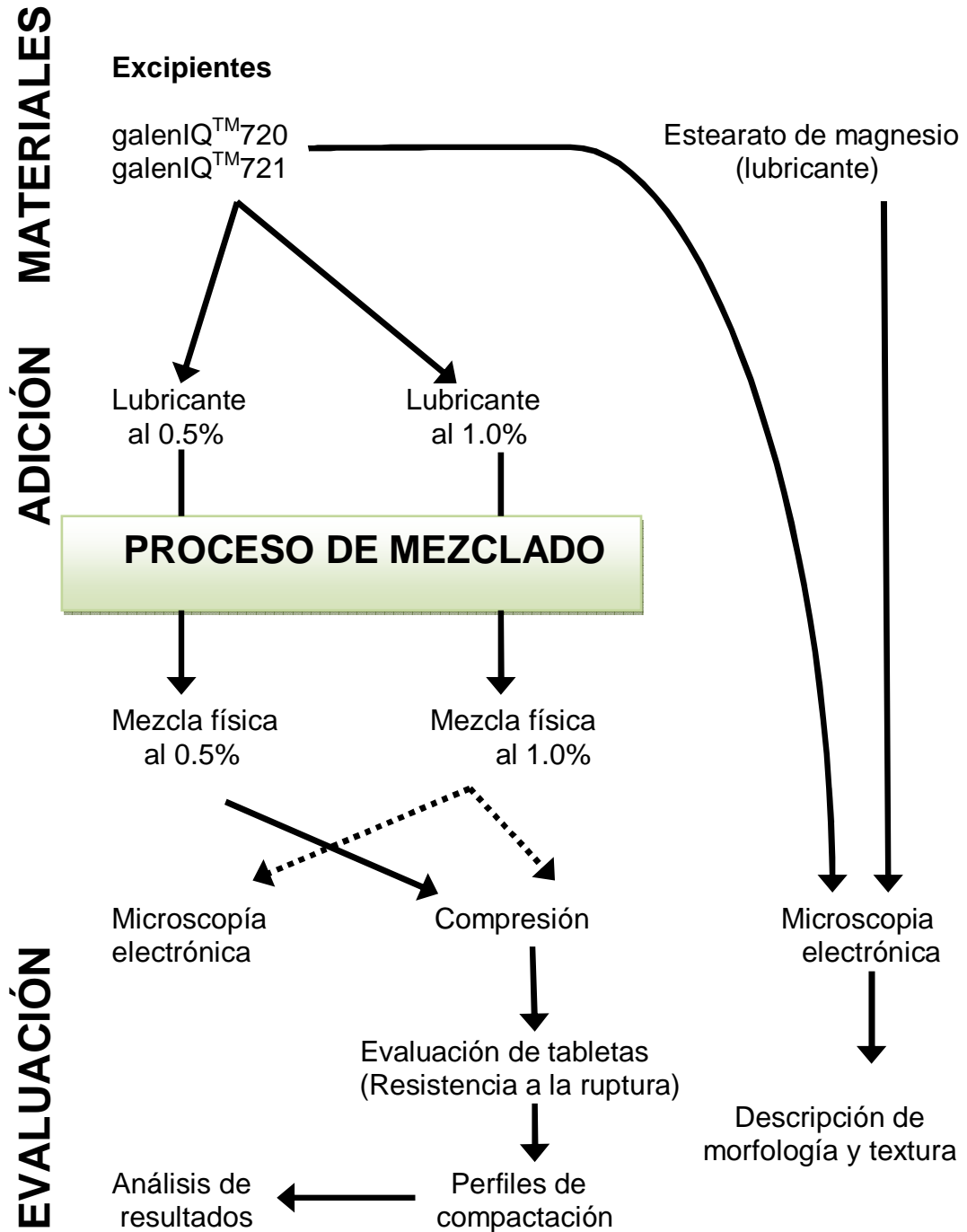
**Figura 8.** Distintos tipos de mezcladores: (a) doble cono, (b) mezclador de pantalón o en V y (c) mezclador de cubo.

## ***CAPÍTULO V***

# **DISEÑO EXPERIMENTAL**

5.1 Metodología

5.1.1 Diagrama general de trabajo





## 5.2 Materiales.

### **galenIQ™720**

Lote: L631

Proveedor: DVA GROUP

### **galenIQ™721**

Lote: L631

Proveedor: DVA GROUP

### **Estearato de magnesio**

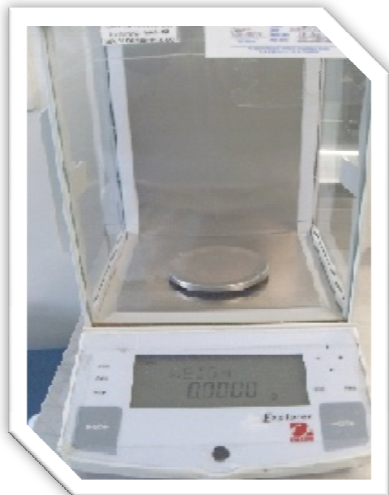
Lote: B45104

## 5.3 Equipos.

### **Balanza analítica**

OHAUS EXPLORER

Modelo: E11190



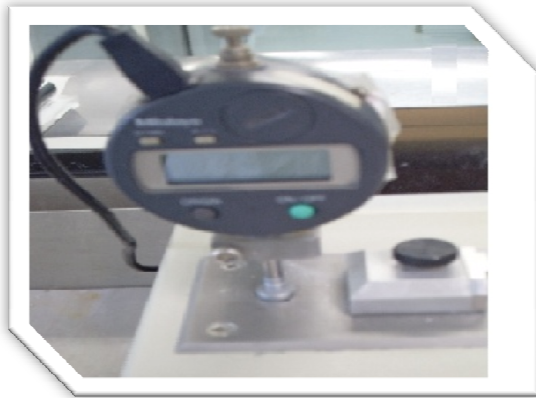
### **Tableteadora rotativa Piccola**

Modelo: B10



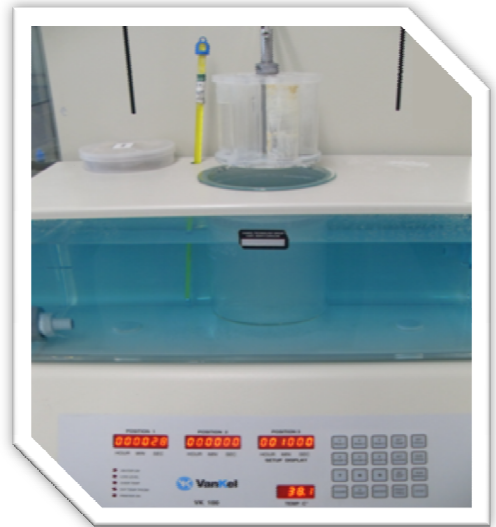
**Vernier (mitutoyo)**

Modelo: S1012EB



**Desintegrador Vankel**

Modelo: VK100



**Durómetro Vankel**

Modelo: VK200



**Friabilizador Vankel**

Modelo: 45-1200



#### **5.4 Microscopía electrónica de barrido (morfología y textura) para galenIQ™720 y galenIQ™721 con estearato de magnesio al 1.0%.**

La elaboración de las mezclas físicas de los excipientes galenIQ™720 y galenIQ™721 con estearato de magnesio a diferentes concentraciones se describe a continuación:

- a) Se pesó 99.5 g del excipiente (galenIQ™720 y galenIQ™721) y 0.5 g de estearato de magnesio en una balanza analítica.
- b) Se mezclaron el excipiente y el estearato de magnesio durante 3 minutos en un mezclador de pantalón, obteniendo así las mezclas físicas de galenIQ™720 y galenIQ™721 con estearato de magnesio al 0.5%.
- c) Por otra parte, se pesó la cantidad de 99.0 g del excipiente de interés y 1.0 g de estearato de magnesio en una balanza analítica.
- d) Se mezclaron durante 3 minutos, obteniendo las mezclas físicas con estearato de magnesio al 1.0%.

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

- Estearato de magnesio
- galenIQ™720 y galenIQ™721
- galenIQ™720 y galenIQ™721 con estearato de magnesio al 1.0%

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

- a. A una cinta de carbón con propiedades adhesivas por ambos lados, se le retiró las protecciones y se pegó sobre un porta muestra de aluminio, sobre la cara superior se depositó la muestra y se retiró el exceso.

- b. Se colocaron los porta muestra en una cámara de alto vacío Denton Vacuum DESKII y se procedió a ionizar la cámara, con el objetivo de recubrir las muestras con oro puro para brindarles propiedades conductivas.
- c. Posteriormente se colocaron dentro del microscopio electrónico de barrido para obtener micrografías, por medio de electrones redispersados; en las cuales se pudo observar la forma y textura de las partículas de cada una de las muestras en estudio. Se tomaron series de fotografías con diferentes aumentos, los cuales fueron de 90x, 200x, 400x y 800x; de las micrografías sólo se seleccionaron algunas de ellas para su estudio, las cuales están reportadas en el capítulo VI (Análisis y discusión de resultados).
- d. Para la textura y la forma se realizó una descripción física de cada uno de los diluentes.

