



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“ELABORACIÓN DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS COMO LUBRICANTES  
EN COMPRESIÓN DIRECTA”**

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q.F.B. EDDY KEI NORIEGA PELÁEZ

TUTOR:  
DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

COMITÉ TUTOR:  
DRA. MARÍA JOSEFA BERNAD BERNAD, FACULTAD DE QUÍMICA  
DR. RAFAEL VILLALOBOS GARCÍA, FES CUAUTITLÁN

MÉXICO, D.F. ENERO DE 2015



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: Dr. Andrés Navarrete Castro**

**Primer Vocal: Dra. María Josefa Bernad Bernad**

**Segundo Vocal: Dra. Luz María Melgoza Contreras**

**Tercer Vocal: Dr. Francisco Hernández Luis**

**Secretario: Dra. Ana Leticia Fernández Osorio**

## AGRADECIMIENTOS

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** por la formación recibida durante estos años.

Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología** por la beca recibida durante la realización del doctorado Ref. 195086.

Al **Dr. David Quintanar Guerrero** por sus relevantes aportes, comentarios y sugerencias durante el desarrollo de este proyecto.

A los miembros de mi comité tutor, la **Dra. María Josefa Bernad Bernad** y el **Dr. Rafael Villalobos García** por sus valiosos aportes en el mejoramiento de este proyecto.

A los **sinodales** por sus valiosas sugerencias vertidas en este documento.

## **DEDICATORIAS**

*A mis padres Gloria y Mauro por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ustedes.*

*Gracias a mis hermanos Nelly Selene y Erick Iván por el amor y apoyo moral que siempre he recibido.*

## **SITIO DE REALIZACIÓN DEL PROYECTO**

Laboratorio de Investigación y Posgrado en Tecnología Farmacéutica, FES Cuautitlán, UNAM, Av. 1° de Mayo S/N, Col. Sta. María las Torres, Cuautitlán Izcalli, C. P. 54740, Estado de México, México.

## PUBLICACIÓN Y PRESENTACIONES EN CONGRESOS DERIVADOS DEL PROYECTO DOCTORAL

### Publicación

- **Noriega-Peláez Eddy Kei, Mendoza-Muñoz Néstor, Ganem-Quintanar Adriana, Quintanar-Guerrero David.** Optimization of the emulsification and solvent displacement method for the preparation of solid lipid nanoparticles. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 37(2), 160-166, 2011.

### Presentación en Congresos

- Noriega-Peláez Eddy Kei, Ganem-Quintanar Adriana, Quintanar-Guerrero David, Mendoza-Muñoz Néstor. Uso de Nanopartículas Sólidas como lubricantes en compresión directa. Institución: FESC, UNAM. Evento: XLIII Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas Lugar: Puerto Vallarta Jalisco, México. Fecha: Octubre, 2010.
- Noriega-Peláez Eddy Kei, Ganem-Quintanar Adriana, Quintanar-Guerrero David. Aplicación de nanopartículas de Compritol® ATO 888 como lubricante en compresión directa. Institución: FESC, UNAM. Evento: XLII Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas Lugar: Cancún, Quintana Roo. Fecha: Octubre, 2009.
- Noriega-Peláez Eddy Kei, Domínguez-Delgado Clara Luisa, Gómez-Peláez Laura Marisol, Ruiz-Molina Daniel, Ganem-Quintanar Adriana, Quintanar-Guerrero David. Elaboración de nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) de ácido esteárico por el método de emulsificación-desplazamiento de solvente. Institución: FESC, UNAM. Evento: XLI Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas Lugar: Ixtapa Zihuatanejo, Guerrero. Fecha: Octubre, 2008.

- Noriega-Peláez Eddy Kei, Rodríguez-Cruz Isabel Marlene, Domínguez-Delgado Clara Luisa, Gómez-Peláez Laura Marisol, Ganem-Quintanar Adriana, Quintanar-Guerrero David. Optimización de un método basado en el desplazamiento de solvente para preparar nanopartículas lipídicas sólidas (SLN). Institución: FESC, UNAM. Evento: XL Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas Lugar: Mérida, Yucatán. Fecha: Noviembre del 2007

---

---

## ÍNDICE

<b>ÍNDICE</b> .....	i
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	iv
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	vi
<b>LISTA DE TABLAS</b> .....	viii
<b>RESUMEN</b> .....	ix
<b>ABSTRACT</b> .....	xi
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>II. MARCO DE REFERENCIA</b> .....	3
2.1. Nanopartículas .....	3
2.1.1. Definición .....	3
2.2. Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS) .....	4
2.2.1. Métodos de preparación de NLS .....	6
2.2.1.1. Homogenización a alta presión (HPH) .....	6
2.2.1.2. Microemulsión .....	6
2.2.1.3. Emulsión / Evaporación .....	7
2.2.1.4. Emulsificación / Difusión .....	7
2.3. Usos de las NLS .....	8
2.4. Comprimidos .....	9
2.4.1. Definición .....	9
2.4.2. Excipientes de la formulación .....	10
2.4.3. Vías de fabricación de comprimidos .....	11
2.4.3.1. Compresión directa .....	12
2.4.3.2. Excipientes para compresión directa .....	13
2.4.4. Evaluaciones al comprimido .....	15
2.4.4.1. Caracteres organolépticos .....	15
2.4.4.2. Caracteres geométricos .....	16
2.4.4.3. Masa .....	16
2.4.4.4. Resistencia a la ruptura .....	16
2.4.4.5. Friabilidad .....	16

---

2.4.4.6. Desintegración .....	16
2.5. Compresión.....	17
2.5.1. Etapas en el proceso de compresión.....	17
2.5.2. Enlazamientos dentro de un comprimido.....	17
2.6. Lubricación.....	21
2.6.1. Introducción al concepto de lubricación .....	21
2.6.2. Lubricantes .....	22
2.6.3. Lubricación en el proceso de tableteo .....	29
<b>III. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>34</b>
<b>IV. HIPÓTESIS.....</b>	<b>35</b>
<b>V. OBJETIVOS .....</b>	<b>36</b>
5.1. Objetivo general .....	36
5.2. Objetivos particulares.....	36
<b>VI. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL .....</b>	<b>37</b>
6.1. Materiales .....	37
6.2. Equipos .....	38
6.3. Metodología .....	39
6.3.1. Solubilidad de los lípidos en el disolvente saturado con agua .....	39
6.3.2. Preparación de las NLS .....	39
6.3.3. Análisis del tamaño de partícula .....	41
6.4. Evaluación de las variables de proceso .....	41
6.4.1. Influencia de la velocidad de agitación sobre el TPP .....	41
6.4.2. Influencia de la proporción de fases sobre el TPP .....	41
6.4.3. Influencia de la cantidad de estabilizante y lípido sobre el TPP .....	42
6.5. Microscopía electrónica de barrido .....	42
6.6. Aplicación de las NLS de Compritol® ATO 888.....	42
6.6.1. Fórmula de compresión directa .....	43
<b>VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>45</b>
7.1. Solubilidad de los lípidos.....	45
7.1.1. Mecanismo de formación de NLS .....	46
7.2. Influencia de la velocidad de agitación.....	47

---

7.3. Proporción de fases .....	49
7.4. Cantidad de surfactante y lípido.....	51
7.5. Microscopia electrónica de barrido.....	59
7.6. Caracterización de las NP's de Compritol® ATO 888 .....	60
7.7. Aplicación de NLS de Compritol® ATO 888 en el proceso de compresión directa .....	62
7.7.1. Efecto de NLS sobre la fuerza de eyección .....	62
7.8. Factores que influyen en la fuerza de eyección mediante el diseño factorial $2^k$ , en donde $k = 4$ .....	69
7.9. Variables involucradas sobre la fuerza de eyección .....	73
<b>VIII. CONCLUSIONES</b> .....	<b>78</b>
<b>IX. PERSPECTIVAS</b> .....	<b>79</b>
<b>X. REFERENCIAS</b> .....	<b>80</b>
<b>XI. ANEXOS</b> .....	<b>86</b>

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
%	Por ciento
° C	Grados centígrados
µm	Micrómetro
Anova	Análisis de Varianza
F.C	Fuerza de Compresión
F.E	Fuerza de Eyección
h	Horas
HPH	Homogenización a alta presión
I.P.	Índice de Polidispersidad
KN	KiloNewton
KV	Kilovoltio
mg	Miligramos
min	Minutos
ml	Mililitros
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de mercurio
MP	Materia Prima
MPa	Megapascal
mV	Milivoltios
N	Newton
NC	Nanocápsulas
NE	Nanoesferas
NLS	Nanopartículas lipídicas sólidas
nm	Nanómetros

---

NP	Nanopartículas
o/w	Aceite/agua
p/v	Peso/volumen
P-407	Poloxámero 407
PVAL	Alcohol polivinílico
R.R	Resistencia a la ruptura
r.p.m.	Revoluciones por minuto
S.D	Desviación estándar
S/L	Sin lubricante
T	Tenacidad
TPP	Tamaño de partícula promedio
Y	Módulo de Young

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Representación esquemática de las nanopartículas.	3
<b>Figura 2.</b> Proceso de compresión directa.	12
<b>Figura 3.</b> Etapas del proceso de compresión.	20
<b>Figura 4.</b> Representación de la fricción.	24
<b>Figura 5.</b> Representación de la fricción estática.	25
<b>Figura 6.</b> Representación de la fricción dinámica.	25
<b>Figura 7.</b> Representación del coeficiente de fricción.	26
<b>Figura 8.</b> Representación de los mecanismos de lubricación por líquido y por efecto barrera.	28
<b>Figura 9.</b> Representación de la metodología para preparar NLS por el método de emulsificación-desplazamiento de disolvente.	40
<b>Figura 10.</b> Representación esquemática del equipo Instron® 4411.	44
<b>Figura 11.</b> Efecto de la velocidad de agitación sobre el TPP, para los cuatro lípidos modelo usando un agitador de velocidad variable y un Ultra turrax® T25. Compritol® ATO 888/P-127 (◆); Gelucire 44/14/P-127 (■); Ácido Esteárico/PVA (▲) y Geleol®/P-127 (●).	47
<b>Figura 12.</b> Efecto de la proporción de fases sobre el TPP. Geleol®/P-127 (■); Compritol® ATO 888/P-127 (■); Gelucire 44/14/P-127 (■) y Ácido Esteárico/ PVA (■).	49
<b>Figura 13.</b> Efecto de porcentaje de surfactante (P-127) y cantidad de lípido sobre el TPP para Compritol® ATO 888. Compritol® ATO 888/1000 mg (◆); Compritol® ATO 888/800 mg (■); Compritol® ATO 888/600 mg (▲); Compritol® ATO 888/400 mg (×) y Compritol® ATO 888/200 mg (●).	52
<b>Figura 14.</b> Efecto de porcentaje de surfactante (P-127) y cantidad de lípido sobre el TPP para Gelucire® 44/14. Gelucire® 44/14/1000 mg (◆); Gelucire® 44/14/800 mg (■); Gelucire® 44/14/600 mg (▲); Gelucire® 44/14/400 mg (×) y Gelucire® 44/14/200 mg (●).	54
<b>Figura 15.</b> Efecto de porcentaje de surfactante (P-127) y cantidad de lípido sobre el TPP para Geleol®. Geleol®/1000 mg (◆); Geleol®/800 mg (■); Geleol®/600 mg (▲); Geleol®/400 mg (×) y Geleol®/200 mg (●).	55

<b>Figura 16.</b> Efecto de porcentaje de surfactante (PVAL) y cantidad de lípido sobre el TPP para Ácido Esteárico. Ácido Esteárico/1000 mg (◆); Ácido Esteárico/800 mg (■); Ácido Esteárico/600 mg (▲); Ácido Esteárico/400 mg (✕) y Ácido Esteárico/200 mg (●).	57
<b>Figura 17.</b> Micrografía de microscopía electrónica de barrido de Compritol® ATO 888 (10,000 x).	59
<b>Figura 18.</b> Micrografía microscopía electrónica de barrido de Avicel® PH 200 (10,000 x).	60
<b>Figura 19.</b> Distribución del tamaño de partícula de NP's de Compritol® ATO 888, determinado por el método de dispersión de luz.	61
<b>Figura 20.</b> Tamaño de partícula de Compritol® ATO 888 materia prima, determinado por el método de dispersión de luz.	62
<b>Figura 21.</b> Porcentaje de reducción de la fuerza de fricción en función al tipo y al porcentaje de lubricante (sin lubricante, con lubricante al 0.5 % y 3.5 % p/p usando materia prima y nanopartículas, a una fuerza de compresión de 2 KN y un tiempo de mezclado de 5 y 10 min).	64
<b>Figura 22.</b> Porcentaje de reducción de la fuerza de fricción en función al tipo y al porcentaje de lubricante (sin lubricante, con lubricante al 0.5 % y 3.5 % p/p usando materia prima y nanopartículas, a una fuerza de compresión de 3.5 KN y un tiempo de mezclado de 5 y 10 min).	65
<b>Figura 23.</b> Gráfica de residuos para la fuerza de eyección.	70
<b>Figura 24.</b> Análisis de Pareto del efecto de los factores principales que influyen de la fuerza de eyección.	71
<b>Figura 25.</b> Gráfica de cajas para materia prima y nanopartículas con 0.5 % p/p de lubricante.	72
<b>Figura 26.</b> Gráfica de cajas para materia prima y nanopartículas con 3.5 % p/p de lubricante.	73
<b>Figura 27.</b> Gráfica de cajas de las variables involucradas sobre la fuerza de eyección.	74
<b>Figura 28.</b> Gráfica de comparación de medias sobre la fuerza de eyección.	75
<b>Figura 29.</b> Gráfica de interacción para la fuerza de eyección.	76

---

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Excipientes empleados en la compresión directa.	14
<b>Tabla 2.</b> Tipos de lubricantes usados en la compresión directa.	31
<b>Tabla 3.</b> Formulación para la elaboración de comprimidos placebo.	43
<b>Tabla 4.</b> Solubilidad cualitativa de los cuatro lípidos modelo (400 mg) en metil etil cetona saturada con agua (20 ml).	45
<b>Tabla 5.</b> Resultados del TPP de los 4 lípidos modelo, usando 400 mg de lípido con 5 % p/v de estabilizante a diferentes r.p.m.	48
<b>Tabla 6.</b> Resultados de la influencia de la proporción de fases sobre el TPP usando cuatro lípidos modelo.	50
<b>Tabla 7.</b> Resultados del TPP para Compritol® ATO 888 usando diferente % de surfactante y cantidad de lípido.	53
<b>Tabla 8.</b> Resultados del TPP para Gelucire® 44/14 usando diferente % de surfactante y cantidad de lípido.	54
<b>Tabla 9.</b> Resultados del TPP para Geleol® usando diferente % de surfactante y cantidad de lípido.	56
<b>Tabla 10.</b> Resultados del TPP para Ácido Esteárico usando diferente % de surfactante y cantidad de lípido.	57
<b>Tabla 11.</b> Tamaño de partícula promedio, índice de polidispersión y potencial zeta para NLS de Compritol® ATO 888.	60
<b>Tabla 12.</b> Datos experimentales de la fuerza de eyección obtenida a una fuerza de compresión de 2 KN, usando un equipo Instron® (4411) a una velocidad de 5 mm/min.	63
<b>Tabla 13.</b> Datos experimentales de la fuerza de eyección obtenida a una Fuerza de Compresión de 3.5 KN, usando un equipo Instron® (4411) a una velocidad de 5 mm/min.	64
<b>Tabla 14.</b> Datos promedio de peso y resistencia a la ruptura para comprimidos fabricados por compresión directa a una fuerza de compresión de 2 KN y 3.5 KN.	68

## RESUMEN

El presente trabajo describe la elaboración de nanopartículas lipídicas sólidas para su posterior evaluación como lubricantes en compresión directa. La metodología para la preparación de los sistemas nanoparticulados se basó en la optimización del método de emulsificación - desplazamiento de solvente, para preparar nanopartículas lipídicas sólidas usando cuatro lípidos: Compritol® ATO 888, Geleol®, Gelucire® 44/14 y Ácido Esteárico con la finalidad de incrementar el rendimiento del proceso expresado como la cantidad de lípido convertido en dispersión submicrónica.

Los resultados obtenidos para la velocidad de agitación muestran que el tamaño de partícula guardan una relación inversamente proporcional, es decir entre mayor sea la agitación empleada menor será el tamaño de partícula observándose un efecto significativo entre 500-2200 r.p.m y un comportamiento bifásico. El menor tamaño de partícula se obtuvo para Compritol® ATO 888 (113.33 nm), Gelucire® 44/14 (70.53 nm), Geleol® (210.03 nm), y Ácido Esteárico (527.33 nm), usando una homogenización a 16000 r.p.m. Cuando se incrementa la velocidad de agitación a 24000 r.p.m, ya no hay una reducción importante en el tamaño de partícula.