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

### **5.5.1 Procedimiento.**

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

### **Fabricación**

Para los excipientes se fabricaron lotes de 200g para cada fuerza de compresión evaluada, todas las tabletas se fabricaron en una Tableteadora Piccola rotativa de 10 punzones.

A. Se lubricaron los punzones de la Tableteadora, para evitar el pegado y facilitar la eyección de las tabletas, solo cuando se elaboraron tabletas con excipientes libres de lubricantes.

B. Se colocó en la tolva de la tableteadora 200 g de excipiente, se manejo una velocidad de 4 (1 rpm), se ajustó la leva de dureza (22.5, 30 y 37.5 kN).

C. Se obtuvieron tabletas de 325mg  $\pm$  3% (w/w), de un diámetro de 10mm, y espesor de ~4mm.

### **Caracterización de las tabletas**

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

**DIMENSIONES**, empleando un vernier (mitutoyo) se determinó el espesor a 10 tabletas de las obtenidas en cada proceso.

**DUREZA**, la determinación de la resistencia a la ruptura se determino mediante un instrumento denominado durómetro, el cual ejerce una fuerza diametral sobre el comprimido. Se determinó la resistencia a la ruptura de 10 tabletas.

**FRIABILIDAD**, la evaluación de la resistencia a la abrasión, se llevó a cabo con un instrumento denominado friabilizador; de acuerdo a USP se registró el peso inicial ( $P_i$ ), posteriormente se colocaron en el friabilizador, se accionó el instrumento a 100 vueltas, al término de las vueltas, se pesaron las tabletas, se registro este peso ( $P_{100}$ ), a partir de estos dos pesos se determinó la friabilidad.

$$\% \text{ Friabilidad}_{100} = [(P_i - P_{100}) / P_i] \times 100 \quad \text{Ecuación 2}$$

**DESINTEGRACIÓN**, en cada uno de los 6 tubos de la canastilla del instrumento de desintegración, se depositó una tableta, se utilizó como medio de inmersión agua deionizada a  $37^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  (900 mL), la cual se colocó en un vaso de precipitado con capacidad de 1L, se determinó el tiempo en que las tabletas se desintegraron.

### 5.6 Análisis de Resultados

- a. Descripción física de la textura y morfología de las muestras a partir de las micrografías obtenidas.
- b. Elaboración y comparación de los perfiles de compactación para galenIQ<sup>TM</sup>720 y galenIQ<sup>TM</sup>721.
- c. Elaboración y comparación de los perfiles de compactación para galenIQ<sup>TM</sup>720 y galenIQ<sup>TM</sup>721. Con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%.
- d. Determinación de los índices de sensibilidad al lubricante para galenIQ<sup>TM</sup>720 y galenIQ<sup>TM</sup>721.

### 5.7 Análisis estadístico.

A. Los datos experimentales obtenidos para la elaboración de los perfiles de compactación fueron analizados estadísticamente, por medio del programa Statgraphics ® Plus versión 5 se obtuvieron las regresiones lineales y los coeficientes de correlación lineal.

B. Se hizo la comparación de las regresiones lineales de los perfiles de compactación sin la adición de lubricante, dicha comparación fue realizada por medio de un análisis de varianza para las regresiones lineales con ayuda del Statgraphics ® Plus versión 5.

C. Posteriormente se hizo una comparación de regresiones lineales de los perfiles de compactación de excipiente con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%, para cada excipiente de estudio; el análisis fue realizado en el Statgraphics ® Plus versión 5.

## ***CAPÍTULO VI***

# **DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS**



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

En este capítulo el lector encontrará los resultados obtenidos, además de un análisis de resultados con una breve explicación, con la finalidad de hacer más comprensible lo encontrado en este trabajo.

Existen diversos tipos de métodos experimentales, en uno de ellos se pueden hacer mediciones directas y en otros estudios se pueden hacer mediciones indirectas, en los estudios del primer tipo se dispone de un instrumento de medida que la obtiene y en los estudios de segundo tipo, se miden propiedades indirectas que posteriormente se relacionarán con la propiedad deseada.

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

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

En la figura 9 es posible apreciar partículas de estearato de magnesio, las cuales son partículas con clara morfología, se observan platos o laminas (○), las cuales forman agregados a diferencia de las partículas de los excipientes estudiados (ver micrografías 9-12).

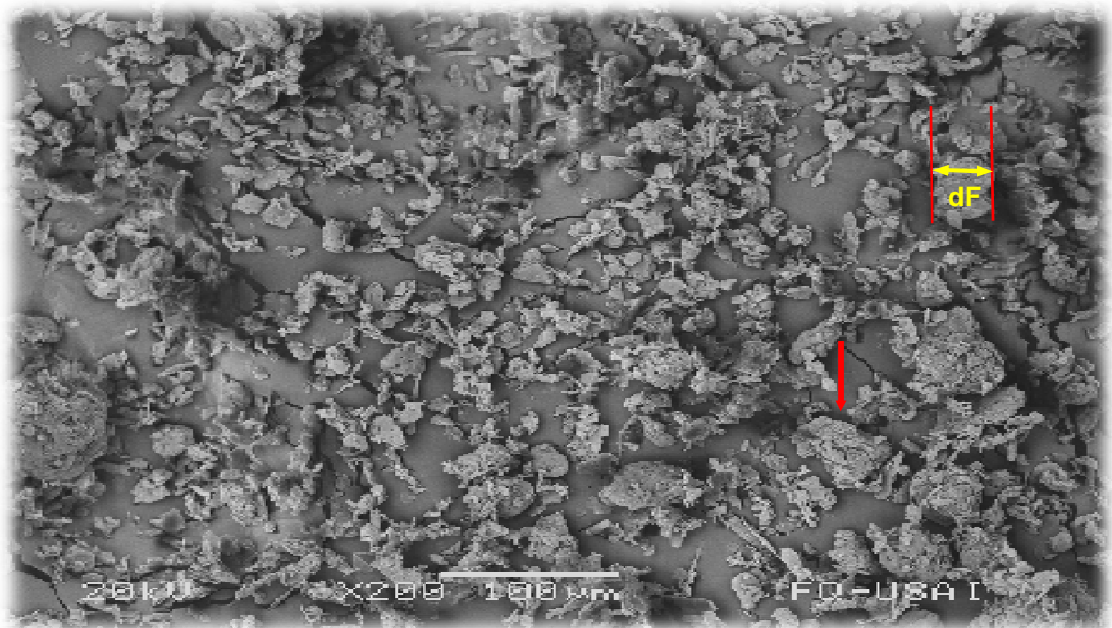
En las micrografías (figura 9 y 10) es posible apreciar aglomerados de cristales de estearato de magnesio ( ↓ ), el tamaño de partícula del estearato de magnesio presenta diámetros de Feret (dF) de 60 a 90 μm, en las micrografías de los excipientes en estudio presenta dF que comprende de los 90 a 200 μm.

En la figura 10 es posible apreciar con mayor claridad la textura de las partículas de estearato de magnesio, porque la micrografía fue tomada con mayor aumento, en ésta son fácilmente identificables las placas o laminas que conforman a las partículas de estearato de magnesio.

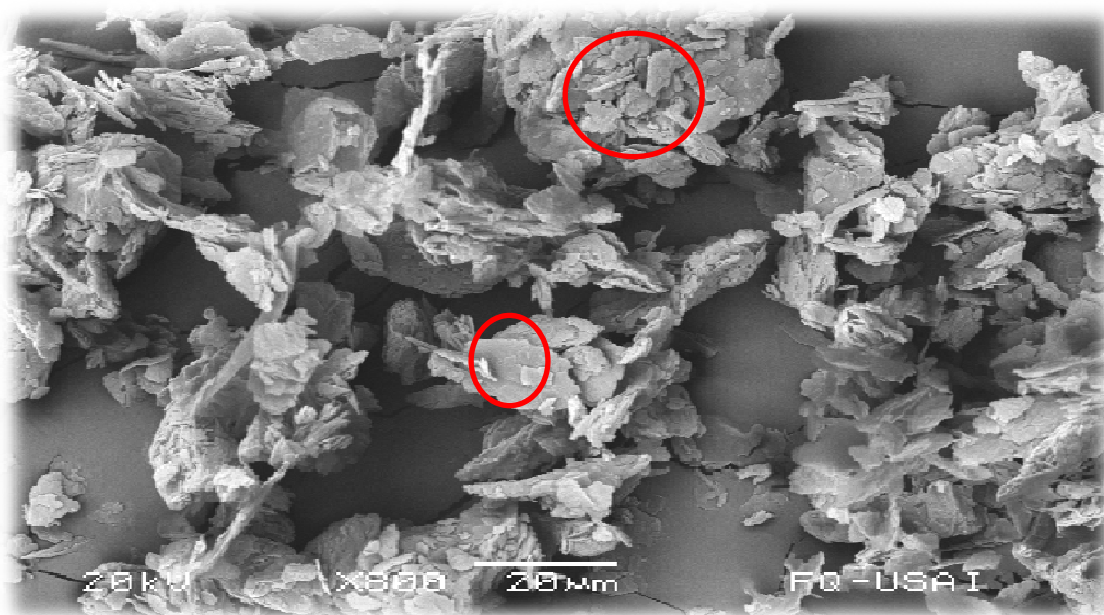
Al realizar algunas mediciones a groso modo, se encontró que las láminas que forman los agregados de estearato de magnesio tienen dimensiones aproximadas de 11 micrómetros de largo por 7 micrómetros de ancho.

Durante el proceso de mezclado, las partículas de estearato de magnesio sufren un proceso de delaminación o deaglomeración, es decir, durante el mezclado las partículas de estearato de magnesio se van descomponiendo en láminas de las cuales están conformadas, dichas láminas o placas se depositaran en la superficie y cavidades de las partículas acarreadoras donde serán adsorbidas, para formar la película de lubricante.

La morfología típica del estearato de magnesio son las placas o laminas que conforman las partículas, a lo largo de este capítulo en las micrografías obtenidas de las mezclas físicas de los excipientes con estearato de magnesio al 1.0% se verán en la superficie de las partículas de los excipientes estudiados.



**Figura 9:** Micrografía de estearato de magnesio ampliada 200 veces de su tamaño real. La longitud de la barra que se localiza en la parte inferior corresponde a 100  $\mu$ m.



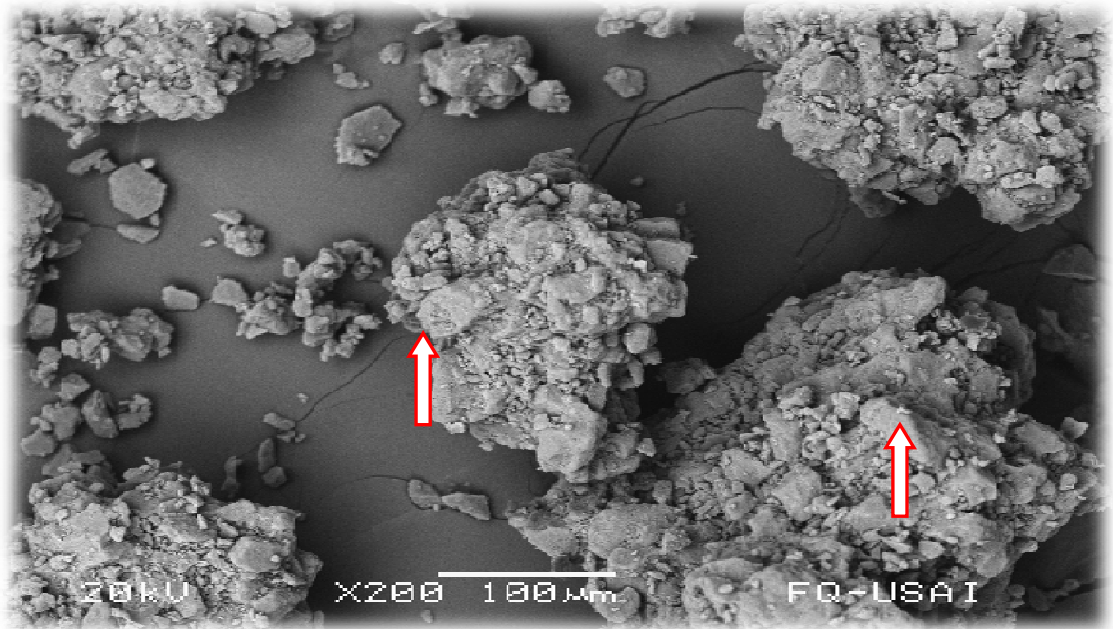
**Figura 10:** Micrografía electrónica de estearato de magnesio ampliada 800 veces de su tamaño real. La longitud de la barra que se localiza en la parte inferior corresponde a 20  $\mu$ m.

### ***6.2.1 Morfología y textura de las partículas de galenIQ™720 con estearato de magnesio al 0 y 1.0% mediante microscopía electrónica de barrido.***

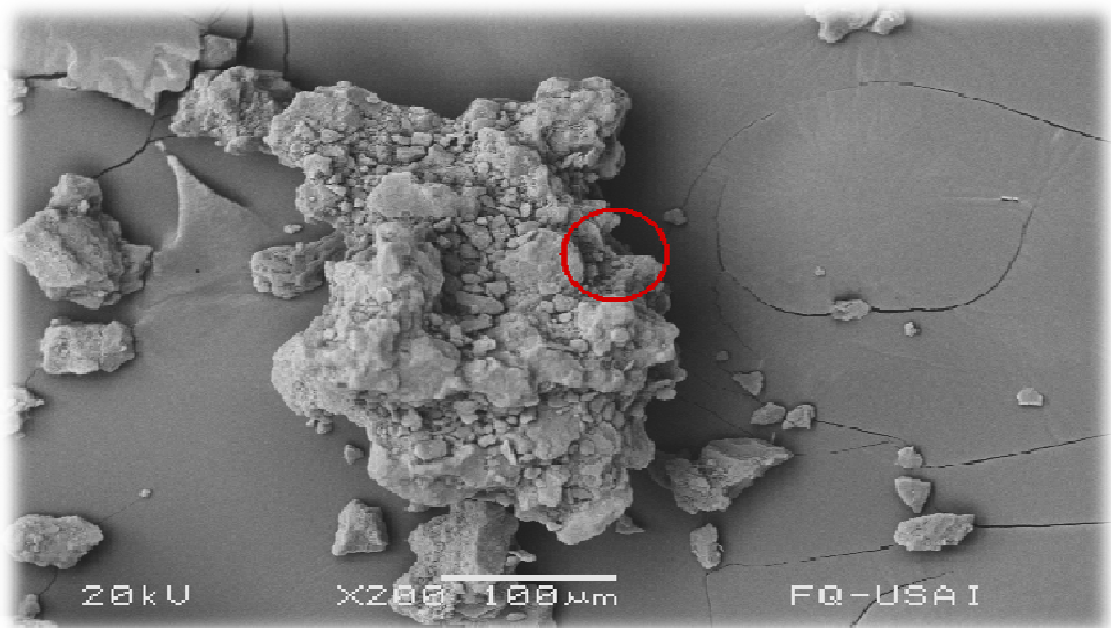
La figura 11 muestra una micrografía, en la que se observan conglomerados de galenIQ™720, las partículas muestran tendencia a la esfericidad (↑), con superficie porosa, lo que permite una capacidad de retención ideal de fármacos lo que conlleva a prevenir la segregación, garantizando la homogeneidad de la mezcla y la uniformidad de contenido en las tabletas.

En la figura 12 y 13, se muestran las micrografías secuenciales correspondiente a la mezcla física lubricada al 1.0%, tienen un aumento de 200x y 800x respectivamente y es posible observar la superficie particular, es notorio el cambio de la textura en las partículas de galenIQ™720, si se compara con las partículas libres de lubricante y aquellas mezcladas con estearato de magnesio.

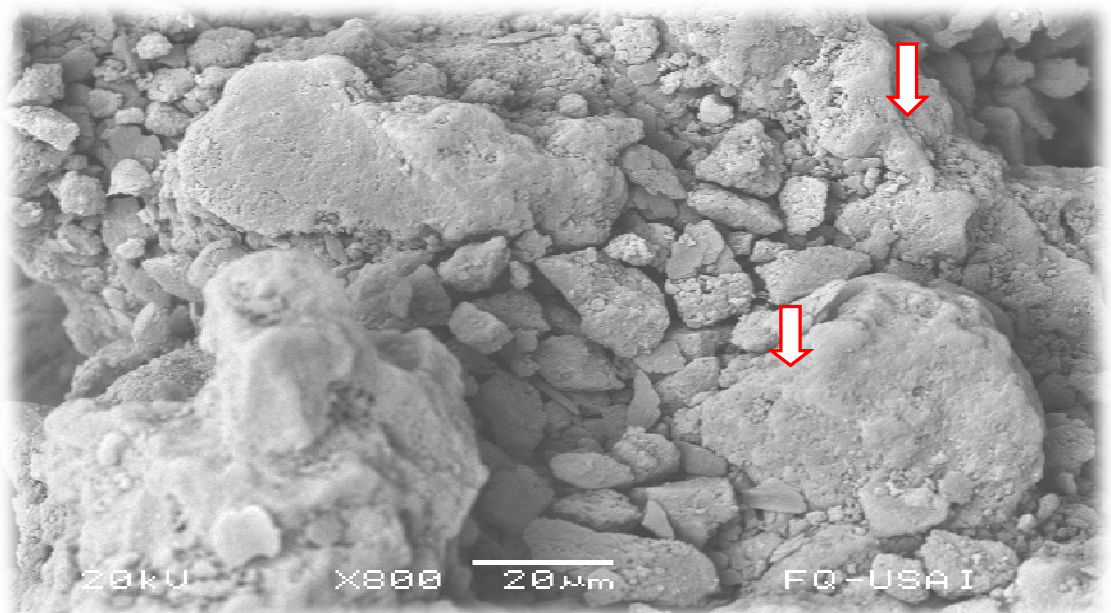
Las partículas de galenIQ™720 con lubricante se observan con menor rugosidad (↓), en las zonas de deposición los bordes son mas redondeados.