Con respecto a la influencia de la proporción de fases se encontró que la proporción óptima para los cuatro lípidos modelo utilizados fue la de 1:2 (oleosa/acuosa). Por otra parte, se evaluó la cantidad de surfactante y lípido que puede ser transformado en nanopartículas. Los resultados de esta evaluación demuestran que se obtuvieron tamaños de partícula por debajo de 500 nm utilizando una concentración del 10 % de estabilizante y 200 mg de lípido.

La siguiente fase del proyecto consistió en el estudio de la aplicación de las nanopartículas lipídicas sólidas de Compritol® ATO 888 como lubricantes en una formulación típica de compresión directa. El principal propósito fue determinar si es posible disminuir la concentración del lípido conservando las propiedades lubricantes o

aumentar el proceso de lubricación mediante la aplicación de estas nanopartículas sólidas lipídicas.

Se realizó el diseño factorial  $2^k$  con el objetivo de medir cómo influyen los factores en un proceso, se tomaron en cuenta las siguientes condiciones: el tamaño de partícula, tiempo de mezclado (5 y 10 min), tipo de lubricante (materia prima o nanopartículas sólidas lipídicas), concentración de lubricante (0.5 y 3.5 % p/p) y fuerza de compresión (2 KN y 3.5 KN), lo que nos da un total de 80 experimentos.

Los resultados de esta investigación demuestran que las nanopartículas lipídicas sólidas de Compritol® ATO 888 reducen la fricción en un 48 % a 2 KN y un 65 % a 3.5 KN, por tal motivo son aptas para eficientar el proceso de lubricación logrando conservar las propiedades lubricantes del sistema y por ende disminuir las cantidades de lubricante usado.

## **ABSTRACT**

This document describes the development of solid lipid nanoparticles for further evaluation as lubricants in direct compression. The methodology for the preparation of solid lipid nanoparticles was based on the optimization of the emulsification and solvent displacement method, four lipids were used: Compritol® 888 ATO, Geleol®, Gelucire® 44/14 and stearic acid in order to increase the process yield, expressed as the amount of lipid processed to submicron dispersion.

The results show that stirring rate and particle size have an inversely proportional relationship, with a high stirring rate a smaller particle size will be obtained, and a significant effect between 500 and 2200 rpm with a biphasic behavior. The smaller particle size was obtained for Compritol® 888 ATO (113.33 nm), Gelucire® 44/14 (70.53 nm), Geleol® (210.03 nm), and stearic acid (527.33 nm), using homogenization at 16,000 rpm. When the stirring rate is increased to 24,000 rpm, there is no important reduction in particle size, that is, particle size remains constant.

With regard to the influence of the proportion of phase was found that the optimal proportion for the four model lipids used was 1: 2 (oily / aqueous). Moreover, the amount of stabilizer and lipid that can be transformed into nanoparticles. The results of this evaluation show that particle sizes under 500 nm were obtained at 10% stabilizer concentration and 200 mg of lipid.

The next phase of the project consisted in the study of the application of solid lipid nanoparticles of Compritol® 888 ATO as lubricants in a typical direct compression formulation. The main purpose was to determine whether it's possible to decrease the lipid concentration or enhance the lubricating properties by applying these solid lipid nanoparticles.

2<sup>k</sup> factorial design was conducted to measure how influencing factors in a process, the following conditions were considered: the particle size, mixing time (5 and 10 minutes),

type of lubricant (raw or solid lipid nanoparticles), lubricant concentration (0.5 and 3.5% w/w) and compression force (2 KN and 3.5 KN), which gives us a total of 80 experiments.

The results of this research show that solid lipid nanoparticles Compritol® 888 ATO reduced friction by 48% to 2 KN and 65% to 3.5 KN, for this reason they are suitable to preserve the lubricating properties system and therefore decrease the amount of lubricant used.

## I. INTRODUCCIÓN

La nanotecnología puede ser definida como la ciencia e ingeniería involucrada en el diseño, síntesis, caracterización y aplicación de materiales y dispositivos más pequeños cuya organización funcional en al menos una dimensión está en escala nanométrica. (Sahoo *et. al.*, 2007).

La nanotecnología actúa como base para diversas soluciones tecnológicas de una serie de problemas industriales o como un nexo para la convergencia de otras tecnologías como la biotecnología, ciencias de la computación, ciencias físicas, las tecnologías de la comunicación, las ciencias cognitivas, la psicología social y otras ciencias sociales (Mangematin y Walsh, 2012).

Los objetivos principales en el diseño de nanopartículas en un sistema de liberación modificada son controlar el tamaño de partícula, determinar las propiedades superficiales y de liberación de agentes farmacológicamente activos a fin de lograr la acción del fármaco en el sitio específico (Mohanraj y Chen, 2006)

En el área farmacéutica Schmidt y Bodmeier (1999) usaron nanopartículas poliméricas para liberación oral de fármaco dentro de formas farmacéuticas sólidas como gránulos, tabletas, pellets con la finalidad de examinar la compatibilidad de las nanopartículas con los excipientes comúnmente usados en el tableteado y la redispersabilidad de las mismas después del contacto con el medio acuoso, sin embargo, no existen hasta la fecha trabajos reportados aplicando nanopartículas lipídicas sólidas en compresión directa.

En un estudio previo dentro de nuestro grupo de investigación Tamayo-Esquivel *et. al.*, (2005) propusieron un nuevo método para preparar nanoesferas lipídicas, en donde el método de emulsificación – difusión usado tradicionalmente para preparar nanopartículas poliméricas fue adaptado para elaborar nanopartículas lipídicas usando cuatro lípidos modelo. Sin embargo, una de las principales críticas a esta investigación es que se tiene una baja concentración de sólidos en la dispersión.

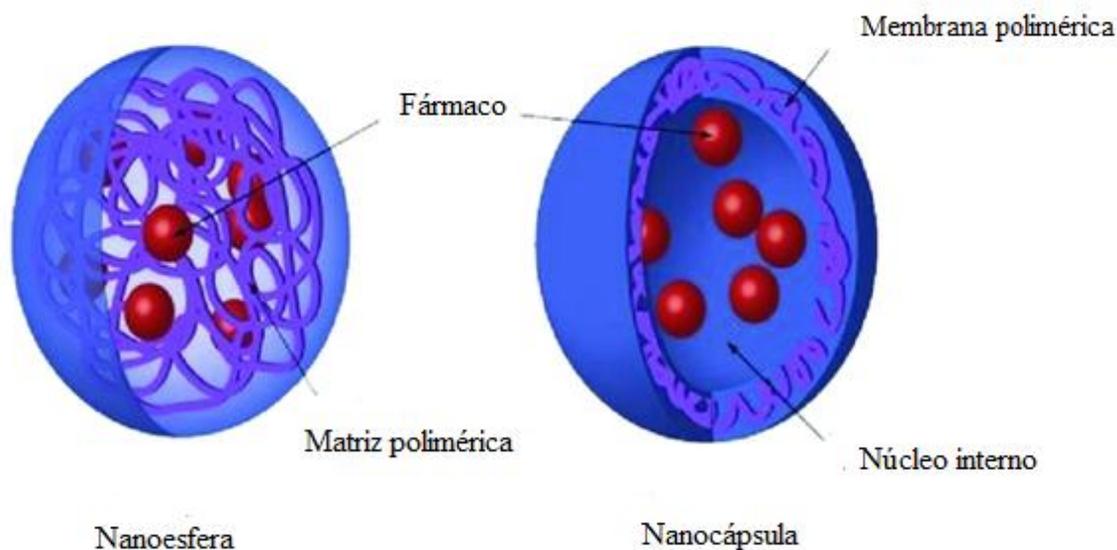
En este trabajo se propuso por un lado aumentar la eficiencia del proceso y el rendimiento obtenido de NLS de Compritol® ATO 888, Geleol®, Gelucire® 44/14 y Ácido Esteárico, usando el método de emulsificación desplazamiento de disolvente. Por otro lado, en base a que no hay trabajos realizados sobre la aplicación de NLS como lubricantes en compresión directa, se probaron y evaluaron las NLS de Compritol® ATO 888 como lubricantes dentro del proceso de compresión comparándolos contra los materiales comerciales tradicionales, con el fin de disminuir la concentración del lípido conservando las propiedades lubricantes o eficientar el proceso de lubricación mediante la aplicación de estas NLS sin afectar la biodisponibilidad de los fármacos.

## II. MARCO DE REFERENCIA

### 2.1. Nanopartículas

#### 2.1.1. Definición

Las nanopartículas (NP) pueden definirse como partículas sólidas coloidales, las cuales contienen una sustancia activa y son producidas por medios mecánicos o químicos, obteniéndose un tamaño de partícula la cual oscila entre 100 y 1000 nm. De manera general se clasifican en nanoesferas y nanocápsulas (*Figura 1*). Las nanoesferas (NE) se caracterizan porque están formadas por una densa matriz polimérica donde el principio activo puede ser dispersado y/o adsorbido en la superficie de la partícula. Las nanocápsulas (NC) están compuestas por un centro oleoso cubierto por una membrana polimérica, en donde el o los principios activos pueden ser adsorbidos en la superficie, estar disueltos en un aceite en el centro de la nanocápsula o bien, en el mismo aceite puede ser la sustancia terapéutica.



**Figura 1.** Representación esquemática de las nanopartículas.

Las NP se preparan generalmente por polimerización de monómeros dispersos o por dispersión de polímeros preformados. La preparación de NP a partir de la polimerización de monómeros presenta diversos inconvenientes pues los productos de reacción pueden ser no compatibles entre sí o con el activo o incluso provocan irritación, además de dejar residuos más o menos tóxicos tales como monómeros, oligómeros, catalizadores e iniciadores. Además son probables las reacciones cruzadas con el activo o la degradación de los componentes cuando se recurre a la radiación para inducir la polimerización (Quintanar-Guerrero *et.al.*, 1996).

La mayoría de las técnicas que involucran la dispersión de polímeros preformados requieren del uso de disolventes ligeramente tóxicos, estos disolventes son generalmente acetona para el método de precipitación, y disolventes clorados para el método de emulsificación-evaporación.

Además las NP tienen que ser extensivamente purificadas para proveer formulaciones libres de disolvente, dada la relativa toxicidad de la mayoría de los disolventes utilizados (Leroux *et. al*, 1996). La desventaja de este tipo de acarreadores coloidales es la alta toxicidad que presentan las matrices para el organismo humano.

## **2.2. Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS)**

Al inicio de los 90's, surgen las NP's lipídicas sólidas (NLS) como una nueva alternativa a los sistemas acarreadores de fármacos poliméricos, a diferencia de los anteriores se forman a partir de lípidos (Schubert y Müller-Goymann, 2005). Estos lípidos presentan una baja toxicidad y alta biocompatibilidad, además de que han sido reportados como sistemas estables, con una buena capacidad de carga de fármacos lipofílicos e hidrofílicos. Estos sistemas han sido propuestos como sistemas con un alto potencial para la vectorización ("*drug targeting*") y liberación sostenida de fármacos (Hu *et. al*, 2005). En la preparación de estos sistemas se han usado mezclas complejas de glicéridos como las grasas sólidas, que poseen una buena capacidad de carga

(Westesen *et. al.*, 1997). Sumado a esto, la presencia de mono y di-glicéridos favorece la solubilización de la sustancia activa (Müller *et. al.*, 2000).

El objetivo de producir NLS radica en la combinación de las ventajas de otros acarreadores coloidales entre las cuales se incluyen (Mehenert y Mäder, 2001):

- a) Posibilidad de una liberación controlada y llegar al sitio receptor.
- b) Incrementar la estabilidad del fármaco.
- c) Una alta carga útil de fármaco.
- d) Incorporación de fármacos lipofílicos.
- e) No hay biotoxicidad del acarreador.
- f) Evitar el uso de solventes orgánicos tóxicos.
- g) No existen problemas con el escalamiento de producción y esterilización.

Por su tamaño pequeño, las NLS pueden ser inyectadas intravenosamente y usadas como vectores de fármacos para un órgano en particular, y en general son eliminadas por el riñón y el bazo.

Al ser de talla menor a 1  $\mu\text{m}$  este tipo de formulaciones pueden ser usadas para distribución sistémica en el cuerpo con un mínimo de riesgo de coagular la sangre y agregación que puede conducir a un trombo. (Trotta, 2003).

## **2.2.1. Métodos de preparación de NLS**

Existen diversos métodos para la preparación de las nanopartículas, algunos son los siguientes:

### **2.2.1.1. Homogenización a alta presión (HPH)**

La HPH es un método adecuado para la preparación de NLS y puede ser llevado a cabo por elevación de la temperatura (HPH, técnica en caliente) o por (HPC técnica en frío). El tamaño de la partícula es disminuido por efectos de cavitación y turbulencia.

Para la técnica de HPH el lípido y el fármaco, son fundidos (aproximadamente 5 °C arriba de su punto de fusión del lípido) y en combinación con una solución acuosa de un surfactante, teniendo la misma temperatura. En esta etapa es formada una pre-emulsión por un mezclado mecánico convencional. Esta pre-emulsión es procesada a una temperatura controlada en un homogenizador de alta presión, generalmente un máximo de 3 ciclos a 500 bar son suficientes. La nanoemulsión obtenida recristaliza al enfriar formando las NLS (Wissing *et. al*, 2004).

La técnica HPC es adecuada para el procesamiento de fármacos lábiles a la temperatura. El lípido y el fármaco son fundidos juntos y entonces la mezcla es rápidamente enfriada bajo la aplicación de nitrógeno líquido formándose agregados lipídicos. Esta pre-suspensión es homogenizada a temperatura ambiente formando las nanopartículas lipídicas sólidas. El proceso de homogenización es generalmente llevado a cabo aplicando 5 ciclos a 500 bar.

### **2.2.1.2. Microemulsión**

En esta técnica primero se formula y prepara una microemulsión en caliente, conteniendo generalmente el 10 % de lípido sólido fundido, 15 % de surfactante y por arriba del 10 %

de cosurfactante. Esta microemulsión caliente es dispersada bajo agitación en exceso de agua fría (proporción aproximada de 1:50) usando una jeringa con termostato. El exceso de agua es removida posteriormente mediante ultra-filtración o por liofilización (Hou *et. al.*, 2003).

Se ha estudiado que diversos factores experimentales tales como la composición de la microemulsión, el mecanismo de dispersión, la temperatura y la liofilización afectan el tamaño y estructura de las NLS obtenidas. Una operación crítica es la remoción del exceso del agua de la dispersión ya que es una tarea difícil y de larga duración. Otra desventaja es el uso de altas concentraciones de surfactantes y cosurfactantes (por ejemplo butanol), lo que limita su aplicación farmacéutica.

#### **2.2.1.3. Emulsión / Evaporación**

En esta técnica el lípido es disuelto en un solvente orgánico inmisible al agua, el cual es emulsificado en una solución acuosa con estabilizantes (Quintanar-Guerrero *et. al.*, 1998). Esta emulsión es expuesta a una fuente de alta energía como dispositivos ultrasónicos, homogenizadores, molinos coloidales o microfluidizadores, para reducir la talla del glóbulo. Posteriormente, el solvente orgánico es removido por calor, vacío o ambos, resultando en la formación de una dispersión de nanoesferas. La etapa de homogenización es el factor determinante para obtener partículas submicrónicas.

#### **2.2.1.4. Emulsificación / Difusión**

Involucra el uso de disolventes parcialmente miscibles con agua, los cuales son previamente saturados en agua con el objeto de asegurar el equilibrio termodinámico de ambos líquidos. El lípido es disuelto en el disolvente (saturado previamente con agua) y esta fase orgánica se emulsifica bajo fuerte agitación, en una solución acuosa que contiene el estabilizante. La subsecuente adición de agua al sistema causa que el disolvente difunda hacia la fase externa, resultando en la formación de nanopartículas.

Dependiendo del punto de ebullición del solvente, este puede ser eliminado por destilación o filtración tangencial.

### **2.3. Usos de las NLS**

Los componentes de las NLS son principalmente lípidos con bajos puntos de fusión. Las NLS han sido evaluadas por varias rutas de administración: parenteral, dermatológica, transdérmica, oral, duodenal y ocular (Gasco, 2007).

Para administración parenteral, se usan los glicéridos los cuales están compuestos por ácidos grasos y cuyo uso es común en nutrición.

Para liberación oral y dérmica, los excipientes (surfactantes) han sido aceptados por las autoridades regulatorias en formas de dosificación tradicionales, como son cremas, comprimidos, pellets y cápsulas e inclusive por vía parenteral (p. ej. Tween 80, Poloxámero 188, Span 85, etc).

Se ha propuesto que las NLS placebo administradas intravenosamente pueden atravesar la barrera hematoencefálica. La administración por la ruta duodenal de NLS cargadas con fármaco muestran mejores parámetros farmacocinéticos que las soluciones intravenosas en su forma comercial (Cavalli, *et. al.*, 2003).

La administración ocular tópica de dispersiones de NLS mejora el paso del fármaco dentro del humor acuoso (Manjunath, *et. al.*, 2005).