**Figura 11:** Micrografía electrónica de galenIQ™720 ampliada 200 veces su tamaño real. La longitud de la barra que se localiza en la parte inferior corresponde a 100  $\mu$ m



**Figura 12:** Micrografía electrónica de la mezcla física de galenIQ™720 y estearato de magnesio al 1.0%, está ampliada 200 veces su tamaño real. La longitud de la barra se localiza en la parte inferior corresponde a 100 m.



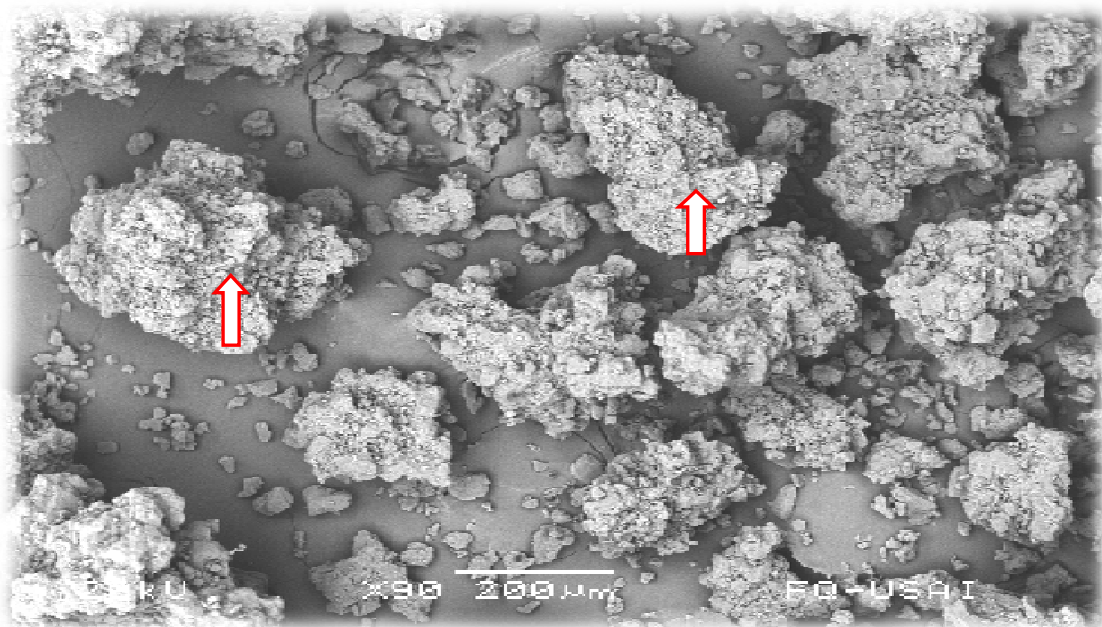
**Figura13:** Micrografía electrónica de la mezcla física de galenIQ™720 y estearato de magnesio al 1.0%, está ampliada 800 veces su tamaño real. La longitud de la barra se localiza en la parte inferior corresponde a 20 m.



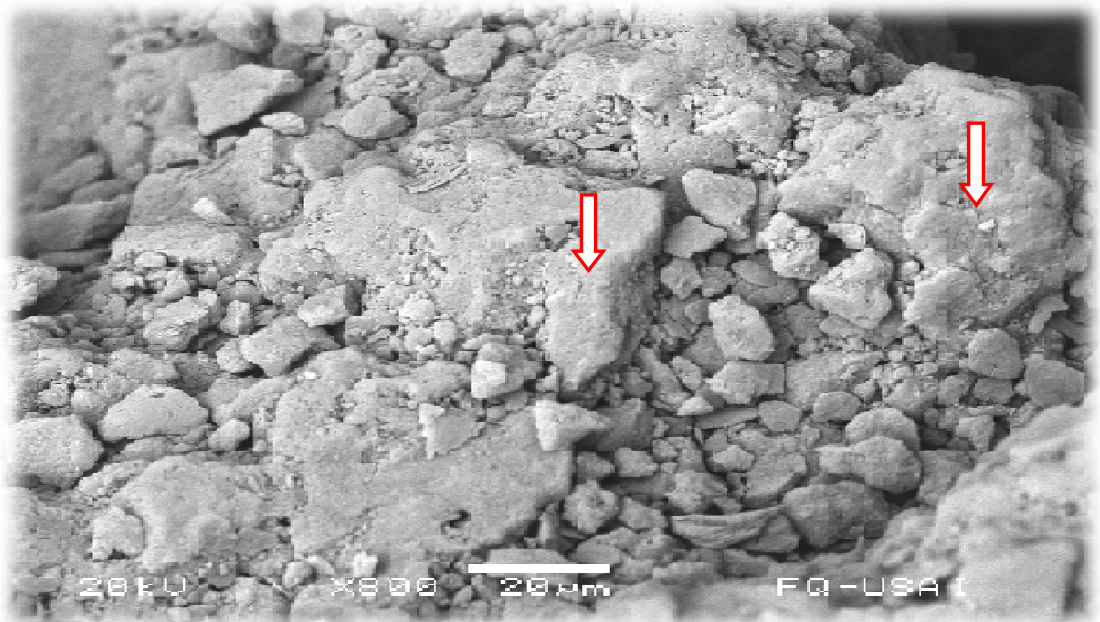
**6.2.2 Morfología y textura de las partículas de galenIQ™721 con estearato de magnesio al 0 y 1.0% mediante microscopía electrónica de barrido.**

La figura 14 muestra conglomerados de galenIQ™721 las partículas muestran tendencia a la esfericidad ( ↑ ), con superficie porosa.

La figura 15 corresponde a la micrografía obtenida de la mezcla física de galenIQ™721 y estearato de magnesio al 1.0%, en esta imagen es posible apreciar la presencia del estearato de magnesio, observándose una menor rugosidad en la superficie de las partículas, los bordes son más redondeados ( ↓ ), así mismo, sitios de deposición de las partículas de estearato de magnesio.



**Figura 14:** Micrografía electrónica de galenIQ™721 ampliada 90 veces de su tamaño real. La longitud de la barra que se localiza en la parte inferior corresponde a 200  $\mu$ m.



**Figura 15:** Micrografía electrónica de la mezcla física de galenIQ™721 y estearato de magnesio al 1.0%, está ampliada 800 veces de su tamaño real. La longitud de la barra que se localiza en la parte inferior corresponde a 20  $\mu$ m.

### 6.3 Perfiles de compactación de galenIQ™720 y galenIQ™721.

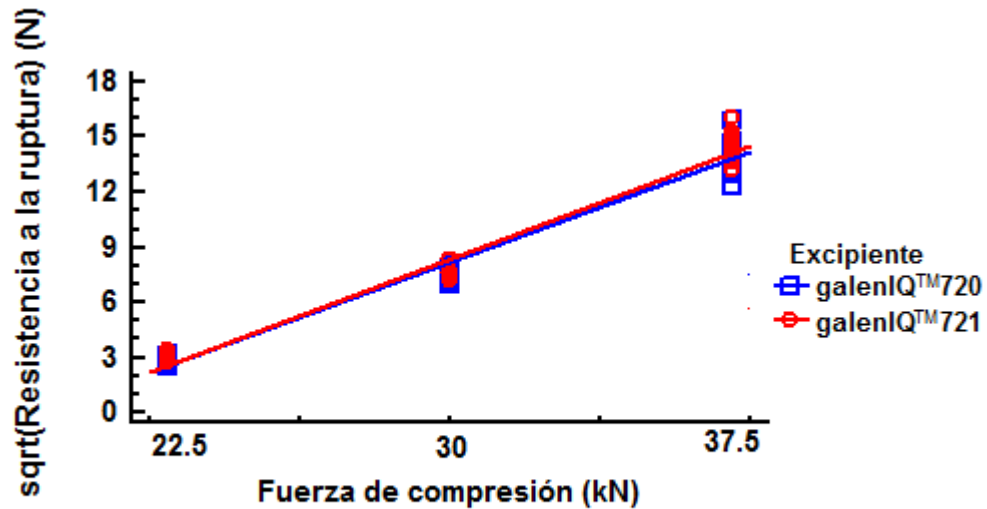
Para poder comparar los excipientes en estudio se realizó el gráfico de resistencia a la ruptura en función de la fuerza de compresión y se evaluaron diferentes modelos, para conocer su ajuste a los datos experimentales.

Se decidió trabajar con el modelo de raíz cuadrada de resistencia a la ruptura, por presentar un alto coeficiente de correlación. En el presente trabajo se presentan las ecuaciones y los coeficientes de correlación para los modelos alternativos con mejor ajuste a los datos (ver anexo 9.1).



**Tabla 5:** Los modelos para los excipientes evaluados (galenIQ™720 y galenIQ™721).

Excipiente	Modelo raíz cuadrada de y	Coefficiente de correlación (r <sup>2</sup> )	P
galenIQ™720	$\sqrt{R} = -14.193 + 0.747 * \text{Fuerza compresión}$	97.47	0.0000
galenIQ™721	$\sqrt{R} = -14.723 + 0.770 * \text{Fuerza compresión}$	97.25	0.0000



**Gráfica 1.** Perfiles de compactación de galenIQ™720 y galenIQ™721, con ajuste a un modelo de raíz cuadrada de la Resistencia a la ruptura.