Considerando que los productos cosméticos liposomales fueron la llave para las subsecuentes formulaciones farmacéuticas la situación se ve muy prometedora para las nanopartículas lipídicas (Wissing y Müller, 2002). La piel ha sido el blanco de muchas aplicaciones de NLS, se han reportado numerosos depósitos cosméticos, dermatológicos y estudios transdermales (Müller, *et. al.*, 2002).

La calidad de los estándares difieren entre los productos cosméticos y los farmacéuticos, uno de los aspectos más importantes para la industria es la posibilidad de escalamiento.

Algunos de los requerimientos más importantes para la utilización de NLS son (Wissing y Müller, 2003):

1. Aceptación regulatoria de los excipientes.
2. Viabilidad de escalamiento.
3. Suficiente capacidad de carga para lograr niveles terapéuticos.
4. Mejoras del rendimiento terapéutico en comparación con las formas tradicionales.

Algunas de características que los hacen portadores prometedores a las NLS para aplicaciones cosméticas y farmacéuticas son:

1. La protección de los compuestos lábiles contra la degradación química.
2. Liberación controlada.
3. Las NLS actúan como oclusivos, es decir, que se puede utilizar en el fin de aumentar el contenido de agua de la piel.
4. Las NLS muestran un potencial de bloqueo de UV, es decir, actúan como filtros solares físicos por sí mismos y pueden, al ser combinados con filtros solares químicos, lograr una mejor fotoprotección.

## **2.4. Comprimidos**

### **2.4.1. Definición**

Los comprimidos son la forma farmacéutica más utilizada por las ventajas que representan su administración y transportación (Lieberman y Lachman, 1989). Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, que contienen sustancias medicinales o principios activos con alguna actividad farmacológica con o sin excipientes cuyo método de fabricación es por compresión (Armstrong, 2007).

Este tipo de formas farmacéuticas presentan las siguientes ventajas e inconvenientes:

**a) Ventajas**

- i. Fácil administración.
- ii. Dosis precisa.
- iii. Proporciona mayor estabilidad que las formas farmacéuticas líquidas o semisólidas.
- iv. Fácil transporte.
- v. Posibilidad de enmascarar propiedades organolépticas desagradables.

**b) Desventajas**

- i. No se puede administrar a pacientes inconscientes.
- ii. No recomendable para pacientes con vómito.
- iii. No recomendable cuando se requiera un efecto terapéutico inmediato.

#### **2.4.2. Excipientes de la formulación**

De manera general, los materiales que integran una formulación de comprimidos se pueden agrupar en dos categorías (Aulton, 2004):

1. Fármaco(s) o Principio(s) Activo(s).
2. Excipientes:
  - a. Aglutinantes.
  - b. Diluentes.
  - c. Lubricantes.
  - d. Deslizantes.
  - e. Antiadherentes.
  - f. Desintegrantes.

“El fármaco es toda sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones

biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento (NOM-073-SSAI-1993.)”.

Los excipientes farmacéuticos son sustancias diferentes del principio activo o pro-fármaco que han sido apropiadamente evaluadas en cuanto a su seguridad y que se incluyen en un sistema de liberación para:

- Ayudar al procesamiento del sistema durante la manufactura.
- Proteger, soportar e incrementar la estabilidad, o la aceptabilidad por parte del paciente.
- Ayudar a la identificación del producto.
- Incrementar cualquier otro atributo de la seguridad y efectividad total del producto durante su almacenamiento o uso.

#### **2.4.3. Vías de fabricación de comprimidos**

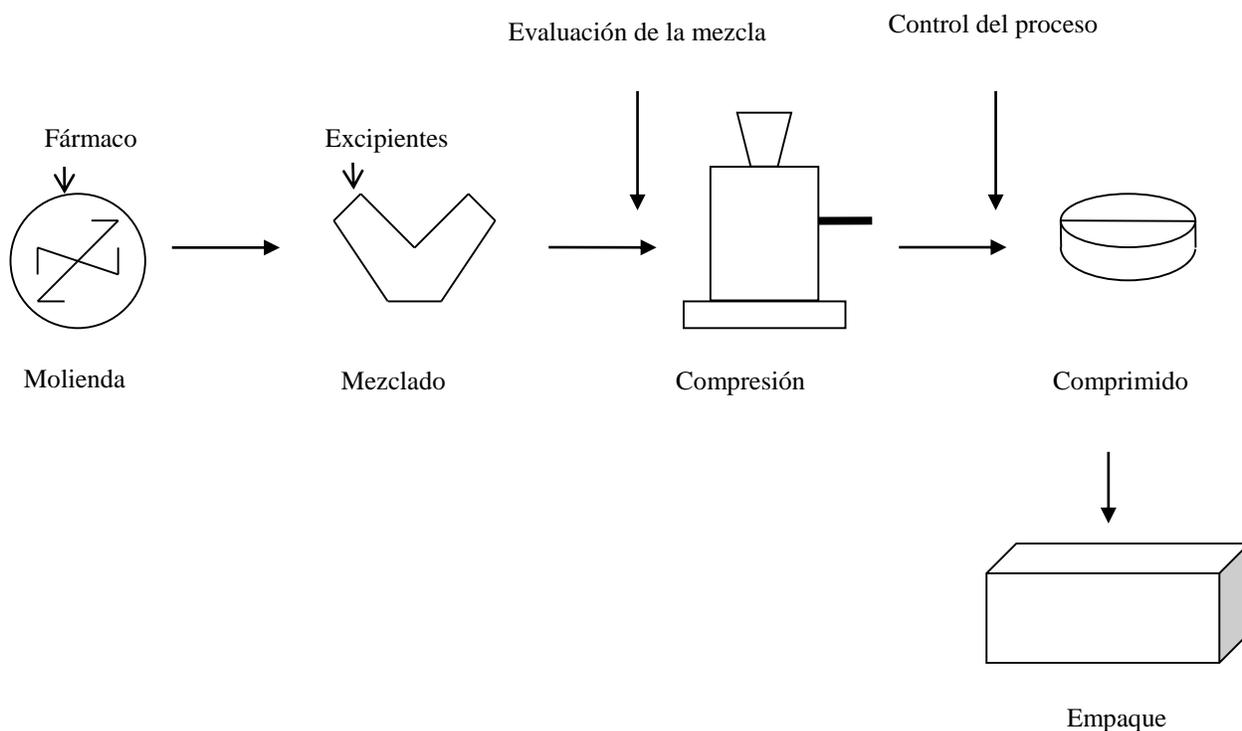
Los comprimidos se realizan por métodos que consisten en ejercer una fuerza sobre un área expuesta de una determinada cantidad de sólidos contenidos en una cavidad. Las propiedades de un comprimido se ven afectadas por la formulación y el método de manufactura, estas deben poseer buenas propiedades de flujo para facilitar el llenado de la matriz, compresibilidad para formar un buen compacto y buenas propiedades lubricantes para facilitar la expulsión del comprimido (Augsburger, 2007) Existen 3 procesos principales para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas orales:

- a) Granulación por vía húmeda.
- b) Granulación por vía seca.
- c) Compresión directa.

Considerando que la compresión directa es la técnica de elección más usada y que para este proyecto los comprimidos se fabricaron por compresión directa, solo se describirá este proceso.

### 2.4.3.1. Compresión directa

Los comprimidos se obtienen como su nombre lo indica por compresión directa de los activos premezclados con los excipientes disponibles, los cuales deben poseer buenas propiedades de flujo y de compactabilidad (*Figura 2*). Estas mezclas incluyen todos los demás ingredientes de la formulación (desintegrantes, lubricantes, diluyentes, deslizantes) y no requiere de un tratamiento anterior al tabletear (Murakami, 2000).



**Figura 2.** Proceso de compresión directa.

#### 2.4.3.2. Excipientes para compresión directa

Los excipientes de compresión directa son sustancias inertes capaces de compactarse sin dificultad cuando se les adicionan y mezclan cantidades importantes de fármaco. La máxima proporción de material no comprensible, habitualmente constituido por el o los principios activos, que puede incorporar el excipiente para formar el comprimido se conoce como “capacidad de compresión”. Este tipo de excipientes deben ser capaces de promover una buena disgregación y tener unas adecuadas propiedades organolépticas (Ansel, 1981).

Los excipientes deben presentar características adecuadas en cuanto a:

**Tamaño de las partículas.** Determina la fluidez y capacidad de compresión del excipiente. Además, el tamaño debe ser tal que minimice la segregación en la operación de mezclado de excipientes con el fármaco.

**Forma de las partículas.** La forma esférica es la que proporciona las mejores propiedades de flujo. Esta forma se consigue obteniendo los excipientes por desecación en lecho fluido o por atomización.

**Estado cristalino y de hidratación.** Las diferentes formas polimorfas o de hidratación en las que pueden encontrarse algunos excipientes dan lugar a comportamientos diferentes en la compresión.

**Desecación.** Los excipientes deben estar desecados y presentar una escasa humedad residual.

**Densidad.** Se aconseja utilizar excipientes de alta densidad, puesto que si el excipiente es ligero y esponjoso, su flujo será inadecuado y el peso del producto incorporado en la matriz resultará bajo, y en consecuencia, se obtendrán comprimidos finos y sin uniformidad de peso.

En la *Tabla 1* se presentan algunos ejemplos de excipientes de compresión directa y sus características más relevantes (Calvin Sun, 2008).

**Tabla 1.** Excipientes empleados en la compresión directa.

<b>Excipiente</b>	<b>Nombre comercial</b>	<b>Características</b>
<b>Fosfato de Calcio, dibásico</b>	Emcompress <sup>®</sup> , Di-tab <sup>®</sup>	Buenas propiedades de flujo, alta densidad, insoluble en agua.
<b>Fosfato de Calcio, tribásico</b>	Tri-tab <sup>®</sup>	Insoluble en agua.
<b>Sulfato de Calcio</b>	Compactrol <sup>®</sup>	Insoluble en agua.
<b>Celulosa Microcristalina</b>	Avicel <sup>®</sup> , Emcocel <sup>®</sup> , Vivacel <sup>®</sup>	Alta compresibilidad, buena densidad de bulto, actúa como desintegrante.
<b>Celulosa micronizada</b>	Elcema <sup>®</sup>	Buenas propiedades de flujo
<b>Dextratos</b>	Emdex <sup>®</sup>	-----
<b>Lactitol</b>	Finlac <sup>®</sup> DC	-----
<b>Alfa Lactosa anhidra</b>	Pharmatose DCL30 <sup>®</sup>	-----
<b>Beta Lactosa anhidra</b>	Pharmatose DCL21 <sup>®</sup>	-----
<b>Lactosa Spray dried</b>	Fast-Flow <sup>®</sup> , Zeparox <sup>®</sup> , Pharmatose DCL11 <sup>®</sup>	Buenas propiedades de flujo, soluble en agua.
<b>Coprocesado lactosa-celulosa</b>	Cellactose <sup>®</sup>	-----
<b>Maltodextrinas</b>	LycaTab <sup>®</sup> , Maltrin <sup>®</sup>	Muy soluble en agua, ligero efecto lubricante

<b>Manitol</b>	Pearlitol®	Soluble en agua, calor de solución negativo.
<b>Sorbitol</b>	Neosorb®	-----
<b>Almidón, almidón pregelatinizado</b>	Starch 1500®, Starx 1500®	Desintegrante
<b>Coprecipitado de sacarosa-maltodextrina</b>	Des-Tab®, Dipac®, Nu-Tab®	Buenas propiedades de flujo, sensible a la humedad.
<b>Xylitol</b>	Xylitab®	Soluble en agua, calor de solución negativo.

#### 2.4.4. Evaluaciones al comprimido

Una vez que se obtienen los comprimidos, las variaciones entre ellos dentro de un mismo lote, se reducen al mínimo, introduciendo controles apropiados durante el proceso y observando las prácticas de buena fabricación (GMP).

La producción a gran escala de un comprimido satisfactorio exige una evaluación continua de las materias primas, instalaciones, personal, procesos y equipos, envasado y controles, durante y después de la preparación, con objeto de garantizar la calidad del producto final.

Los controles, que habitualmente se realizan sobre muestras tomadas al azar de lotes de comprimidos terminados, son múltiples y de diferente naturaleza, incluyendo características físicas, químicas e indicadores de las propiedades biofarmacéuticas.

##### 2.4.4.1. Caracteres organolépticos

Consiste en evaluar la apariencia visual, color, olor, sabor y textura de los comprimidos.

#### **2.4.4.2. Caracteres geométricos**

Estas evaluaciones son de rutina, se realizan con la ayuda de un vernier, para determinar el diámetro y el espesor.

#### **2.4.4.3. Masa**

La cantidad colocada en la matriz determinará la masa del comprimido resultante. Esta medición es necesaria porque la formulación de los comprimidos debe proporcionar la dosis asignada. También es un parámetro para llevar a cabo el control durante la producción, y evitar desviaciones que puedan provocar costos innecesarios.

#### **2.4.4.4. Resistencia a la ruptura**

La dureza es definida como la resistencia de un espécimen contra la penetración dentro de su superficie. Según sea su valor podrá o no resistir las manipulaciones de envasado, transporte, etc. La resistencia a la ruptura es la fuerza de tensión que se aplica diametralmente al comprimido hasta fracturarlo. Tiene cierta relación con la presión de compactación (Alfred, 1983).

#### **2.4.4.5. Friabilidad**

Es la capacidad que tienen los comprimidos a resistir las fuerzas tangenciales con escasa pérdida de masa. Es la medida de la resistencia de los comprimidos a la abrasión. La prueba se realiza solo una vez, expresándose la pérdida de masa en %, considerándose satisfactoria si es igual o inferior al 1 %.

#### **2.4.4.6. Desintegración**

La desintegración del comprimido es el proceso por el cual se disgrega en unidades menores cuando se pone en contacto con un líquido. Según la USP-27 la prueba se realiza utilizando un mínimo de 6 comprimidos o grageas cuyo diámetro sea inferior a 15 mm. El tiempo de desintegración no implica la solubilización completa de los comprimidos

o la de sus principios activos, si no que se define como el tiempo necesario para que los comprimidos se desintegren en partículas.

## **2.5. Compresión**

### **2.5.1. Etapas en el proceso de compresión**

La formación de un comprimido a partir de una mezcla de polvos de un granulado ocurre en varias etapas:

- a. Rearreglo de partículas.
- b. Deformación elástica.
- c. Deformación plástica.
- d. Fragmentación.

El tipo de deformación depende de la velocidad y la magnitud de la fuerza aplicada así como de la duración de la tensión local y las propiedades físicas del material (Strickland, *et. al.*, 1960).

### **2.5.2. Enlazamientos dentro de un comprimido**

Los mecanismos para la formación de los cuerpos partícula – partícula, de manera general, pueden ser adhesión y cohesión. Así, las atracciones entre superficies de diferente material son llamadas fuerzas de adhesión y las atracciones interparticulares de superficies del mismo material son llamadas fuerzas de cohesión (Nystrom y Goran, 1993).

Los mecanismos son cinco según Rumpf (Rumpf, H., 1962):

1. Puente sólido (fusión, cristalización, reacciones químicas y aglutinantes endurecidos).
2. Enlaces debidos a líquidos móviles (fuerzas de tensión capilar y superficial).
3. Puente de aglutinante sin movimiento libre (aglutinante viscoso y capas de adsorción).
4. Atracción entre partículas sólidas (fuerzas moleculares y electrostáticas).
5. Enlaces relacionados a la forma (entrelazamientos o atrapamiento mecánico).

### **Puentes Sólidos**

Los puentes sólidos son debidos a la fusión, la difusión “propia” de átomos en la superficie y la recristalización de materiales solubles en los compactos.

### **Fuerzas Intermoleculares**

Es un término colectivo para todas las fuerzas de enlace que actúan entre las superficies separadas por alguna distancia. Así, el término de fuerzas intermoleculares incluye a las fuerzas de Van der Waals. Estas operan tanto en ambiente de vacío como en gas o líquido a una distancia aproximadamente de 100 – 1000 Å. Dentro de las fuerzas de Van der Waals encontramos a las fuerzas de London (Nystrom y Goran, 1993).

#### **Fuerzas de London**

Son fuerzas intermoleculares que actúan entre todos los átomos, independientemente de su polaridad o de su carga eléctrica. Deben su origen al momento eléctrico variable producido por el movimiento de los electrones en sus órbitas atómicas, son capaces de inducir un momento correspondiente en un átomo o ion adyacente, y así conducir una atracción.