El gráfico anterior muestra que al incrementar la fuerza de compresión se obtuvieron tabletas con mayor resistencia a la ruptura. Es bien conocido que el aumento en la presión ocasiona un reacomodo interparticular, desplazamiento del aire contenido en la mezcla y la deformación de las partículas (plástica o por fragmentación), por tal razón la distancia entre las partículas es menor y aumenta la probabilidad de interacciones partícula-partícula.

Sin embargo, también se sabe que se llegará a una presión determinada en la cual, no habrá cambio en la resistencia a la ruptura de las tabletas; es decir, a partir de esa presión por mas que se aumente la fuerza de compresión ya no habrá cambios en la resistencia a la ruptura de las tabletas y esta presión determinada dependerá del material de estudio; esto es porque se llegará a un límite de deformación, de tal forma que no será posible seguir comprimiendo la mezcla.

Por los valores obtenidos de las pendientes, los cuales resultaron de: 0.747 y 0.770 para galenIQ<sup>TM</sup>720 y galenIQ<sup>TM</sup>721 respectivamente, se puede decir que presentan similares perfiles de compactación.

Finalmente, se hizo una comparación estadística de las regresiones lineales de los datos experimentales y se determinó que tanto las ordenadas al origen como las pendientes no hay diferencia estadísticamente significativa en las compactabilidades bajo las condiciones de estudio (ver anexo 9.2)

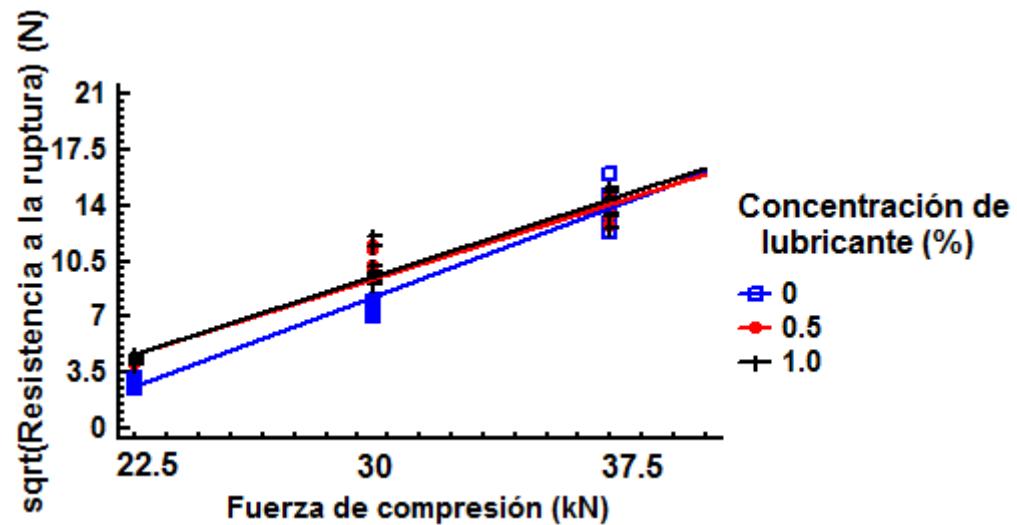
**6.3.1 Perfiles de compactación de galenIQ™720 y galenIQ™721 con estearato de magnesio al 0,0.5 y 1.0%.**

Con los valores obtenidos de la resistencia a la ruptura de tabletas elaboradas con el excipiente en estudio (galenIQ™720 y galenIQ™721) y estearato de magnesio en concentraciones de 0,0.5 y 1.0%, se graficó la resistencia a la ruptura en función de la fuerza de compresión para cada material. Se generaron los modelos matemáticos y los coeficientes de correlación para cada material a todas las concentraciones de lubricantes trabajadas. Todas las ecuaciones fueron obtenidas a partir de los modelos de la raíz cuadrada de la resistencia a la ruptura, por tener coeficientes de correlación altos

El modelo que describió la relación entre la resistencia a la ruptura de las tabletas y la fuerza de compresión, se muestran en la tabla 6 y tabla 7.

**Tabla 6:** Los modelos y coeficientes de los perfiles de compactación ajustados a un modelo raíz cuadrada de resistencia a la ruptura, de galenIQ™720 con estearato de magnesio al 0,0.5 y 1.0%.

Concentración de lubricante (%)	Ecuación	Coefficiente de correlación (r <sup>2</sup> )	P
0	$\sqrt{R} = -14.193 + 0.747 * \text{Fuerza compresión}$	97.47%	0.0000
0.5%	$\sqrt{R} = -9.426 + 0.628 * \text{Fuerza compresión}$	95.70%	0.0000
1.0%	$\sqrt{R} = -9.985 + 0.651 * \text{Fuerza compresión}$	95.58%	0.0000



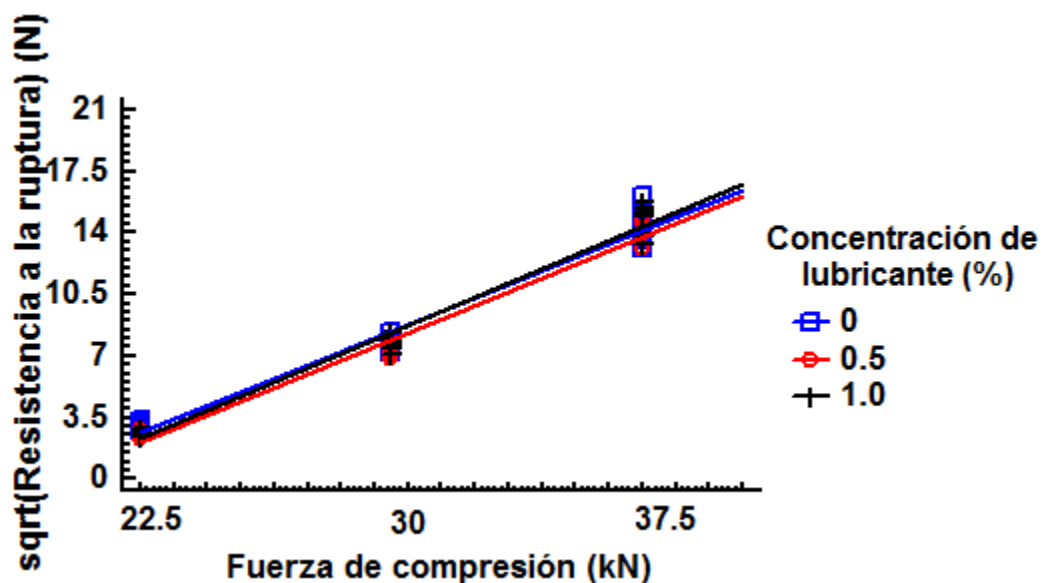
**Grafica 2.** Los perfiles de compactación de galenIQ™720 con estearato de magnesio al 0,0.5 y 1.0%.

**Tabla 7:** Valores promedio de peso y espesor para tabletas galenIQ™720 con 0, 0.5 y 1.0% de lubricante.

Fuerza de compresión	0 % lubricante		0.5% lubricante		1.0% lubricante	
	peso (mg)	espesor (mm)	peso (mg)	espesor (mm)	peso (mg)	espesor (mm)
22.5 KN	324	4.2	325	4.1	325	4.06
30 KN	323	3.26	322	3.25	322	3.26
37.5 KN	325	3	324	2.8	325	2.8

**Tabla 8:** Las ecuaciones y coeficientes de los perfiles de compactación ajustados a un modelo raíz cuadrada de resistencia a la ruptura, de galenIQ™721 con estearato de magnesio al 0,0.5 y 1.0%.

Concentración de lubricante (%)	Ecuación	Coefficiente de correlación (r <sup>2</sup> )	P
0	$\sqrt{R} = -14.723 + 0.770 * \text{Fuerza compresión}$	97.25%	0.0000
0.5%	$\sqrt{R} = -15.402 + 0.779 * \text{Fuerza compresión}$	97.75%	0.0000
1.0%	$\sqrt{R} = -15.897 + 0.808 * \text{Fuerza compresión}$	98.17%	0.0000



**Gráfica 3:** Los perfiles de compactación de galenIQ™721 con estearato de magnesio al 0, 0.5 y 1.0%.

**Tabla 9:** Valores promedio de peso y espesor para tabletas galenIQ<sup>TM</sup>721 con 0, 0.5 y 1.0% de lubricante.

Fuerza de compresión	0 % lubricante		0.5% lubricante		1.0% lubricante	
	peso (mg)	espesor (mm)	peso (mg)	espesor (mm)	peso (mg)	espesor (mm)
22.5 KN	323	4.04	323	4.07	324	4.07
30 KN	323	3.25	322	3.17	325	3.2
37.5 KN	324	2.58	324	2.6	323	2.6

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

**Tabla 10.** Las pendientes de las ecuaciones ( $\sqrt{y} = mx + b$ ); para cada material con estearato de magnesio 0,0.5 y 1.0%.