### **Fuerzas electrostáticas**

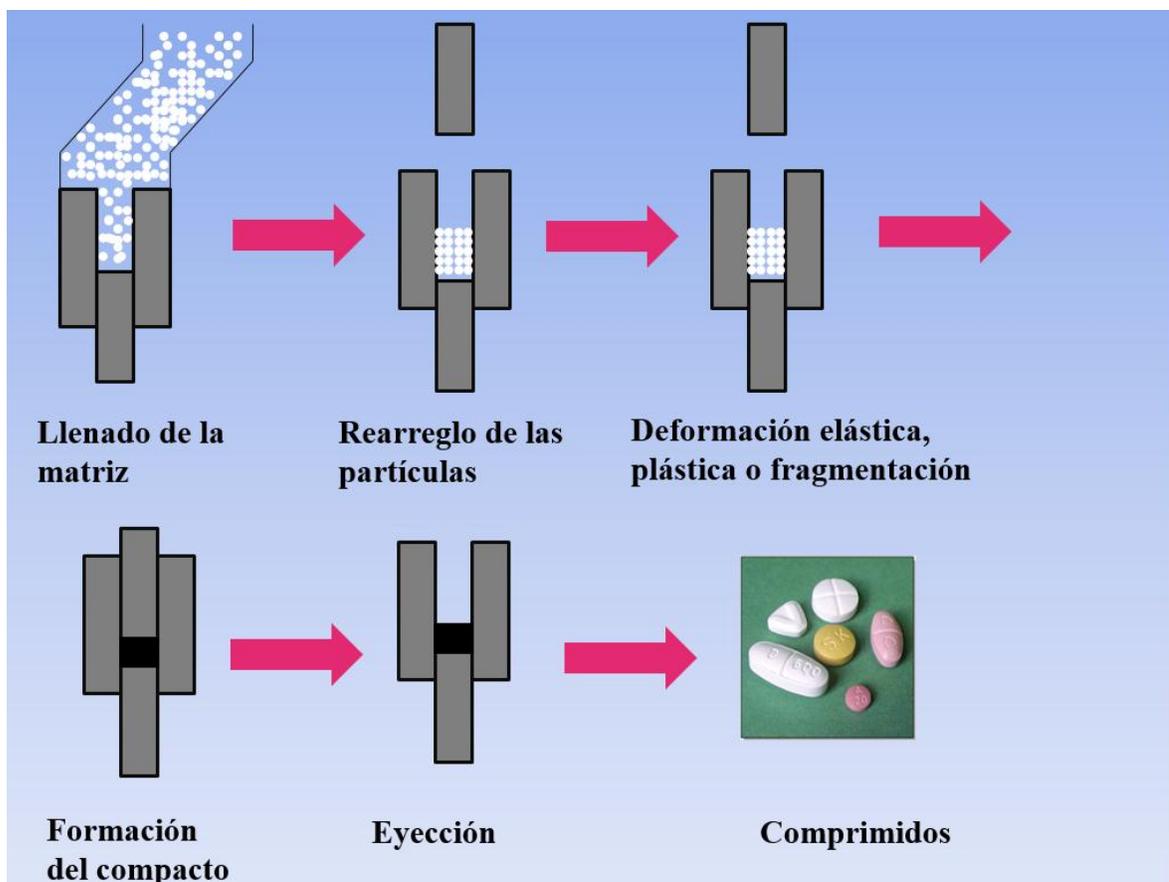
La mayoría de los polvos poseen carga electrostática; sin embargo la magnitud de estas fuerzas es mucho más pequeña que las fuerzas de Van der Waals y estas por lo tanto contribuyen muy poco a la fuerza final de formación del gránulo.

### **Fuerzas de Hidrógeno**

Se lleva a cabo si el polo negativo de un dipolo fuerte se acerca al extremo cargado positivamente de otro que consiste en un átomo de hidrógeno. La fuerza resultante es una interacción particularmente fuerte, debido a la poca masa y tamaño del átomo de hidrógeno que le permite acercarse al átomo eléctrico negativo y establecer el enlace. (Sheik-Salem, 1988).

La *Figura 3* describe el proceso de compresión el cual se divide en:

- a) Reempaque (acomodamiento).
- b) Deformación de punto de contacto.
- c) Fragmentación y / o deformación.
- d) Unión de partículas.
- e) Deformación de cuerpos sólidos.
- f) Descompresión.
- g) Eyección.



**Figura 3.** Etapas del proceso de compresión.

#### a) Reempaque

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

#### b) Deformación de puntos de contacto

Es la fuerza aplicada a un material provocando una deformación, una deformación que no es recuperada después de la tensión por presión, entonces es una deformación plástica. Cuando las partículas se encuentran cerca sin llenar los vacíos entre ellas puede ocurrir un aumento en la fuerza de compresión causando una deformación en los puntos de contacto, la cual aumenta el área de contacto verdadera y la formación de áreas de

unión potencial. Si la deformación desaparece totalmente, entonces es una deformación elástica.

### **c) Fragmentación y deformación**

La existencia de una presión alta puede provocar la fractura de las partículas, las cuales pueden provocar grietas. La fragmentación aumenta el número de partículas y áreas superficiales nuevas las cuales son área de unión potencial.

### **d) Unión o enlazamiento**

Existen dos mecanismos de enlazamiento:

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

### **e) Eyección**

Cuando el comprimido es retirado de la matriz, ocurre una elevación de la presión lateral dentro de la pared de la matriz, provocando un desplazamiento elástico del comprimido, aumentando su volumen entre un 2 y un 10 % al salir de la matriz (Alfred, 1983).

## **2.6. Lubricación**

### **2.6.1. Introducción al concepto de lubricación**

La lubricación es una de las tecnologías más antiguas en la historia humana. Sus orígenes se remontan a la utilización de grasas animales y el agua en la época de los faraones egipcios para la construcción de pirámides (Hsu, 2004).

Durante la revolución industrial en el siglo XIX, la necesidad de lubricar constantemente componentes de las máquinas provocó su investigación. La lubricación se convirtió en

una ciencia interdisciplinaria en física, química, materiales, mecánica de fluidos, y mecánica de contacto.

Los nano-lubricantes son efectivos para disminuir el desgaste y la fricción. Por tal motivo podemos definir la nano-lubricación como el arte y la ciencia para el control de la adhesión, la fricción estática, la fricción y el desgaste de las superficies que entran en contacto en la micro y nano-escala.

Es importante mencionar el término tribología el cual describe la ciencia y la tecnología de los sistemas en movimiento y en contacto mutuo. Comprende la fricción, lubricación, desgaste y otros aspectos relacionados con la ingeniería, física, química, metalurgia, fisiología, etc. La palabra Tribología se deriva del término griego tribos, el cual se entiende como “frotamiento o rozamiento”, así que la interpretación de la palabra puede ser, “la ciencia del rozamiento”. La Tribología se centra en el estudio de tres fenómenos; la fricción entre dos cuerpos en movimiento, el desgaste como efecto natural de este fenómeno y la lubricación como un medio para evitar el desgaste.

Las resistencias pasivas debidas al rozamiento tienen dos orígenes:

- a. Las rugosidades de las superficies de los cuerpos en contacto.
- b. Las atracciones producidas por las afinidades moleculares que se manifiestan superficialmente.

Para minimizar el rozamiento debido al estado superficial, se deben controlar los procesos de acabado durante la fabricación de las piezas en contacto, mientras que para evitar las atracciones moleculares, es necesario interponer entre ambas algún cuerpo cuyo rozamiento interno sustituya al directo entre los dos cuerpos.

### **2.6.2. Lubricantes**

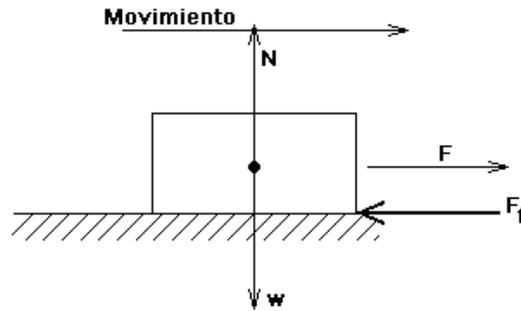
Un lubricante es toda substancia que forma una película entre las superficies rozantes de los sólidos, impidiendo en cierto grado el contacto directo de éstas entre sí. Los lubricantes pueden ser líquidos, sólidos y gaseosos. Entre los líquidos se cuenta el

agua, los aceites lubricantes, etc. Como lubricantes sólidos se tiene la grasa (pastoso), el grafito, disulfuro de molibdeno, etc. Los lubricantes gaseosos como el aire, trabajan a presión y en muchos casos en compartimentos estancos (espacios delimitados, cerrados e incomunicados). En el ámbito farmacéutico al hablar de lubricante nos referimos como tal a un material que tiene las propiedades de lubricante, deslizante y antiadherente.

El término lubricante es usado para describir tres diferentes funciones (Ausgsburger y Huang, 2008):

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

La función del lubricante consiste en garantizar que la formación y eyección del comprimido pueden producirse con una fricción baja entre el sólido y la pared de la matriz. De tal manera que podemos definir fricción como la fuerza que resiste el deslizamiento de una superficie sólida sobre otra, y es causada por fuerzas de atracción entre las regiones de contacto de las superficies las cuales son siempre microscópicamente irregulares (*Figura 4*).



**Figura 4.** Representación de la fricción. ( $N$  = Fuerza Normal en Newtons,  $w$  ó  $mg$  = peso,  $F$  = Fuerza aplicada,  $F_f$  = Fuerza de fricción).

### Tipos de rozamiento

Existen dos tipos de rozamiento o fricción, la fricción estática y la fricción dinámica o cinética.

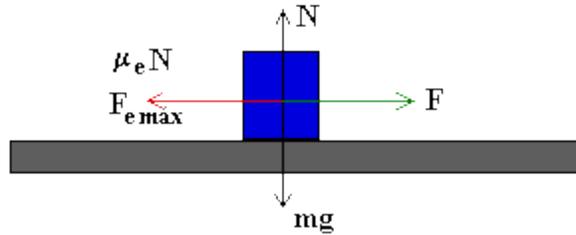
La *Figura 5* representa la fricción estática la cual es una resistencia que necesita ser vencida para movilizar una cosa frente a otra con la que tiene contacto, y la fricción dinámica, es la magnitud constante que genera oposición al desplazamiento cuando éste ya se inició (Bannister, 2007). En pocas palabras, el primer tipo es la fuerza de rozamiento entre dos objetos que no están en movimiento relativo. Como se ve en la *Figura 5* la fuerza  $F$  aplicada sobre el bloque de peso  $W = mg$  aumenta gradualmente, pero el bloque permanece en reposo. Como la aceleración es cero la fuerza aplicada es igual y opuesta a la fuerza de rozamiento estático  $F_e$ .

$$F = F_e$$

La máxima fuerza de rozamiento corresponde al instante en el que el bloque está a punto de deslizar, esto es:

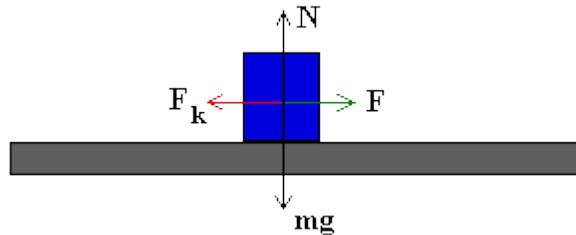
$$F_{em\acute{a}x} = \mu_e N$$

La constante de proporcionalidad  $\mu_e$  se denomina coeficiente de rozamiento estático.



**Figura 5.** Representación de la fricción estática.

La fricción cinética ocurre una vez que se encuentran en movimiento. En la *Figura 6*, Se muestra un bloque arrastrado por una fuerza  $F$  horizontal. Sobre el bloque actúan el peso  $mg$ , la fuerza normal  $N$  que es igual al peso, y la fuerza de rozamiento  $F_k$  entre el bloque y el plano sobre el cual desliza. Si el bloque desliza con velocidad constante la fuerza aplicada  $F$  será igual a la fuerza de rozamiento  $F_k$ .



**Figura 6.** Representación de la fricción dinámica. ( $F_e \text{ máx}$  = Fuerza de fricción estática máxima.  $F_k$  = Fuerza de fricción cinética).

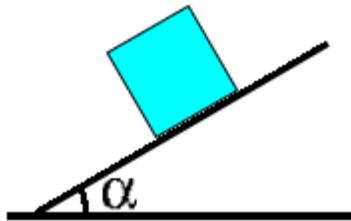
Se puede investigar la dependencia de  $F_k$  con la fuerza normal  $N$ . Se ve que si se duplica la masa  $m$  del bloque que desliza colocando encima de éste otro igual, la fuerza normal  $N$  se duplica, la fuerza  $F$  con la que se tira del bloque se duplica y por tanto,  $F_k$  se duplica.

De ese modo, la fuerza de rozamiento dinámico  $F_k$  es proporcional a la fuerza normal  $N$ .

$$F_k = \mu_k N$$

La constante de proporcionalidad  $\mu_k$  es un número sin dimensiones que se denomina coeficiente de rozamiento cinético.

El coeficiente de rozamiento o coeficiente de fricción expresa la oposición al deslizamiento que ofrecen las superficies de dos cuerpos en contacto. Es un coeficiente adimensional, usualmente se representa con la letra griega  $\mu_e$  y se expresa como  $\tan \alpha = \mu_e$  (Figura 7).



**Figura 7.** Representación del coeficiente de fricción.

Dónde:

$\alpha$  = es el ángulo "límite" para que el cuerpo se deslice.

El propósito de la lubricación es la separación de dos superficies con deslizamiento relativo entre sí de tal manera que no se produzca daño en ellas: se intenta con ello que el proceso de deslizamiento sea con el rozamiento más pequeño posible. Para conseguir esto se intenta, siempre que sea posible, que haya una película de lubricante de espesor suficiente entre las dos superficies en contacto para evitar el desgaste (Hsu, 2004).

Hay 3 tipos de lubricación:

### **Lubricación hidrodinámica**

Las superficies están separadas por una película de lubricante que proporciona estabilidad. No se basa en introducir lubricante a presión, exige un caudal de aceite, la presión se genera por movimiento relativo. Se habla también de lubricación de película gruesa, fluida, completa o perfecta.

### **Lubricación límite**

La película de lubricante es tan fina que existe un contacto parcial metal-metal. La acción resultante no se explica por la hidrodinámica.

Puede pasarse de lubricación hidrodinámica a límite por caída de la velocidad, aumento de la carga o disminución del caudal de aceite. En este tipo de lubricación (de película delgada, imperfecta o parcial) más que la viscosidad del lubricante es más importante la composición química.

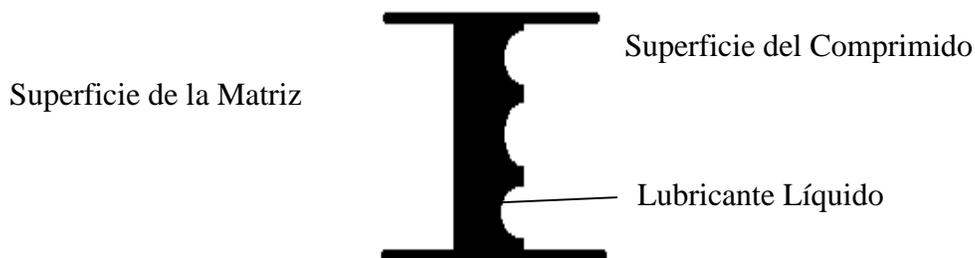
### **Lubricación hidrostática**

Se obtiene introduciendo a presión el lubricante en la zona de carga para crear una película de lubricante. – no es necesario el movimiento relativo entre las superficies. – se emplea en cojinetes lentos con grandes cargas. – puede emplearse aire o agua como lubricante.

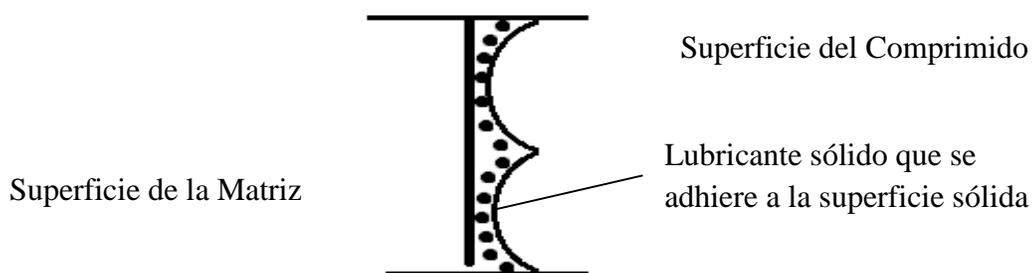
En el área farmacéutica la lubricación se consigue principalmente por dos mecanismos: lubricación por fluidos y lubricación por barrera. En la lubricación por fluidos se sitúa una capa de líquido entre las superficies en movimiento de los sólidos, separándolas entre sí, reduciendo de esta forma la fricción. Los lubricantes por fluido se usan pocas veces en las formulaciones en comprimidos. No obstante, se ha usado parafina líquida en formulaciones de comprimidos efervescentes.

La lubricación por contacto en la barrera es un fenómeno de superficie, ya que aquí las superficies de deslizamiento están separadas sólo por una película muy fina del lubricante, es decir, la naturaleza de las superficies sólidas afectará a la fricción (*Figura 8*). (Aulton, 2004).

a)



b)



**Figura 8.** Representación de los mecanismos de lubricación: a) líquido b) efecto barrera.

El coeficiente de fricción de los sólidos es mayor en la lubricación por contacto en la barrera que cuando se usa la lubricación por fluidos. Todas las sustancias que afectan a la interacción entre las superficies deslizantes se pueden describir como lubricantes por contacto en la barrera, incluidos los gases adsorbidos. Los lubricantes que se usan en las formulaciones de comprimidos que actúan lubricando la barrera son generalmente micropartículas sólidas.