Excipiente	Concentración de lubricante (%)	Pendiente (N/kN)
galenIQ <sup>TM</sup> 720	0	0.747
	0.5	0.628
	1.0%	0.651
galenIQ <sup>TM</sup> 721	0	0.770
	0.5	0.779
	1.0%	0.808

En la gráfica 2 se puede observar una disminución en la pendiente de los perfiles de compactación, al comparar los perfiles de compactación cuando el material se encontraba sin lubricación. Por otra parte, la disminución de la compactabilidad (pendiente) entre el material lubricado a diferentes concentraciones, fue menor. Comparando la disminución de la compactabilidad (pendientes) entre este excipiente lubricado a la concentración de 0.5% y 1.0%, la diferencia es mucho menor si comparamos el excipiente sin lubricante y cuando este tiene 0.5% de estearato de magnesio, esta pequeña diferencia es de 15.9% pese a ello, ésta no dejó de ser estadísticamente significativa (ver anexo 9.3).

En la gráfica 3 que corresponde a galenIQ™721 se puede observar que las pendientes de los perfiles de compactación aumentan a medida que incrementa la concentración de lubricante.

La compactabilidad cambió de 0.770 a 0.779 (N/kN) con la adición de 0.5% de lubricante, es decir, el incremento fue de 1.17% y esta diferencia no fue estadísticamente significativa (ver anexo 9.3).

Al haber comparado las pendientes de las ecuaciones, tomando como referencia el material sin lubricar y con estearato de magnesio al 0.5% se pudo establecer que el material galenIQ™720 es el único que presentó un descenso por la adición de un lubricante.

En todos los casos el lubricante forma una película que cubre las partículas de los excipientes como se pudo evidenciar anteriormente en las micrografías obtenidas (ver sección 6.1); lo cual ocasiona que las partículas de estearato de magnesio se interponga entre las partículas de excipiente, creando enlaces que resultan de las interacciones excipiente-lubricante; los cuales son más débiles que los enlaces excipiente-excipiente. De tal forma que las tabletas elaboradas con galenIQ™721, se ven afectados en la resistencia a la ruptura por la adición de estearato de magnesio al 0.5%.

Para los dos materiales en estudio se observó que la fuerza de compresión ocasiona un incremento de la resistencia a la ruptura. La fuerza de compresión es una variable importante, porque se puede hacer uso de ella, para reducir el efecto negativo que tiene el lubricante (estearato de magnesio) sobre la resistencia a la ruptura de las tabletas; si se aumenta la fuerza de compresión en la elaboración de tabletas, se obtendrán tabletas con mayor resistencia a la ruptura, aun cuando esté presente en la mezcla física el estearato de magnesio.



**Friabilidad**

**Tabla 11.** Los valores obtenidos de la medición de la resistencia a la abrasión de tabletas elaboradas con galenIQ™720 lubricadas al 0, 0.5 y 1.0%.y galenIQ™721 lubricadas al 0, 0.5 y 1.0%.

Fuerza de compresión (kN)	galenIQ™720			galenIQ™721		
	Concentración de lubricante					
	0%	0.5%	1.0%	0%	0.5%	1.0%
<b>22.5</b>	Las tabletas se rompen	0.116	0.122	Las tabletas se rompen	Las tabletas se rompen	Las tabletas se rompen
<b>30</b>	0.465	0.343	0.312	0.536	0.403	0.408
<b>37.5</b>	0.479	0.185	0.234	0.196	0.077	0.192

En la tabla 11 se observa que a 22.5 kN de fuerza de compresión el material galenIQ™721 las tabletas no son resistentes a la abrasión, con galenIQ™720 las tabletas que presentan el mismo efecto son sin lubricante, con estos resultados podría pensarse que se debe a que las tabletas presentan durezas que están alrededor de 6.5-9 N; con fuerzas de compresión de 30 y 37.5 kN las tabletas presentan escasa pérdida de material, por lo que el porcentaje de friabilidad es aceptable para los dos materiales estudiados, presentado valores de resistencia a la ruptura en un intervalo que comprende alrededor de 17-217 N, sin embargo, los datos de friabilidad no necesariamente guardan relación con los de dureza.

### Tiempo de desintegración

**Tabla 12.** Los valores obtenidos de los tiempos de desintegración de tabletas elaboradas con galenIQ™720 lubricadas al 0, 0.5 y 1.0%.y galenIQ™721 lubricadas al 0, 0.5 y 1.0%.

Fuerza de compresión (kN)	galenIQ™720			galenIQ™721		
	Concentración de lubricante					
	0%	0.5%	1.0%	0%	0.5%	1.0%
<b>22.5</b>	43s	1min35s	1min56s	14s	41s	56s
<b>30</b>	4min31s	5min51s	6min10s	1min20s	3min25s	3min50s
<b>37.5</b>	5min04s	6min26s	5min51s	7min20s	7min23s	7min54s

De acuerdo con los resultados obtenidos en la tabla 12, se observa que conforme aumentó la fuerza de compresión aplicada, también aumentó el tiempo de desintegración de dichas tabletas. Esto se debe a que al disminuir la cantidad de poros de la tableta, disminuyen los espacios vacíos por los cuales pueda penetrar el agua por capilaridad, disminuyendo así la velocidad de desintegración. Así mismo se puede observar que galenIQ™720 presenta valores de desintegración más altos independientemente de la concentración de lubricante empleada, esto se puede correlacionar con la solubilidad de los materiales empleados en el estudio, es decir, al ser más soluble galenIQ™721, presentara menores tiempos de desintegración.

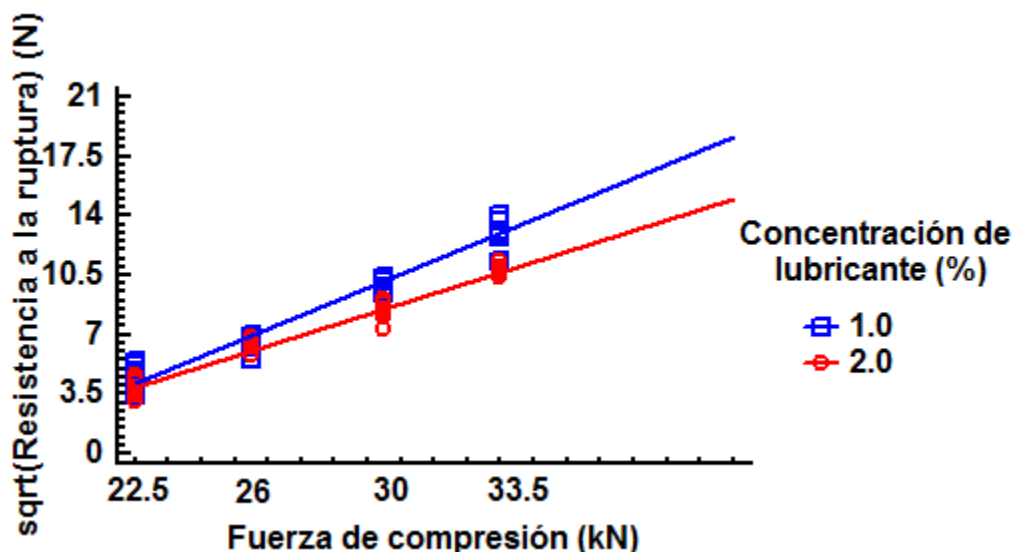
**6.3.2 Perfil de compactación de galenIQ™720 con estearato de magnesio al 1.0% y 2.0%.**

Al obtener los perfiles de galenIQ™720 y galenIQ™721 con estearato de magnesio 0, 0.5 y 1.0%, y no haber obtenido efecto de sensibilidad al lubricante, se elaboraron mezclas de 500 g con galenIQ™720, se dió un tiempo de mezclado de 10 minutos obteniendo tabletas de 500 mg con 1.0 y 2.0% de estearato de magnesio. Se realizó el gráfico de resistencia a la ruptura en función de la fuerza de compresión y se evaluaron diferentes modelos para conocer su ajuste a los datos experimentales.

Se decidió trabajar con el modelo de raíz cuadrada de resistencia a la ruptura por presentar en alto coeficiente de correlación

**Tabla 13:** Los modelos para las concentraciones 1.0 y 2.0% de lubricante con estearato de magnesio.

Concentración de lubricante (%)	Modelo raíz cuadrada de y	Coeficiente de correlación (r <sup>2</sup> )	P
1.0	$\sqrt{R} = -13.879 + 0.8013 * \text{Fuerza compresión}$	95.79	0.0000
2.0	$\sqrt{R} = -9.947 + 0.6168 * \text{Fuerza compresión}$	96.55	0.0000



**Gráfica 4.** Perfiles de compactación de galenIQ™720 con estearato de magnesio al 1.0 y 2.0%.

El gráfico 4 muestra que al incrementar la fuerza de compresión se obtuvieron tabletas con mayor resistencia a la ruptura, y al incrementar la concentración de lubricante al 2.0% hay una disminución en la compactabilidad; esta diferencia se debe al incremento en la concentración de lubricante.

La compactabilidad cambió de 0.8013 a 0.6168 (N/kN) con la adición de 2.0% de lubricante, es decir la disminución es de 23.03 %, y esta diferencia es estadísticamente significativa.

**Tabla 14:** Los valores obtenidos del índice de sensibilidad al lubricante y los promedios a la resistencia a la ruptura de tabletas elaboradas con galenIQ™720 lubricadas con al 1.0 y 2.0%.