Los lubricantes de barrera más eficaces son el ácido esteárico o sus sales, principalmente el estearato de magnesio. El estearato de magnesio se ha convertido en el lubricante más usado debido a sus mejores propiedades de lubricación (Phanidhara, 2005).

La presencia de un lubricante en polvo interfiere en forma negativa con la formación de enlaces entre las partículas durante la compactación, con lo que se reduce la resistencia del comprimido.

La mayoría de los lubricantes son hidrofóbicos, de tal manera es frecuente que la disgregación y la disolución se retarden cuando se añade el lubricante, de tal manera para contrarrestar este efecto negativo se agregan cantidades del 1 % o menores.

El estearato de magnesio forma una película que puede cubrir una fracción de la superficie de las partículas, es una película continua y no fragmentada. Con esta película se logra que la resistencia del comprimido sea considerablemente más baja que la de los comprimidos formados con polvo no lubricado (Uzonovic y Edina, 2007).

### **2.6.3. Lubricación en el proceso de tableteado**

La consolidación de las partículas en una matriz conducirá inevitablemente a una fuerza que está siendo ejercida en la pared del troquel. Esto generará una fuerza de fricción que hay que superar antes de que los comprimidos se puedan expulsar de la matriz. Por lo tanto, un lubricante es casi invariablemente un componente de una formulación de comprimidos (Ausgsburger y Huang, 2008).

Un lubricante ideal presenta las siguientes propiedades:

1. Debe tener la aprobación reglamentaria para uso en medicamentos.
2. Debe reducir considerablemente la fricción.
3. Debe ser eficaz a bajas concentraciones a fin de no aumentar excesivamente el grosor del comprimido.
4. No debe tener efectos adversos en la formulación o las propiedades del comprimido.
5. Debe ser químicamente inerte.
6. Debe ser cosméticamente inerte en la práctica, esto significa que debe ser blanco, insípido, e inodoro.
7. No deben ser afectados por los cambios en las variables del proceso.
8. Debe mostrar constancia de los lotes.
9. Deberá ser barato y fácilmente disponible.

Los requerimientos para que un lubricante sólido sea eficaz son:

1. **Límite elástico “yield strength”**: se refiere a la fuerza requerida para romper el lubricante o deformar su película. Es recomendable tener un alto límite elástico para las fuerzas aplicadas perpendicularmente al lubricante, y un bajo límite elástico de la película debe estar presente en la dirección de deslizamiento, con el fin de proporcionar un coeficiente de fricción reducido (Rudnick, 2003).
2. **Adhesión al sustrato**: el lubricante debe ser formulado en una forma que mantenga la película de lubricante sobre el sustrato durante un período suficiente para la lubricación. Cualquier fallo de adhesión dará lugar a una condición no protectora entre las dos superficies de deslizamiento que requieren lubricación.
3. **Cohesión**: partículas individuales en la película del lubricante sólido deben ser capaces de construir una capa lo suficientemente gruesa para proteger de las elevadas asperezas de la superficie y para proporcionar un "depósito" de lubricante para la reposición durante el consumo de la película sólida.
4. **Orientación**: las partículas usadas deben estar orientadas de manera paralela a la del flujo de las fuerzas de tensión y proporcionar la oportunidad para una reducción máxima en el coeficiente de fricción.
5. **Flujo plástico**: el lubricante no debe sufrir deformación plástica cuando se aplican cargas directamente perpendiculares a la dirección del movimiento. El sólido debe ser capaz de resistir el contacto íntimo entre las superficies manteniéndose una película continua de lubricación.

En la *Tabla 2* se muestran los diferentes tipos de lubricantes más empleados en farmacia:

**Tabla 2.** Tipos de lubricantes usados en farmacia.

Lubricante	Concentración (% w/w)	Comentarios
<b>Sales Metálicas de Ácidos Grasos</b>		
<b>Estearato de Aluminio</b>	nr	
<b>Estearato de Calcio</b>	0.5-1	Insoluble en agua
<b>Lauril Sulfato de Magnesio</b>	1-3	Soluble en agua caliente
<b>Estearato de Magnesio</b>	0.25-5	Insoluble en agua, excelente lubricante, reduce la resistencia de la tableta, prolonga los tiempos de desintegración y disolución
<b>Lauril Sulfato de Sodio</b>	1-2	Soluble en agua, lubricación moderada, buenas propiedades de humectación, frecuentemente empleado con estearatos (Empicol <sup>®</sup> , Stearowet C <sup>®</sup> )
<b>Estearil Fumarato de Sodio</b>	0.5-2	Escasamente soluble en agua fría, soluble en agua caliente (Pruv <sup>®</sup> )
<b>Estearato de Zinc</b>	0.5-1.5	Insoluble en agua
<b>Ésteres de Ácidos Grasos</b>		
<b>Gliceril Behenato</b>	0.5-3	Insoluble en agua (Compritol 888 <sup>®</sup> )
<b>Gliceril Behenato plus Polietilenglicol behenato</b>	0.5-3	Insoluble en agua (Compritol HD5 <sup>®</sup> )
<b>Gliceril Palmitoestearato</b>	1-3	Insoluble en agua (Precirol ATO5 <sup>®</sup> )
<b>Monoestearato de Glicerilo</b>	nr	(Tegin <sup>®</sup> )

<b>Trimiristato de Glicerilo</b>	nr	(Dynasan 114®)
<b>Triestearato de Glicerilo</b>	nr	(Dynasan 118®)
<b>Ácidos Grasos y Alcoholes</b>		
<b>Ácido Palmítico</b>	nr	
<b>Alcohol Palmitoil</b>	nr	
<b>Ácido Esteárico</b>	1-3	Insoluble en agua
<b>Alcohol Estearílico</b>	nr	
<b>Aceites</b>		
<b>Aceite de Castor Hidrogenado</b>	0.1-2	Insoluble en agua (Cutina®)
<b>Aceite Mineral</b>	nr	
<b>Aceite Vegetal Hidrogenado</b>	1-6	Insoluble en agua, puede ser usado con talco (Lubritab®), Sterotex®)
<b>Misceláneos</b>		
<b>Ácido Fumárico</b>	5	Soluble en agua
<b>Polietilen glicol 4000 o 6000</b>	2-5	Soluble en agua, moderadamente efectivo, conocido como macrogol (Carbowax®)
<b>Politetrafluoroetileno</b>	nr	(Fluon®, Teflon®)
<b>Benzoato de Sodio</b>	5	Soluble en agua
<b>Almidón</b>	3-10	
<b>Talco</b>	1-10	Insoluble en agua pero no hidrofóbico. Lubricación moderada

(nr = No reportado)

Los únicos antecedentes del uso de NP en formas farmacéuticas sólidas, fueron reportados por Bodmeier, *et. al.*, 1999. En este estudio, utilizaron nanopartículas poliméricas de Eudragit® RL 30D, L 30D, NE 30D o Aquacoat® con diferentes propiedades físico-químicas las cuales fueron incorporadas en diversas formas sólidas (gránulos, comprimidos, pellets o películas). Investigaron la compatibilidad de las nanopartículas con los excipientes y la redispersabilidad de las mismas en medio acuoso.

Encontraron que la adición de aglutinantes poliméricos a las dispersiones acuosas de nanopartículas antes de la granulación húmeda da lugar a la separación de fases. Hay dos parámetros críticos para la redispersabilidad / liberación de las nanopartículas, una alta temperatura mínima de formación de película (MFT) y una buena humectabilidad de las nanopartículas poliméricas secas. Las dispersiones de nanopartículas con un bajo MFT no eran redispersables, ya que coalescen en grandes aglomerados durante la etapa de secado. Las mediciones del ángulo de contacto se correlacionaron bien con la redispersabilidad de las nanopartículas, con etilcelulosa se obtuvieron altos ángulos de contacto y la baja redispersabilidad y con Eudragit® RL, ángulos de contacto bajos y una buena redispersabilidad.

### **III. JUSTIFICACIÓN**

El estado del arte muestra que aunque se cuenta con métodos para preparar nanoesferas lipídicas sólidas se obtiene una baja concentración de sólidos en la dispersión lo que limita su potencial uso en procesos (p. ej., lubricación) donde se requieren cantidades que pudieran afectar la farmacocinética del fármaco. La presente investigación tiene como propósito, por un lado, de eficientar el proceso de manufactura de las NLS y aumentar el bajo rendimiento usando cuatro lípidos modelo (Compritol® ATO 888, Ácido Esteárico, Gelucire® 44/14 y Geleol®) empleando el método de emulsificación desplazamiento de disolvente y por otro lado, en base a que no existen trabajos realizados sobre la aplicación de NLS como lubricantes en tecnología farmacéutica usando el proceso de compresión directa, se evaluaron las NLS de Compritol® ATO 888 como lubricantes en una formulación tipo con el fin de disminuir la concentración del lípido conservando las propiedades lubricantes y eficientar de esta manera el proceso de lubricación.

#### **IV. HIPÓTESIS**

- Si el método de emulsificación – desplazamiento de disolvente ha sido reportado para preparar látexes poliméricas entonces el proceso debe ser extensible para preparar NLS y estas podrán ser usadas en compresión directa para eficientar el mecanismo de lubricación por un aumento de las propiedades cubrientes del material siendo posible disminuir la concentración del mismo.

## V. OBJETIVOS

### 5.1. Objetivo general

- Elaborar nanopartículas lipídicas sólidas por el método de emulsificación - desplazamiento de disolvente y evaluarlas como lubricantes en la fabricación de comprimidos por compresión directa.

### 5.2. Objetivos particulares

- Desarrollar un método eficiente y reproducible basado en el desplazamiento directo del disolvente por destilación a vacío para producir NLS de diferentes lípidos de uso farmacéutico, mediante la evaluación de las variables involucradas en el proceso de fabricación.
- Evaluar las NLS como lubricantes en compresión directa determinando su influencia sobre las propiedades de compresión en una formulación modelo comparando su comportamiento con el de la presentación comercial.

## VI. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

### 6.1. Materiales

#### Lípidos

- Behenato de Glicerilo (Compritol® ATO 888) (Gattefossé) donado por Noveon, México.
- Monoestearato de Glicerilo (Geleol®) (Gattefossé) donado por Noveon, México.
- Laurilmacroglícidos (Gelucire® 44/14) (Gattefossé) donado por Noveon, México.
- Acido Esteárico (Sigma; Steihheim, Alemania).

#### Agentes estabilizantes

Alcohol Polivinílico (PVAL) (Mowiol® 4-88), PM 26, 000; Hoechst (Frankfurt-am-Main, Alemania). Grado de hidrólisis 88%.

Poloxámero 407 (P-407, Pluronic® F-127) donado por BASF (México).

#### Disolventes

Agua destilada Mili-Q (Millipore, USA).

Metiletilcetona (Butanona) grado analítico, Fermont (México).

## 6.2. Equipos

- Agitador de velocidad variable (Caframo RZR-I; Ontario, Canadá).
- Balanza analítica (Boeco® BBC32, Alemania).
- Contador submicrónico de partículas (Coulter® N4, Coulter, FL, USA).
- Texturómetro (Instron® 4411, USA).
- Medidor de potencial Z (Malvern Instruments® NS ZEN 3600, Reino Unido).
- Microscopio electrónico de barrido (Jeol® JMS-25 S II, Japón).
- Propela: IKA I381 (Alemania).
- Rotavapor (Laborota® Heidolph 4000, Alemania).
- Sonicador (Branson® Branson 5210, USA).
- Ultra turrax (T25 IKA LABORTECHNIK, USA).
- Ultracentrífuga (Beckman® Optimal LE-80K, USA).

### **6.3. Metodología**

El trabajo de investigación se dividió en dos etapas: la primera, consistió en la optimización del método de emulsificación-desplazamiento de solvente para preparar dispersiones concentradas de nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) usando cuatro lípidos modelo. La segunda etapa consistió en evaluar NLS de Compritol® ATO 888 como lubricantes en una formulación típica de compresión directa.

#### **a) Primera etapa.**

##### **6.3.1. Solubilidad de los lípidos en el disolvente saturado con agua**

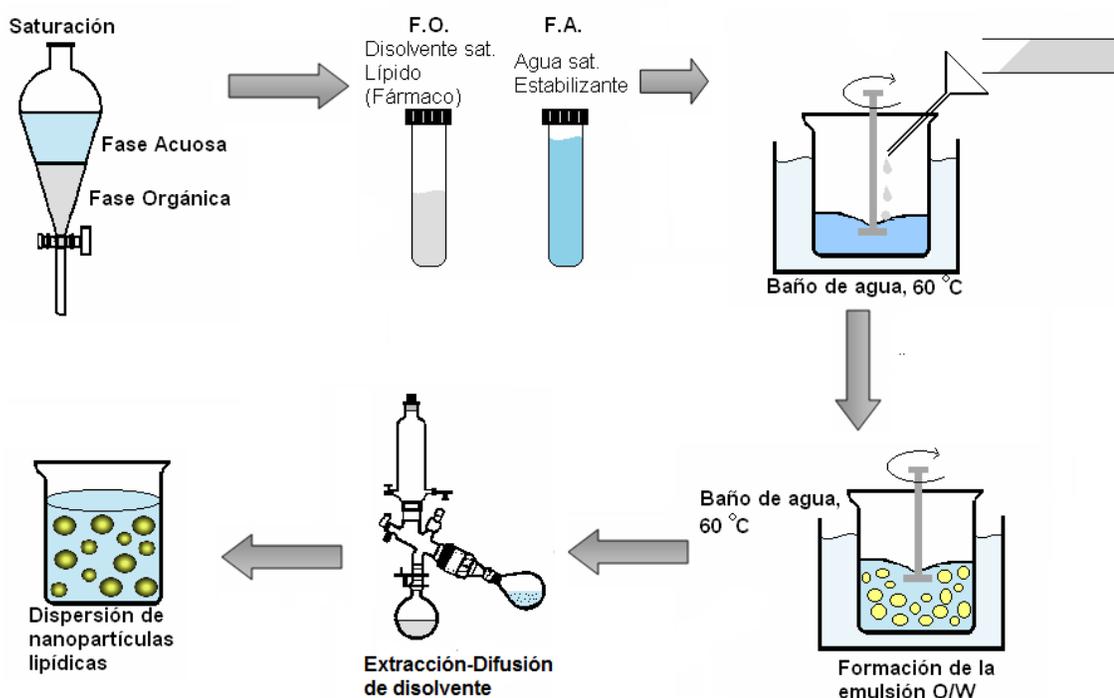
El disolvente parcialmente soluble en agua fue saturado con agua durante 15 minutos. Aproximadamente 400 mg de lípido se pusieron en 20 ml de disolvente saturado. Las mezclas se sellaron y mezcladas durante 12 h. La capacidad del disolvente para disolver el lípido es considerado cuando el sistema fue transparente después de una observación visual. En caso de insolubilidad de los lípidos, los viales se calentaban de 25 a 70 ° C con incrementos de 5 ° C, para determinar la temperatura requerida para llevar a cabo la completa disolución del lípido.

##### **6.3.2. Preparación de las NLS**

El disolvente (metiletilcetona) y el agua fueron mutuamente saturados por 15 min a temperatura ambiente en un embudo de separación antes de su uso para asegurar el equilibrio inicial de ambos líquidos. A la fase orgánica se le incorporó el lípido y en la fase acuosa se disolvió el estabilizante. Para su preparación, 400 mg de lípido fueron disueltos en 20 ml de disolvente orgánico previamente saturado y esta fase orgánica fue emulsificada con 40 ml de una fase acuosa formada por la dispersión en agua saturada la cual contenía 5 % p/v de estabilizante, usando un agitador mecánico a 2,200 rpm por 10 min. Cuando el calentamiento fue requerido para solubilizar el lípido, el paso de emulsificación fue llevado a cabo a la temperatura requerida usando un baño de agua.

Después de la formación de una emulsión o/w, el disolvente fue extraído (sin dilución) por medio de un rotavapor a un vacío constante de 70 mmHg y el baño María fue mantenido a la temperatura de solubilización del lípido.

La suspensión de sólidos fue centrifugada a 40,000 rpm durante 60 min, posteriormente la pastilla se resuspendió en agua destilada para ser centrifugada nuevamente bajo las mismas condiciones. El proceso de lavado-centrifugado se repitió dos veces. La pastilla obtenida de la última centrifugación se resuspendió en agua destilada y se congeló por 2 horas a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Las muestras se colocaron en la liofilizadora (Labconco®) por 24 horas bajo las siguientes condiciones de temperatura y vacío:  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $0.1\text{ }\mu\text{bar}$ . El tamaño de partícula fue determinado después de las muestras liofilizadas. El proceso de fabricación de las NLS se muestra en la *Figura 9*.



**Figura 9.** Representación de la metodología para preparar NLS por el método de emulsificación-desplazamiento de disolvente.