Fuerza de compresión (kN)	CS promedio (lub 1.0%)	CS promedio (lub 2.0%)	% ISL *
<b>22.5</b>	21.30	14.71	30.94
<b>26</b>	41.19	40.60	1.43
<b>30</b>	100.81	73.35	27.24
<b>33.5</b>	177.89	119.83	32.64

\*índice de sensibilidad calculada de 1.0 a 2.0%

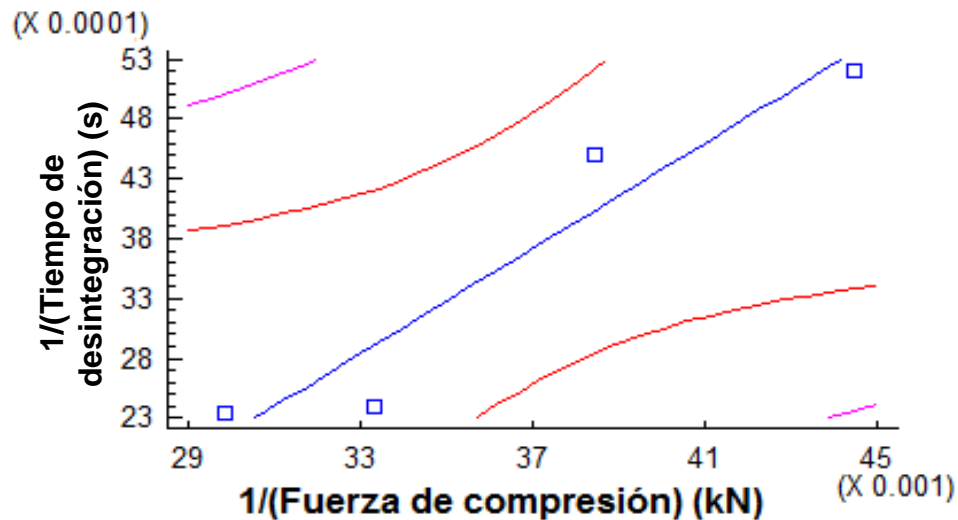
La tabla 14 se observa que con una fuerza de compresión de 26 kN, las tabletas presentan un menor índice de sensibilidad al lubricante, lo que indica que a esta fuerza de compresión la concentración de lubricante en las tabletas prácticamente disminuye 30% de la dureza que tenía.

**Tabla 15:** Los valores obtenidos de los tiempos de desintegración para galeIQ™720 lubricados al 1.0% y 2.0%.

Fuerza de compresión (kN)	<b>galenIQ™720</b>	
	Concentración de lubricante	
	<b>1.0%</b>	<b>2.0%</b>
<b>22.5</b>	3min12s	4min28s
<b>26</b>	3min52s	5min24s
<b>30</b>	6min58s	7min46s
<b>33.5</b>	7min06s	9min03s

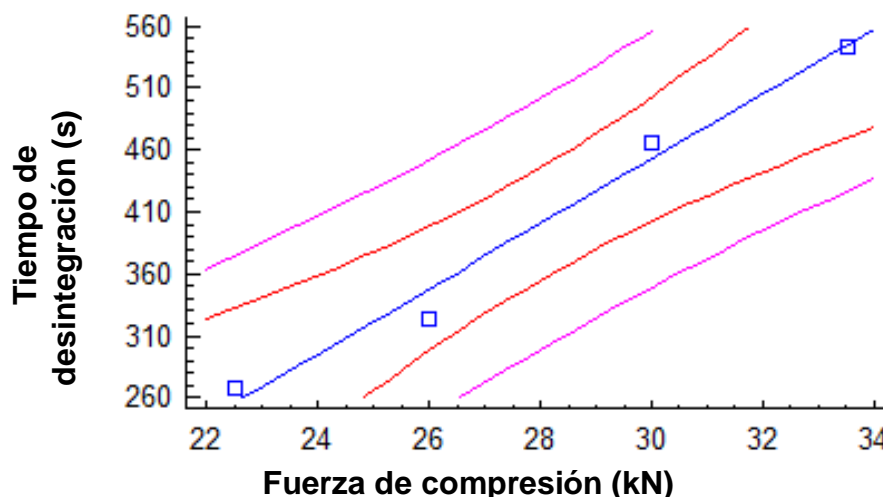
Se realizó el gráfico de la fuerza de compresión en función del tiempo de desintegración y se evaluaron diferentes modelos para conocer su ajuste a los datos experimentales.

Para la concentración de 1.0% se decidió trabajar con el modelo de doble recíproco, por presentar un coeficiente de correlación alto; para la concentración de 2.0% se decidió trabajar con el modelo lineal.



**Gráfica 5.** Tiempo de desintegración de galenIQ™720 con 1.0% de lubricante en función de la fuerza de compresión.

En la gráfica 5 se muestra el tiempo de desintegración en función de la fuerza de compresión en un modelo de doble recíproco, el cual presentó un coeficiente de correlación de 91.48%, lo que indica una relación relativamente fuerte entre las variables.



**Gráfica 6.** Tiempo de desintegración de galenIQ™720 con 2.0% de lubricante en función de la fuerza de compresión.

En la grafica 6 se muestra el tiempo de desintegración en función de la fuerza de compresión en un modelo lineal, presentando un coeficiente de correlación de 98.15%.

En los dos gráficos anteriores se muestra nuevamente que al incrementar la fuerza de compresión y la concentración de lubricante, el tiempo de desintegración aumenta, es decir, las interacciones del estearato de magnesio y el excipiente se incrementan, primeramente, las partículas de lubricante se adhieren a la superficie del excipiente y posteriormente comienza la formación de la película de lubricante, dicha película está conformada de lubricante cuya característica es su hidrofobicidad, con base a esto el desarrollo de la capa de lubricante, se incrementa al mismo tiempo la impermeabilización de las partículas, lo que propicia un incremento en el tiempo de desintegración de los comprimidos formados a partir de las mezclas.

#### 6.4 Sensibilidad al lubricante

La sensibilidad al lubricante, se refiere a una medida cuantitativa en la disminución de la resistencia a la ruptura por la adición de un lubricante en una determinada concentración.

A continuación se muestran en tablas los valores promedio de la resistencia a la ruptura y los valores obtenidos del índice de sensibilidad para cada material en estudio, a las diferentes fuerzas de compresión trabajadas.

#### galenIQ™720

**Tabla 16.** Los valores obtenidos del índice de sensibilidad al lubricante y los promedios a la resistencia a la ruptura de tabletas elaboradas con galenIQ™720 lubricadas al 0, 0.5 y 1.0%.

Fuerza de compresión (kN)	R <sub>S/L</sub> promedio (lub 0%)	R <sub>C/L</sub> promedio (lub 0.5%)	R <sub>C/L</sub> promedio (lub 1.0%)	% ISL <sub>0.5%</sub>	% ISL <sub>1.0%</sub>
22.5	8.7	17.86	18.6	-105.2874	-113.7931
30	57.27	108.12	105.8	-88.7899	-84.7389
37.5	201.06	186.38	198.6	7.3013	1.2235

Donde:

R<sub>S/L</sub> promedio (lub 0%): es el promedio de la resistencia a la ruptura en (N) del excipiente sin lubricación.

R<sub>C/L</sub> promedio (lub 0.5%): es promedio de la resistencia a la ruptura en (N) del excipiente lubricado con 0.5% con estearato de magnesio.



$R_{C/L}$  promedio (lub 1.0%): es promedio de la resistencia a la ruptura en (N) del excipiente lubricado con 1.0% con estearato de magnesio.

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

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

### galenIQ™721

**Tabla 17.** Los valores obtenidos del índice de sensibilidad al lubricante y los promedios a la resistencia a la ruptura de tabletas elaboradas con galenIQ™721 y lubricadas al 0.5 y 1.0%.

Fuerza de compresión (kN)	$R_{S/L}$ promedio (lub 0%)	$R_{C/L}$ promedio (lub 0.5%)	$R_{C/L}$ promedio (lub 1.0%)	% ISL 0.5%	%ISL 1.0%
<b>22.5</b>	9.31	6.64	6.9	28.6788	25.886
<b>30</b>	56.59	50.06	58.71	11.5391	-3.7462
<b>37.5</b>	213.86	203.56	217.92	4.8162	-1.8984

En la tabla 16 se puede observar que con una fuerza de compresión de 37.5 kN, las tabletas con 0.5% de lubricante presentan un mayor índice de sensibilidad al lubricante que las tabletas con 1.0% de lubricante, sin embargo, para fuerzas de compresión de 22.5 y 30 kN los valores de índice de sensibilidad al lubricante son negativos.

En la tabla 17, galenIQ™721 muestra que a 22.5 kN las tabletas de 0.5% son más sensibles al lubricante que las tabletas lubricadas con 1.0%; y aplicando fuerzas de compresión de 30 y 37.5 kN con 1.0% de lubricante se observa un efecto negativo.