### **6.3.3. Análisis del tamaño de partícula**

El tamaño promedio de las partículas (TPP) y su índice de polidispersidad (I.P) se determinaron por la técnica de dispersión de luz dinámica, mediante el uso de un contador submicrónico de dispersión de rayos láser a un ángulo de 90° por 180 segundos y a una temperatura de 25 °C (Coulter® N4, Coulter, FL, USA). Los datos de intensidad de la dispersión se analizaron en modo de análisis unimodal y las dispersiones fueron diluidas con agua para asegurar que la cantidad de partículas se encontraba dentro del rango de sensibilidad del instrumento. Las determinaciones se realizaron por triplicado para cada lote preparado.

### **6.4. Evaluación de las variables de proceso**

Con la finalidad de optimizar la preparación de NLS por el método de emulsificación-desplazamiento de solvente, diferentes variables fueron evaluadas usando los lípidos modelo.

#### **6.4.1. Influencia de la velocidad de agitación sobre el TPP**

Las NLS de Compritol® ATO 888, Geleol®, Gelucire® 44/14 y Ácido Esteárico fueron preparadas usando diferentes velocidades de agitación (664, 1000, 1400, 1800, 2200, 11,000 y 16,000 rpm), con un agitador de velocidad variable y un Ultraturrax (T25 IKA LABORTECHNIK). La cantidad de lípido (400 mg) y la concentración de estabilizante (5 % p/v de P-127 para Compritol® ATO 888, Geleol®, Gelucire® 44/14 y 5 % p/v de PVAL para el Ácido Esteárico) fueron mantenidas constantes.

#### **6.4.2. Influencia de la proporción de fases sobre el TPP**

Se prepararon lotes de NLS de los cuatro lípidos modelo, variando la proporción de la fase orgánica; las proporciones solvente/fase acuosa fueron: 1:8, 1:4, 1:2, 3:4, 5:8. Se

mantuvieron fijas la velocidad de agitación (2200 rpm), la cantidad de lípido (400 mg) y la cantidad de surfactante 5 % p/v.

#### **6.4.3. Influencia de la cantidad de estabilizante y lípido sobre el TPP**

Se realizó un diseño factorial con la finalidad de encontrar las condiciones propicias y optimizar el proceso de elaboración de las NLS por el método de emulsificación-desplazamiento de disolvente. Se procedió a preparar los diferentes lotes incrementando la cantidad de lípido (200, 400, 600, 800, 1000 mg) con la idea de determinar la máxima cantidad de lípido que puede ser transformado en nanopartículas. Asimismo se varió la cantidad de surfactante (0.5, 1.0, 2.5, 5, 10 %) y se mantuvieron fijas las variables de velocidad de agitación (2220 rpm) y de proporción de fase orgánica/acuosa (1:2). Se usó como surfactante PVAL para preparar las NLS de ácido esteárico y P-127 para elaborar las NLS de Compritol® ATO 888, Geleol® y Gelucire® 44/14.

#### **6.5. Microscopía electrónica de barrido**

Una suspensión de nanopartículas diluida se aplicó sobre vidrio y se dejó secar. La película formada se recubrió con una película fina de oro ( $\approx 20$  nm) y la superficie se observó con un microscopio electrónico de barrido a 12.5 kV.

#### **b) Segunda etapa.**

#### **6.6. Aplicación de las NLS de Compritol® ATO 888**

Se realizó el diseño factorial  $2^k$  con el objetivo de medir cómo influyen  $k$  factores en un proceso y descubrir si interaccionan entre ellos, se tomaron en cuenta las siguientes condiciones: el tamaño de partícula (100 %), tiempo de mezclado (5 y 10 min), tipo de lubricante (materia prima o NLS), concentración de lubricante (0.5 y 3.5) y fuerza de

compresión (2 KN y 3.5 KN), lo que nos da un total de 80 experimentos ya incluyendo las réplicas (n=5), y tomando en cuenta las 2 formulaciones que servirán como controles es decir Avicel PH 200 sin lubricante. (Anexo I).

### 6.6.1. Fórmula de compresión directa

La *Tabla 3* presenta la fórmula de compresión directa y la metodología utilizada para producir los comprimidos en lotes de 200 g.

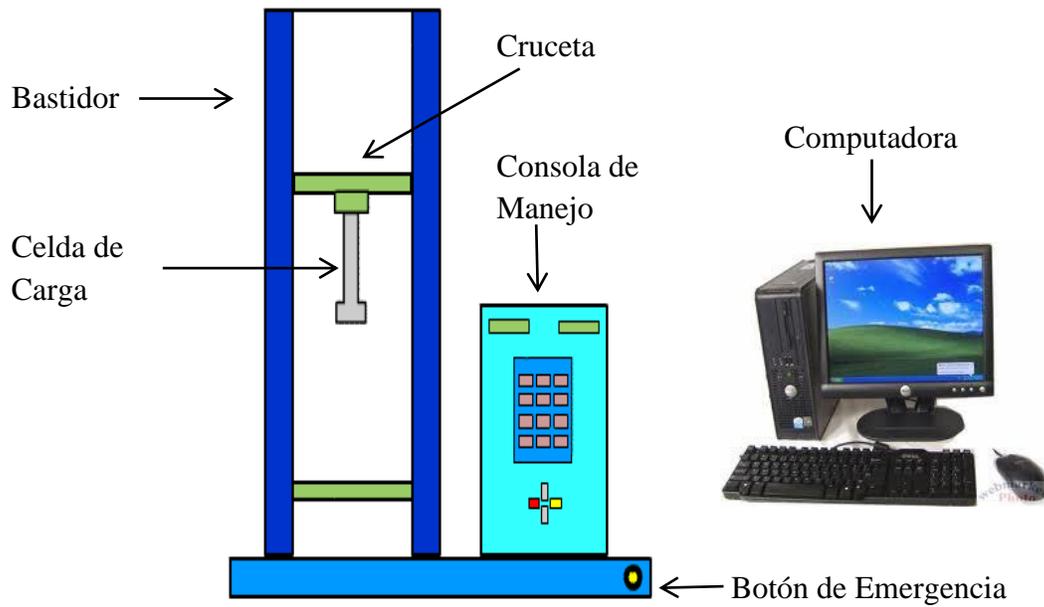
**Tabla 3.** Formulación para la elaboración de comprimidos placebo.

Excipiente (Función)	%	mg / unidad	g/lote
NP´s de Compritol® ATO 888 o materia prima de Compritol® ATO 888 (Lubricante)	1	4	2
Avicel pH 200 (Diluyente)	c.b.p 100	396	198

Para las pruebas de la medición la fuerza de compresión (FC) y fuerza de eyección (FE) se utilizó un equipo de ensayo mecánico-estático Instron® 4411 (USA), equipado con una celda de carga de 5 KN usando un software series IX versión 7.50 para el control del equipo. La precarga fue de 0.0874 N y una velocidad de cruceta de 50 KN/min (*Figura 10*).

**Compresión:** La compresión se realizó de acuerdo al modelo experimental expuesto en el Anexo I. Para la compresión se desarrolló un método en el equipo, con las siguientes condiciones: una velocidad de cruceta de compresión de 5 mm/min, celda de carga de 5 KN, un nivel mínimo de carga de 0.0000001 KN, un nivel máximo carga 3.5 KN, y una extensión máxima 20 mm.

**Eyección:** Se desarrolló un método para la eyección con las siguientes condiciones: una velocidad de cruceta de eyección de 5 mm/min, celda de carga de 5 KN, un nivel mínimo de carga de 0.0005 KN, un nivel máximo carga 2.0 KN, y una extensión máxima 25 mm.



**Figura 10.** Representación esquemática del equipo Instron® 4411.

## VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 7.1. Solubilidad de los lípidos

El primer paso para la elaboración de las NLS por el método de emulsificación-desplazamiento de disolvente, consistió en determinar la solubilidad cualitativa de los cuatro lípidos modelo en metil etil cetona. Esto con la finalidad de saber si los lípidos modelo que se usaron requieren temperatura para solubilizarse. La *Tabla 4* muestra los resultados obtenidos de la solubilidad cualitativa de los cuatro lípidos modelo y su temperatura mínima de solubilización.

**Tabla 4.** Solubilidad cualitativa de los cuatro lípidos modelo (400 mg) en metil etil cetona saturada con agua (20 ml).

Lípido (Punto de fusión, °C)	Temperatura mínima de Solubilización °C
Compritol® ATO 888 (69.0 -74.0)	65
Geleol® (54.5 – 58.5)	40
Gelucire® 44/14 (42.5 – 47.5)	25
Ácido Esteárico (69)	60

Los resultados obtenidos para los lípidos: Compritol® ATO 888, Geleol®, Gelucire® 44/14, coinciden con los obtenidos en un trabajo previo realizado por nuestro grupo (Quintanar-Guerrero D, *et. al.*, 2005), en donde se encontró que el único lípido que es soluble en metil etil cetona (p.e. 79.64 °C) a temperatura ambiente es el Gelucire® 44/14.

### **7.1.1. Mecanismo de formación de NLS**

De acuerdo al mecanismo de formación de las nanopartículas poliméricas la difusión de disolvente provoca zonas locales de supersaturación cerca de la interface y las nanopartículas se forman debido a la transformación de fase y agregación que se produce en estas regiones.

Durante la remoción del disolvente en la fabricación de NLS, se provocó un rompimiento del equilibrio entre el disolvente y el agua, entonces el disolvente es extraído primero de la fase externa saturada lo que provoca la difusión del disolvente de los glóbulos hacia la fase externa generándose un sistema no-solvente para el lípido el cual agregará en forma de partículas. Si el estabilizante es capaz de impedir la coalescencia del lípido durante esta etapa entonces partículas submicrónicas del lípido serán obtenidas (Coupland, 2002).

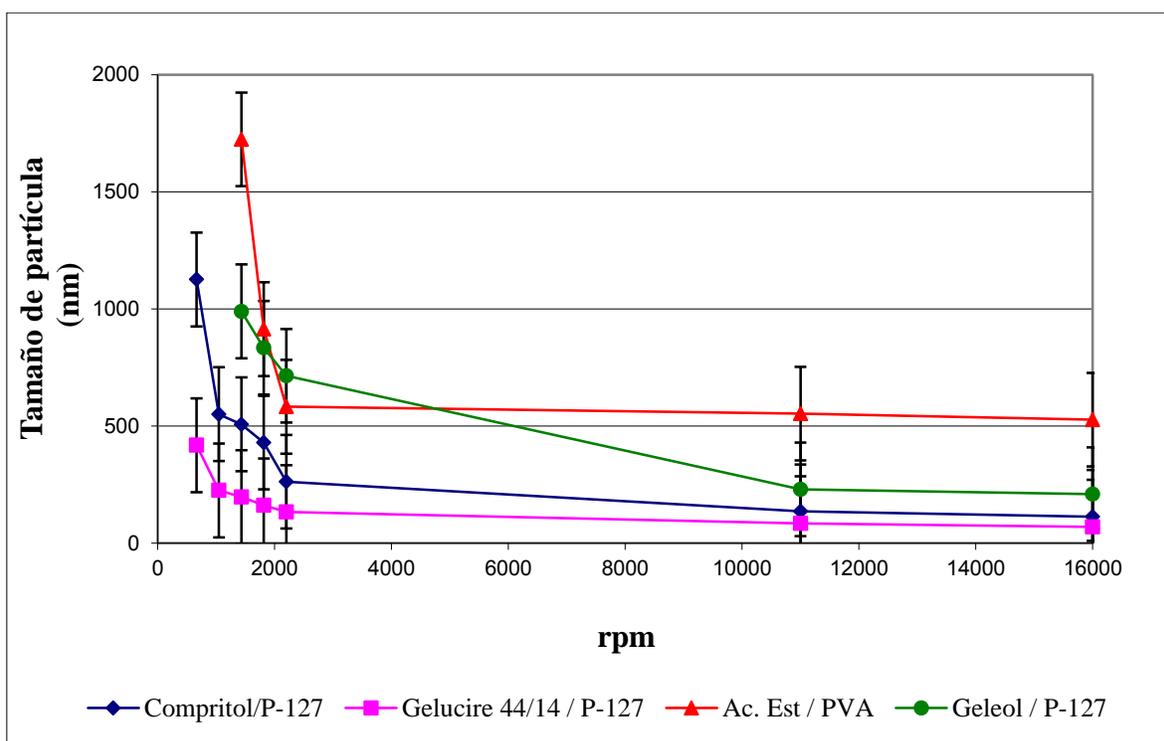
En la formación de las NLS ocurre un proceso de cristalización del lípido el cual consiste en dos etapas (nucleación y crecimiento). Hay dos tipos de nucleación la primaria la cual puede ser homogénea o heterogénea y la secundaria. En la homogénea el medio ambiente que rodea la sustancia nuclear está libre de impurezas. De hecho, la más común para los lípidos es la heterogénea ya que contienen impurezas como mono- y diglicéridos o por la presencia de entidades extrañas. Una vez que se han formado los núcleos estos crecen y se convierten en cristales formales (Campbell, 2002).

En nuestro caso, la mayoría de los lotes se prepararon a una temperatura controlada y a un enfriamiento gradual hasta temperatura ambiente. Se sabe que las temperaturas elevadas facilitan la rápida cristalización del lípido y por ende se previene su agregación en partículas grandes. En el proceso propuesto la solubilización y etapa de difusión fueron realizados a temperatura controlada con la idea de provocar una agregación del lípido mediada por el desplazamiento del disolvente y gradual disminución de temperatura hasta alcanzar la ambiente (Heurtault, 2003). Es propuesto que el flujo de solvente formará los primeros núcleos dentro de una región adyacente rica en moléculas de lípido cuya estabilidad y crecimiento estará controlado por la temperatura y la presencia del agente estabilizante, considerando las condiciones propuestas en este proceso es

potencialmente posible prever la obtención de partículas de talla submicrónica (Sato, 2001).

## 7.2. Influencia de la velocidad de agitación

Los resultados obtenidos para la velocidad de agitación se muestran en la *Figura 11*, la velocidad de agitación y el tamaño de partícula guardan una relación inversamente proporcional, es decir entre mayor sea la agitación empleada menor será el tamaño de partícula observándose un comportamiento bifásico: un efecto significativo entre 500-2200 r.p.m. (zona de transición de micro- a nanómetros) seguido por un cambio de pendiente donde no se observa una significativa reducción de la talla de partícula.



**Figura 11.** Efecto de la velocidad de agitación sobre el TPP, para los cuatro lípidos modelo usando un agitador de velocidad variable y un Ultra turrax® T25. Compritol® ATO 888/P-127 (◆); Gelucire 44/14/P-127 (■); Ácido Esteárico/PVA (▲) y Geleol®/P-127 (●).

Estos lotes resultan interesantes desde el punto de vista tecnológico, debido a que para los cuatro lípidos modelo fue factible obtener tamaños nanométricos usando un agitador de velocidad variable con una velocidad de agitación de 2200 rpm. El menor tamaño de partícula se obtuvo para Compritol® ATO 888 (113.33 nm), Gelucire® 44/14 (70.53 nm), Geleol® (210.03 nm), y Ácido Esteárico (527.33 nm), usando una homogenización a 16000 r.p.m (Tabla 5).

**Tabla 5.** Resultados del TPP de los cuatro lípidos modelo, usando 400 mg de lípido con 5 % p/v de estabilizante a diferentes r.p.m.