Como es posible apreciar en la tabla 17, con una concentración de lubricante al 0.5% hay un descenso en el índice de sensibilidad al lubricante por el incremento de la fuerza de compresión puede ser explicado como un fenómeno físico que ocurre a nivel particular, si se adiciona lubricante (estearato de magnesio) a un excipiente para formar una mezcla física, entonces el lubricante formara una película adsorbida alrededor de los excipientes; un incremento en la fuerza de compresión ocasiona que las partículas deformen plásticamente o por fragmentación, para ambos casos la película se vuelve discontinua o bien la película de lubricante sufre fracturas que ocasionaran áreas libres de lubricante en las partículas, dichas áreas serán capaces de formar enlaces de tipo excipiente-excipiente, los cuales son interacciones más fuertes que las del tipo excipiente lubricante.

La sensibilidad al lubricante depende del grado en que se fracture la partícula durante la compresión, de las características de consolidación y compactación de las partículas acarreadoras, del comportamiento de compresión y el mecanismo de unión del material o excipiente.

La composición de los excipientes es un factor importante, ya que de ello dependerá su comportamiento o susceptibilidad al lubricante.

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

De los materiales evaluados se puede concluir que el mejor material es galenIQ™721 ya que resultó más beneficiado por el cambio en la fuerza de compresión, al disminuir su índice de sensibilidad al lubricante por aumento de la fuerza de compresión, y con esto se mejora la calidad de la tableta al obtenerse mayor resistencia a la ruptura.

Tomando en cuenta los valores obtenidos de índice de sensibilidad para la menor concentración de lubricante (0.5%) y la mayor fuerza de compresión (37.5 kN) trabajadas, estos datos resultaron de 7.301 y 4.816% para galenIQ™720 y galenIQ™721 respectivamente.

En base a lo anterior, se puede concluir que la fuerza de compresión se va contraponiendo al efecto del lubricante.

Este tipo de estudio es importante porque por medio de este trabajo es posible determinar en qué grado los materiales se ven afectados por la adición de un lubricante y en base a esto se puede concluir cual es el mejor material para una formulación.

En este estudio se evaluaron los excipientes galenIQ™720 y galenIQ™721, de estos materiales se concluye que no importa que material se utilice para formar tabletas (los dos son materiales compactables).

Se puede decir que la fuerza de compresión es una variable muy importante, porque si se modifica, es posible incrementar o disminuir el índice de sensibilidad al lubricante. Esto es importante, ya que en una formulación farmacéutica es necesaria la adición de un lubricante para evitar la adhesión de material en los punzones y matriz.

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

Los materiales estudiados, presentan una tendencia alta a adherirse (ver figura 16) a los punzones, por lo que se recomienda utilizar antiadherentes en formulaciones para disminuir la fracción metal-tableta y así evitar que el material se adhiera a la matriz o la los punzones,



**Figura 16:** Punzones con material adherido

## ***CAPÍTULO VII***

# **CONCLUSIONES**

## 7.1 Conclusiones

Se evidenció la formación de la película de estearato de magnesio sobre la superficie de las partículas de los excipientes estudiados al observar en las micrografías, zonas de deposición de estearato de magnesio y cambios en la textura de la superficie.

Las tabletas elaboradas con materiales como galenIQ™720 y galenIQ™721 responden al aumento en la fuerza de compresión, al tener un efecto de incremento en la resistencia a la ruptura de las mismas.

Los galenIQ™720 y galenIQ™721 resultaron ser materiales compactables sin diferencia estadísticamente significativa entre ellos.

Los resultados obtenidos correspondientes a la prueba de friabilidad, fueron satisfactorios para ambos excipientes evaluados a las dos concentraciones diferentes de lubricante estudiadas; sólo pocas tabletas se rompieron, este efecto es notorio en las tabletas obtenidas a partir de la fuerza de compresión de 22.5KN.

Ambos excipientes evaluados presentaron un comportamiento común correspondiente al tiempo de desintegración, el cual incrementaba conforme se aplicaba mas fuerza de compresión.

galenIQ™720 presentó mayores tiempos de desintegración con respecto a galenIQ™721, parte de estos resultados se deben a la propiedades de solubilidad de estos materiales.

Finalmente, debido a las buenas propiedades de flujo que presentan ambos excipientes, se logró obtener tabletas con pesos promedios prácticamente constantes.

## ***CAPÍTULO IX***

# **REFERENCIAS**



1. Alderborn, Göran, Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Mercer Dekker, Inc., USA (1996)
2. Alpizar Ramos Ma. Del Socorro y Hernández Baltazar Efrén. Formas farmacéuticas sólidas. Facultad de Química, UNAM (2004)
3. Aulton, Michael, Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2° edición, Editorial Elsevier, España (2004)
4. Bogda, M., Tablet Compression: Machine Theory, Design, and Process Troubleshooting, Encyclopedia of pharmaceutical Technology 2 edition, Editorial Merce Dekker, Inc. Vol. 3. (2002)
5. Bolhuis, G.K., and Chowhan, Z. T., Material for Direct compression, Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Vol. 7, Merce Dekker, USA (1996)
6. Bolhuis, G. K., Lerk, C. F., Zijlstra, H.T., and De Boer, A. H., Pharm. Weekbl. 110:317 (1975).
7. Carr R., Evaluating flow properties of solids, Chemical Engineering 18,(1965).
8. Därr, Alfred, Tecnología Farmacéutica, Editorial Acribia, España (1981).

9. Gohel., M. C.: A review of Co-processed directly compressible excipients, J. Pharm. Pharmaceutic Sci., 8, (2005).
10. Lachman, Lean. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy.3<sup>a</sup> edition, Editorial Lea & Febiger, Philadelphia (1986).
11. Marshall, Keith, Compression/Compaction. ([www.fmcbiopolymer.com](http://www.fmcbiopolymer.com)).
12. Remington, Gennaro. Farmacia, Tomo I, 20<sup>a</sup> edición, Editorial Medica Panamericana, Argentina, (2003).
13. Rowe R., Sheskey P. and Owens. Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fifth edition.
14. Shangraw, R:F. Direct Compression Tablet, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol. 4, Mercel Dekker, USA, 2<sup>nd</sup> ed. (1988).
15. Vijay Kumar, Sanjeev H. Kuthari, Effect of compressional force on the crystallinity of Dc, Int. Journal Pharm. 177, (1999).
16. Vila Jato, José Luis, Tecnología Farmacéutica, Volumen II: Formas Farmacéuticas. Editorial Síntesis, 1<sup>a</sup> Reimpresión, mayo 2001.

17. BNEO-Palatinit, información del producto galenIQ™720 y galenIQ™721, disponible en:

[http://www.beneo-palatinit.com/en/Pharma\\_Excipients/galenIQ/](http://www.beneo-palatinit.com/en/Pharma_Excipients/galenIQ/)

## ***CAPÍTULO IX***

# **REFERENCIAS**

1. Alderborn, Göran, Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Mercer Dekker, Inc., USA (1996)
2. Alpizar Ramos Ma. Del Socorro y Hernández Baltazar Efrén. Formas farmacéuticas sólidas. Facultad de Química, UNAM (2004)
3. Aulton, Michael, Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2° edición, Editorial Elsevier, España (2004)
4. Bogda, M., Tablet Compression: Machine Theory, Design, and Process Troubleshooting, Encyclopedia of pharmaceutical Technology 2 edition, Editorial Mercel Dekker, Inc. Vol. 3. (2002)
5. Bolhuis, G.K., and Chowhan, Z. T., Material for Direct compression, Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Vol. 7, Mercel Dekker, USA (1996)
6. Bolhuis, G. K., Lerk, C. F., Zijlstra, H.T., and De Boer, A. H., Pharm. Weekbl. 110:317 (1975).
7. Carr R., Evaluating flow properties of solids, Chemical Engineering 18,(1965).
8. Därr, Alfred, Tecnología Farmacéutica, Editorial Acribia, España (1981).

9. Gohel., M. C.: A review of Co-processed directly compressible excipients, J. Pharm. Pharmaceutic Sci., 8, (2005).
10. Lachman, Lean. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy.3<sup>a</sup> edition, Editorial Lea & Febiger, Philadelphia (1986).
11. Marshall, Keith, Compression/Compaction. ([www.fmcbiopolymer.com](http://www.fmcbiopolymer.com)).
12. Remington, Gennaro. Farmacia, Tomo I, 20<sup>a</sup> edición, Editorial Medica Panamericana, Argentina, (2003).
13. Rowe R., Sheskey P. and Owens. Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fifth edition.
14. Shangraw, R:F. Direct Compression Tablet, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol. 4, Mercel Dekker, USA, 2<sup>nd</sup> ed. (1988).
15. Vijay Kumar, Sanjeev H. Kuthari, Effect of compressional force on the crystallinity of Dc, Int. Journal Pharm. 177, (1999).
16. Vila Jato, José Luis, Tecnología Farmacéutica, Volumen II: Formas Farmacéuticas. Editorial Síntesis, 1<sup>a</sup> Reimpresión, mayo 2001.

17. BNEO-Palatinit, información del producto galenIQ™720 y galenIQ™721, disponible en:

[http://www.beneo-palatinit.com/en/Pharma\\_Excipients/galenIQ/](http://www.beneo-palatinit.com/en/Pharma_Excipients/galenIQ/)