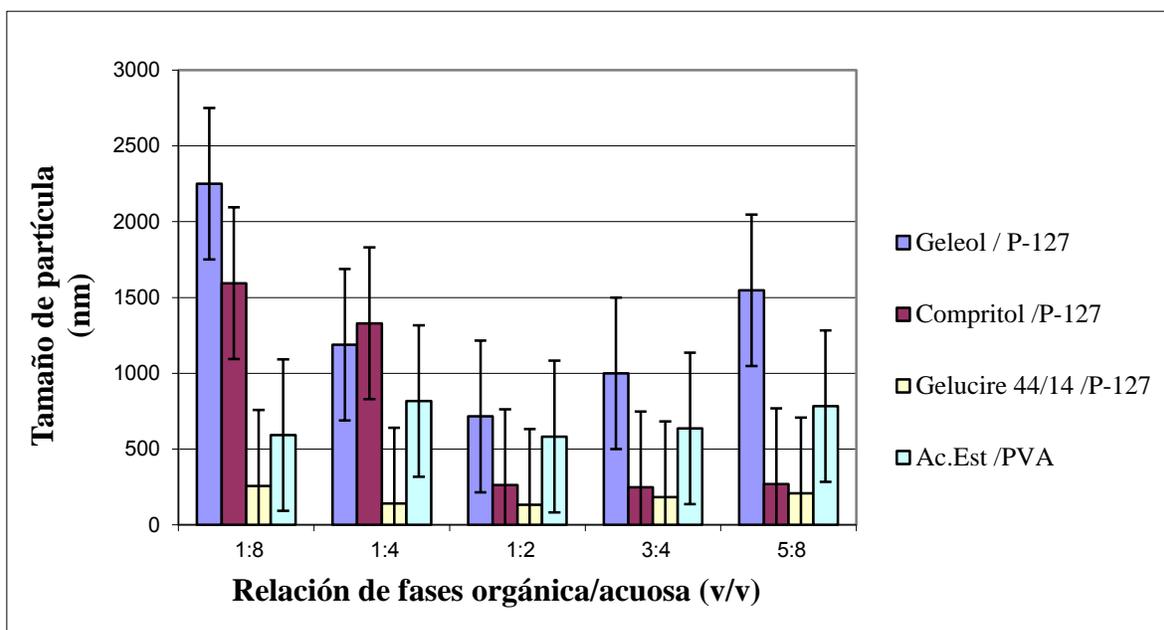
<b>rpm</b>	<b>Compritol® ATO 888 (nm)</b>	<b>Gelucire® 44/14 (nm)</b>	<b>Geleol® (nm)</b>	<b>Ácido Esteárico (nm)</b>
<b>664</b>	1126.1	418.4	8852.0	3649.9
<b>1048</b>	551.2	225.5	4436.3	2238.5
<b>1432</b>	507.7	197.5	989.9	1724.1
<b>1816</b>	429.7	162.0	834.4	914.1
<b>2200</b>	263.0	133.1	715.3	582.8
<b>11000</b>	135.8	85.4	229.8	553.7
<b>16000</b>	113.3	70.5	210.0	527.3

Cuando se incrementa la velocidad de agitación a 24000 rpm, ya no hay una reducción importante en el tamaño de partícula, es decir permanece constante, lo antes mencionado concuerda con un estudio previo realizado por (Know, 2001), para nanopartículas de PLGA con estrógeno estabilizadas con PVAL por el método de emulsificación–difusión. Nuestros resultados concuerdan de igual forma con los obtenidos en un trabajo previo realizado por nuestro grupo (Quintanar-Guerrero D, *et. al.*, 2005), para nanoesferas lipídicas por el método de emulsificación–difusión. Estos autores encontraron que incrementando la velocidad de agitación había una disminución en el tamaño del glóbulo de la emulsión dando origen a nanopartículas de menor tamaño hasta un límite de aproximadamente 100 nm.

En el análisis de ANOVA ( $\alpha = 0.05$ ) se obtuvo una  $F = 2.81$ ;  $P\text{-value} < 0.05$  para rpm y  $F = 3.28$ ;  $P\text{-value} < 0.05$  para el tipo de lípido (Anexo II a), lo que demuestra que hay diferencias significativas en la velocidad de agitación cuando se usa el agitador de velocidad variable y el homogenizador rotor/estator, por lo que no es factible realizar la preparación de las NLS con velocidades de agitación bajas (664 rpm), la velocidad mínima para obtener dispersiones de tamaño manométrico es 1800 rpm para los cuatro lípidos evaluados.

### 7.3. Proporción de fases

Una serie de lotes fueron preparados con el objetivo de evaluar la influencia de la proporción de fases (oleosa/acuosa) y encontrar la relación ideal. Los resultados obtenidos se muestran en la *Figura 12* y *Tabla 6*, como podemos apreciar la agregación del lípido es significativamente afectada por dos efectos, la concentración de lípido y por la viscosidad del sistema, ambos determinarán el grosor de la capa saturada a partir de la cual se forman las partículas.



**Figura 12.** Efecto de la proporción de fases sobre el TPP. Geleol®/P-127 (■); Compritol® ATO 888/P-127 (■); Gelucire® 44/14/P-127 (■) y Ácido Esteárico/PVA (■).

**Tabla 6.** Resultados de la influencia de la proporción de fases sobre el TPP usando cuatro lípidos modelo.

Relación Orgánica /acuosa	Geleol® (nm)	Compritol® ATO 888 (nm)	Gelucire® (nm)	Ácido Esteárico (nm)
1:8	2251.4	1594.4	257.4	592.0
1:4	1188.1	1330.0	140.8	817.4
1:2	715.3	263.0	133.1	582.8
3:4	1000.0	247.4	183.2	636.5
5:8	1547.7	269.3	207.4	783.0

En general los menores tamaños de partícula fueron obtenidos para la proporción 1:2 orgánica/acuosa. Si la proporción de la fase orgánica es baja, el lípido se encuentra en una alta cantidad lo que hace que la capa de saturación que se forma durante la difusión sea de mayor espesor, la cristalización será en el seno de una región rica en moléculas de lípido por lo que las partículas formadas serán de mayor tamaño de partícula.

Un similar comportamiento es observado cuando la proporción de fases permite la formación de emulsiones viscosas (altas proporciones de fase orgánica) ya que la viscosidad limita la velocidad de difusión por lo que la capa de saturación adyacente también será de mayor espesor. Este comportamiento puede ser explicado desde el punto de vista del mecanismo de formación propuesto para el proceso de emulsificación-difusión (Quintanar-Guerreo D, *et. al.*, 1997). La formación de las nanopartículas es altamente dependiente de la velocidad de difusión del disolvente de la fase interna hacia la externa y de la capacidad del estabilizante para prevenir la agregación del lípido. La difusión del disolvente acarrea lípido a la fase no-solvente formando regiones locales de supersaturación en la interfase glóbulo/fase acuosa, las cuales dan origen a los primeros núcleos de lípido. En base a la teoría de cristalización de lípidos, la nucleación se produce como consecuencia de rápidas fluctuaciones locales a escala molecular en una fase homogénea que está en estado de equilibrio metaestable. La forma metaestable nuclea primero, antes que la más estable, cuando es inducida por factores cinéticos como

supersaturación o superenfriamiento. Cuando influyen otros factores (temperatura, presión, etc), la forma más estable nuclea primero. Ocurriendo la formación del núcleo y posteriormente se da el crecimiento gradual del mismo. El crecimiento del cristal es un proceso capa por capa, y solo puede ocurrir en la cara del cristal. Hay que considerar la resistencia de difusión al desplazamiento de las moléculas hacia el lado creciente del cristal y la resistencia de integración de estas moléculas, debido a que las velocidades de cristalización pueden ser distintas.

Si el efecto protector por el estabilizante es el adecuado, se complementará la difusión del disolvente y se formaran las nanopartículas. Nuestros resultados concuerdan con los reportados por (Choi, 2002), donde la rápida difusión del solvente de la fase interna dentro de la fase externa provoca la agregación en partículas pequeñas.

El análisis de ANOVA ( $\alpha = 0.5$ ) se obtuvo una  $F = 2.37$ ;  $P\text{-value} > 0.05$  para la proporción de fases y una  $F = 7.45$ ;  $P\text{-value} < 0.05$  para el tipo de lípido, demuestra que hay diferencias significativas en el tipo de lípido y la proporción de fases óptima para los cuatro lípidos modelo utilizados es la de 1:2 (oleosa/acuosa). (Anexo II b).

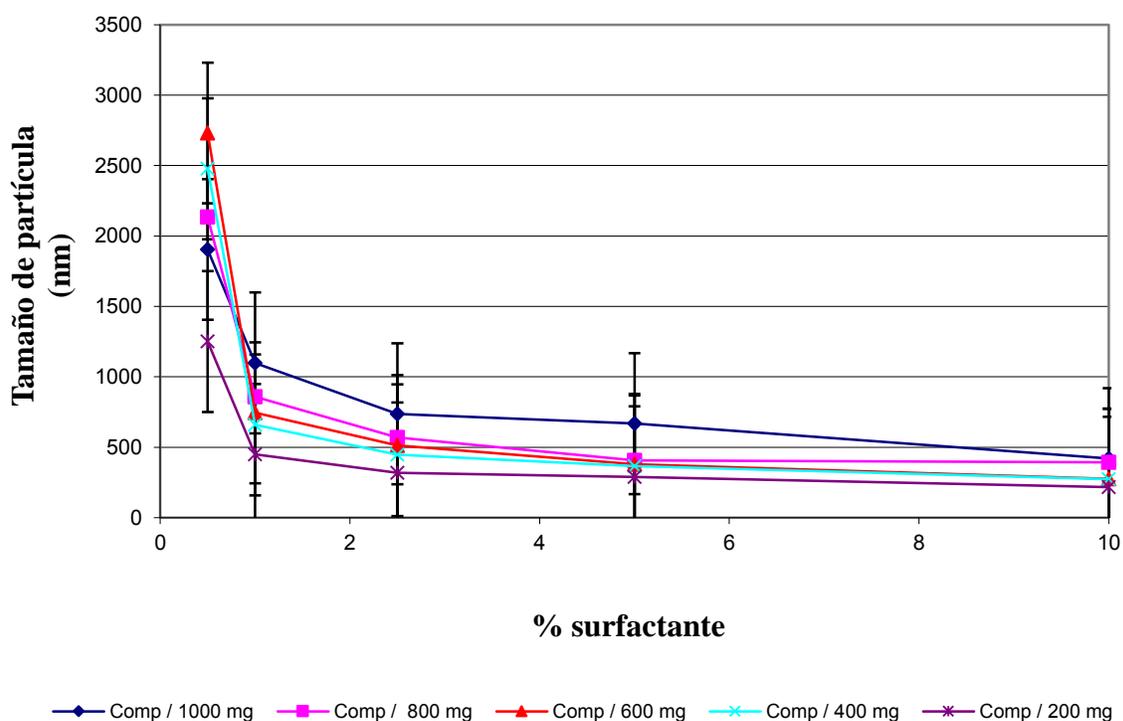
#### **7.4. Cantidad de surfactante y lípido**

Posteriormente, se prepararon una serie de lotes para poder evaluar la proporción de surfactante adecuada para estabilizar las NP y la cantidad de lípido que puede ser transformado en nanopartículas para obtener tamaños nanométricos. Se ha establecido que en procesos de formación de nanopartículas, el tamaño de partícula disminuye a medida que la cantidad de estabilizante aumenta hasta un cierto límite (Quintanar-Guerrero, Adaptation and optimization of the emulsification–diffusion technique to prepare lipidic nanospheres, 2005), es decir cuando el glóbulo alcanzó su menor tamaño, un exceso de estabilizante ya no es importante en la estabilización del glóbulo ni en la formación de las nanopartículas.

Como se explicó previamente la cantidad de lípido determina la tendencia de los agregados generados durante la difusión a coalescer y por lo tanto la talla de partícula obtenida. El comportamiento por efecto de la cantidad de estabilizante y lípido es similar

para los cuatro tipos utilizados. Se observa una marcada disminución de la talla entre 0.5 y 2.5 % p/v del estabilizante seguida de un menor efecto a altas concentraciones. Altas concentraciones de lípido dan tallas de partícula grandes sobre todo cuando se usan bajas concentraciones de estabilizante. Es importante señalar que aún a altas concentraciones de lípido es posible pasar a tallas nanométricas si se usa una adecuada concentración de estabilizante.

En la *Figura 13* y *Tabla 7* se muestran los resultados obtenidos por efecto de la concentración de estabilizante y cantidad de lípido para el Compritol® ATO 888. Usando 0.5 % p/v de P-127 se obtienen tamaños de partícula mayores a 1  $\mu\text{m}$ , tamaños nanométricos se obtienen a partir de 2.5 % de P-127. Tallas por debajo de 500 nm fueron obtenidas a una concentración del 10 % de estabilizante.



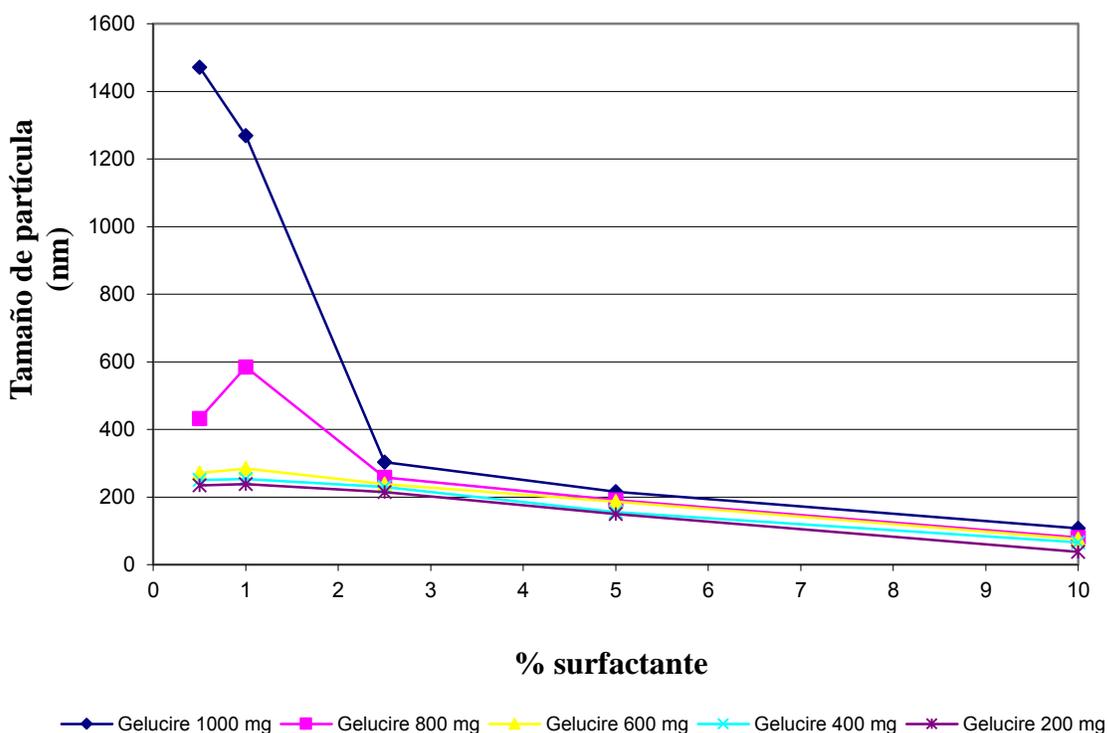
**Figura 13.** Efecto de porcentaje de surfactante (P-127) y cantidad de lípido sobre el TPP para Compritol® ATO 888. Compritol® ATO 888/1000 mg (◆); Compritol® ATO 888/800 mg (■); Compritol® ATO 888/600 mg (▲); Compritol® ATO 888/400 mg (×) y Compritol® ATO 888/200 mg (●).

**Tabla 7.** Resultados del TPP para Compritol® ATO 888 usando diferente % de surfactante y cantidad de lípido.

Lípido (mg)	% Surfactante				
	0.5	1.0	2.5	5.0	10
<b>1000</b>	1904.5 nm	1098.9 nm	737.0 nm	667.6 nm	419.2 nm
<b>800</b>	2135.7 nm	858.4 nm	568.3 nm	407.1 nm	392.4 nm
<b>600</b>	2731.6 nm	745.0 nm	512.0 nm	379.2 nm	274.7 nm
<b>400</b>	2477.7 nm	658.7 nm	447.3 nm	366.9 nm	273.0 nm
<b>200</b>	1250.8 nm	449.6 nm	318.6 nm	290.1 nm	215.9 nm

En el análisis ANOVA ( $\alpha = 0.5$ ) se obtuvo una  $F = 2.54$ ;  $P\text{-value} > 0.05$  para la cantidad de lípido y una  $F = 40.33$ ;  $P\text{-value} < 0.05$  para el % de surfactante, demuestra que hay diferencias significativas. (Anexo II c).

La *Figura 14* y *Tabla 8* muestran los resultados para el Gelucire® 44/14. En este caso se obtuvo un tamaño submicrónico con sólo 0.5 % de P-127 para todas las cantidades de lípido con excepción de 1000 mg. Tamaños de partícula menores a 100 nm fueron obtenidos cuando se utilizó una concentración de 10 % de P-127.



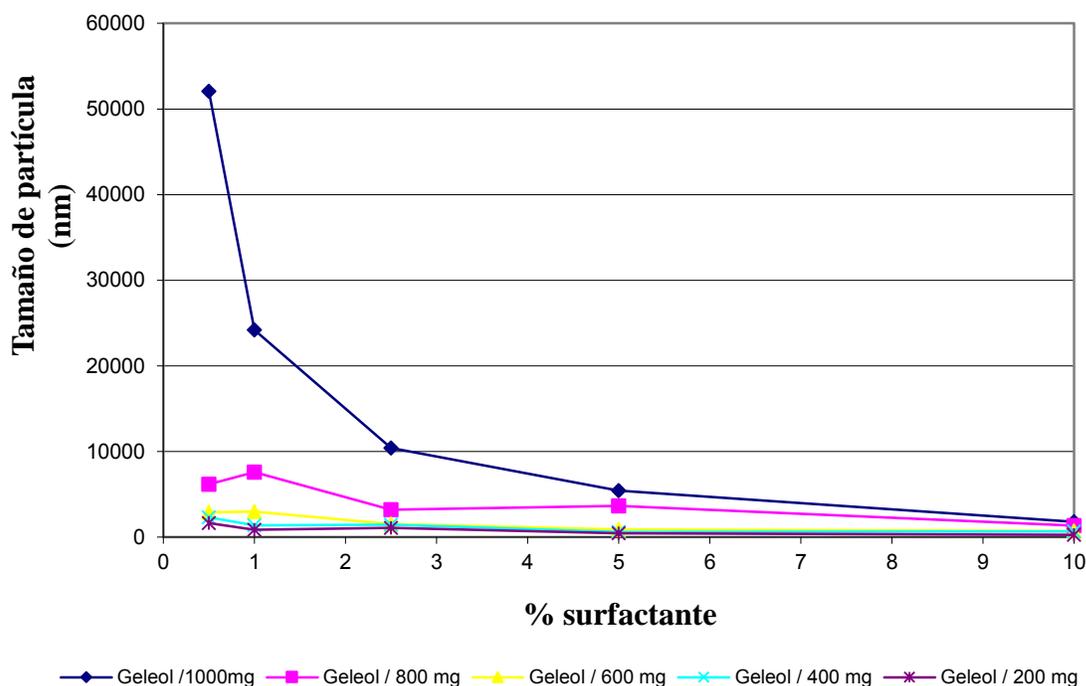
**Figura 14.** Efecto de porcentaje de surfactante (P-127) y cantidad de lípido sobre el TPP para Gelucire® 44/14. Gelucire® 44/14/1000 mg (◆); Gelucire® 44/14/800 mg (■); Gelucire® 44/14/600 mg (▲); Gelucire® 44/14/400 mg (×) y Gelucire® 44/14/200 mg (●).

**Tabla 8.** Resultados del TPP para Gelucire® 44/14 usando diferente % de surfactante y cantidad de lípido.

Lípido (mg)	% Surfactante				
	0.5	1.0	2.5	5.0	10
<b>1000</b>	1741.4 nm	1269.2 nm	303.1 nm	215.2 nm	107.1 nm
<b>800</b>	432.4 nm	584.1 nm	257.8 nm	191.5 nm	80.0 nm
<b>600</b>	271.2 nm	284.4 nm	238.5 nm	186.3 nm	75.7 nm
<b>400</b>	250.9 nm	253.4 nm	230.1 nm	155.1 nm	66.1 nm
<b>200</b>	234.5 nm	238.3 nm	214.8 nm	149.4 nm	37.6 nm

En el análisis ANOVA ( $\alpha = 0.5$ ) se obtuvo una  $F = 3.08$ ;  $P\text{-value} < 0.05$  para la cantidad de lípido y una  $F = 2.84$ ;  $P\text{-value} > 0.05$  para el % de surfactante, demuestra que hay diferencias significativas para la cantidad de lípido (Anexo II d).

En la *Figura 15* y *Tabla 9*, se muestran los resultados para el Geleol<sup>®</sup>, para este lípido la cantidad mínima con la cual se obtuvo tallas nanométricas para todas las cantidades ensayadas fue de 5 % p/v de P-127. Se obtuvieron tallas por debajo de 300 nm con 10 % de P-127.



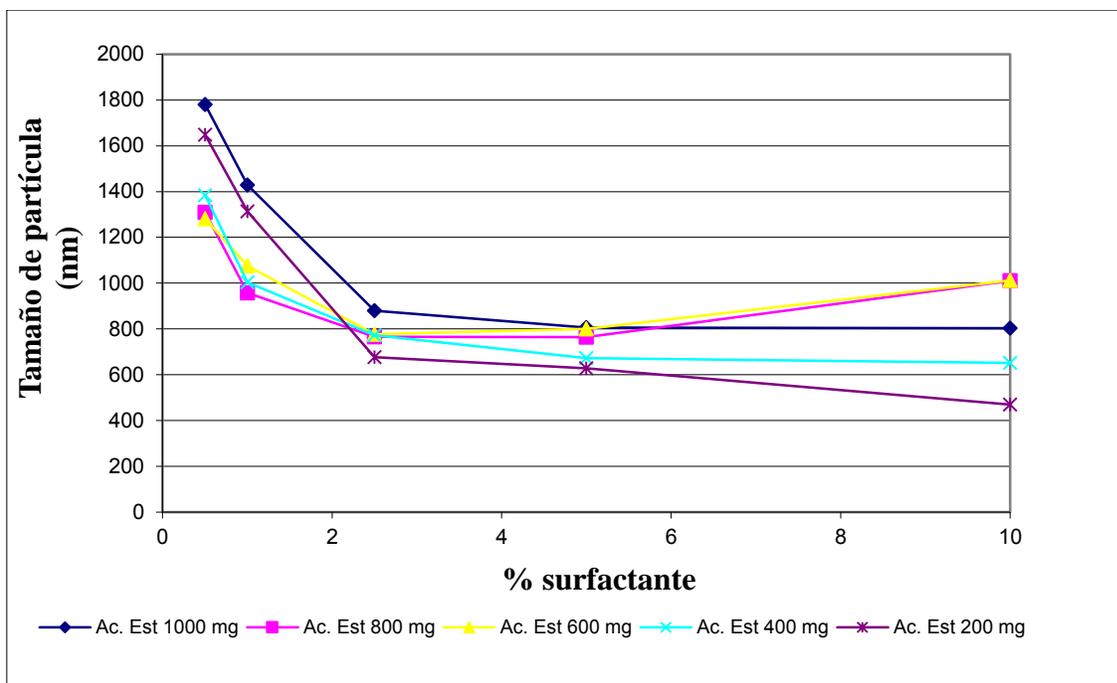
**Figura 15.** Efecto de porcentaje de surfactante (P-127) y cantidad de lípido sobre el TPP para Geleol<sup>®</sup>. Geleol<sup>®</sup>/1000 mg (◆); Geleol<sup>®</sup>/800 mg (■); Geleol<sup>®</sup>/600 mg (▲); Geleol<sup>®</sup>/400 mg (×) y Geleol<sup>®</sup>/200 mg (●).

**Tabla 9.** Resultados del TPP para Geleol® usando diferente % de surfactante y cantidad de lípido.

Lípido (mg)	% Surfactante				
	0.5	1.0	2.5	5.0	10
<b>1000</b>	52048 nm	24190.4 nm	10420.4 nm	5435.5 nm	1803.7 nm
<b>800</b>	6189.4 nm	7591.7 nm	3220.2 nm	3653.6 nm	1343.8 nm
<b>600</b>	2925.0 nm	2993.4 nm	1549.7 nm	918.3 nm	722.8 nm
<b>400</b>	2309.1 nm	1373.4 nm	1475.4 nm	627.0 nm	696.5 nm
<b>200</b>	1640.1 nm	861.9 nm	1078.5 nm	446.8 nm	273.1 nm

En el análisis ANOVA ( $\alpha = 0.5$ ) se obtuvo una  $F = 3.75$ ;  $P\text{-value} < 0.05$  para la cantidad de lípido y una  $F = 1.55$ ;  $P\text{-value} > 0.05$  para el % de surfactante, demuestra que hay diferencias significativas para la cantidad de lípido (Anexo II e).

En la *Figura 16* y *Tabla 10* se muestran los resultados para el Ácido Esteárico, se obtuvieron partículas de tamaño submicrónico desde un 2.5 % de PVAL. Para este lípido no se observa una clara disminución de la talla de partícula cuando se usan altas concentraciones de estabilizante. Las tallas observadas para todos los lotes fueron superiores a 500 nm. Estos resultados concuerdan con lo investigado por Trotta, *et. al.*, (2003); los cuales establecen que al incrementar el contenido de lípido por arriba del 5 - 10 %, se obtienen partículas grandes, incluyendo micropartículas y un amplio rango de distribución del tamaño. Esto es causado por una disminución de la eficiencia del proceso de homogenización y a un incremento en la probabilidad de aglomeración de las partículas.



**Figura 16.** Efecto de porcentaje de surfactante (PVAL) y cantidad de lípido sobre el TPP para Ácido Esteárico. Ácido Esteárico/1000 mg (◆); Ácido Esteárico/800 mg (■); Ácido Esteárico/600 mg (▲); Ácido Esteárico/400 mg (×) y Ácido Esteárico/200 mg (●).

**Tabla 10.** Resultados del TPP para Ácido Esteárico usando diferente % de surfactante y cantidad de lípido.

Lípido (mg)	% Surfactante				
	0.5	1.0	2.5	5.0	10
<b>1000</b>	1780.3 nm	1428.7 nm	879.4 nm	806.1 nm	803.0 nm
<b>800</b>	1309.1 nm	957.8 nm	764.9 nm	763.9 nm	1010.4 nm
<b>600</b>	1280.9 nm	1076.2 nm	775.9 nm	800.4 nm	1011.2 nm
<b>400</b>	1384.0 nm	1003.7 nm	772.3 nm	672.3 nm	652.1 nm
<b>200</b>	1648.3 nm	1313.3 nm	676.7 nm	627.7 nm	469.3 nm

En el análisis ANOVA ( $\alpha = 0.5$ ) se obtuvo una  $F = 1.45$ ;  $P\text{-value} > 0.05$  para la cantidad de lípido y una  $F = 18.20$ ;  $P\text{-value} > 0.05$  para el % de surfactante, demuestra que no hay diferencias significativas tanto para la cantidad de lípido como para el % de surfactante (Anexo II f).

En 2000, Ahlin preparó nanopartículas de polimetilmetacrilato (PMMA) usando PVAL como estabilizante por el método de emulsificación-difusión, este autor investigó el efecto de la concentración de PVAL sobre el tamaño de las nanopartículas de PMMA. Observaron que las nanopartículas de PMMA incrementan su talla o permanece constante con el incremento de la concentración de PVAL. Este efecto fue atribuido a un aumento de la viscosidad de la fase continua. En otro estudio, Know (2001) encontró que hay una concentración necesaria para la estabilización de las nanopartículas y el exceso del mismo ya no juega un papel importante en la reducción del tamaño de partícula. En 2006 Song, *et. al.*; prepararon nanopartículas de PLGA y encontraron que el tamaño de partícula es dependiente de la estabilidad de los glóbulos de la emulsión después de la difusión y si el efecto del estabilizante (Poloxámero 127) es el adecuado se formarán nanopartículas. Tanto el PVAL como el Poloxámero 127 son estabilizantes no iónicos los cuáles ejercen una acción de estabilización estérica sobre los glóbulos dispersados en la fase interna (Hu F, *et. al.*, 2002).

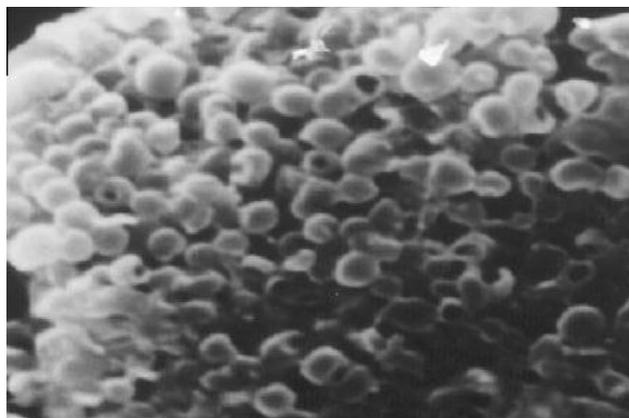
Las nanopartículas son formadas cuando el estabilizante permanece en la interface líquido – líquido durante el proceso de difusión, y si el efecto protector es el adecuado. Asimismo, el mecanismo de acción del PVA es mediante repulsión de cargas eléctricas entre las interfaces de contacto, lo que indica que al incrementar la concentración de estabilizante más moléculas son absorbidas sobre la interface de los glóbulos de la emulsión, lo que le da una mayor protección a los glóbulos de la emulsión dando como resultado tamaños de partícula pequeños.

## 7.5. Microscopía electrónica de barrido

La Figura 17 y 18 muestran las micrografías obtenidas para las NLS de Compritol® ATO 888 y para el Avicel PH 200.

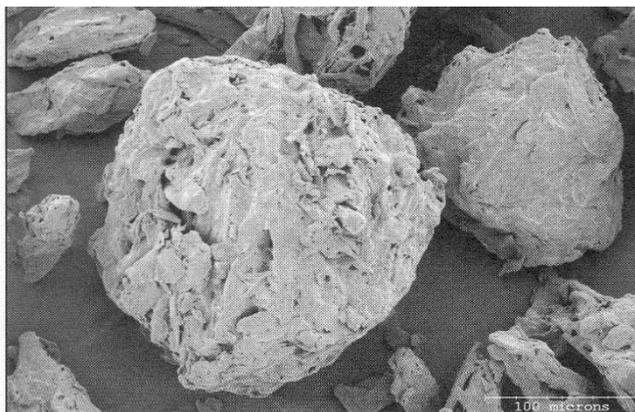
Mediante la microscopía electrónica de barrido se pudo confirmar el tamaño de partícula y distribución obtenido por el método de dispersión de luz. Asimismo, podemos observar la forma esférica de las nanopartículas para el caso del Compritol® ATO 888 las cuales están dentro del rango nanométrico.

La morfología de las partículas es un factor importante para las propiedades de flujo de los materiales, las partículas grandes, esféricas y densas fluirán mejor que las partículas pequeñas, ligeras y de formas irregulares. Para el caso del Avicel® PH 200 podemos observar que este tipo de polvo comercial está formado por partículas de tamaño grande, lo cual sirve para incrementar el flujo, su tamaño de partícula oscila alrededor de 180 micras. Las partículas de Avicel® PH-200 son más redondas y de formas más esféricas que el Avicel® PH-102 una característica que contribuye a una superior fluidez de compresión.



**Figura 17.** Micrografía de microscopía electrónica de barrido de Compritol® ATO 888 (10,000 x). \*

**\*Fotografía tomada en el laboratorio de microscopía electrónica por el Técnico Rodolfo Robles G. Fes-Cuautitlán. UNAM**



**Figura 18.** Micrografía de microscopía electrónica de barrido de Avicel® PH 200 (10,000 x). \*

#### 7.6. Caracterización de las NP's de Compritol® ATO 888

Es de vital importancia trabajar con sistemas nanométricos con un tamaño de partícula menor a 1000 nm, por tal motivo se prepararon NLS de Compritol® ATO 888 por el método de emulsificación – desplazamiento de solvente. La tabla 11 muestra los resultados obtenidos del tamaño de partícula promedio (nm) para el Compritol® ATO 888 con 5 % de P-127 a 24,000 r.p.m.

**Tabla 11.** Tamaño de partícula promedio, índice de polidispersión y potencial zeta para NLS de Compritol® ATO 888.

Lípido	Tamaño de partícula (nm)	I.P	$\Psi_z$ (mV)
Compritol® ATO 888	100.5 ± 16.75	0.21 ± 0.06	-7.33 ± 3.89

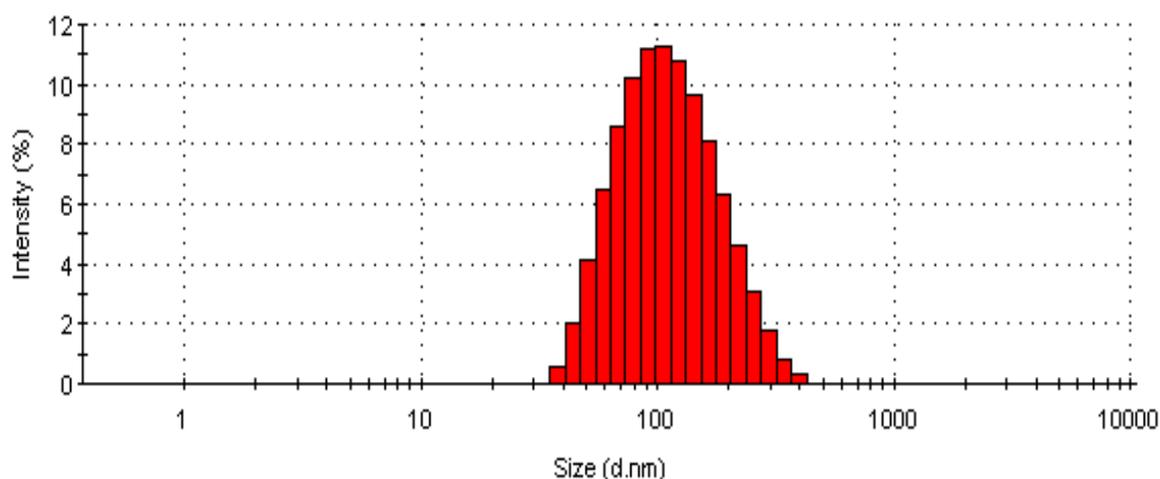
$\Psi_z$  = Potencial zeta.

IP = Índice de Polidispersión.

Se obtuvo un tamaño de partícula homogéneo de  $100.5 \pm 16.7$  nm con una sola población unimodal (*Figura 19*), un índice de polidispersión de  $0.21 \pm 0.06$  y un potencial zeta de  $-7.33 \pm 3.89$ .

El potencial zeta es la medición de la carga superficial de la nanopartícula y define la estabilidad de la dispersión y se ha reportado que cuando éste incrementa en su valor absoluto las interacciones repulsivas son más grandes de tal manera que son más estables, asimismo debe tener un valor absoluto de  $|30 \text{ mV}|$  o mayor para asegurar dispersiones estables (Müller R. J., 2001).

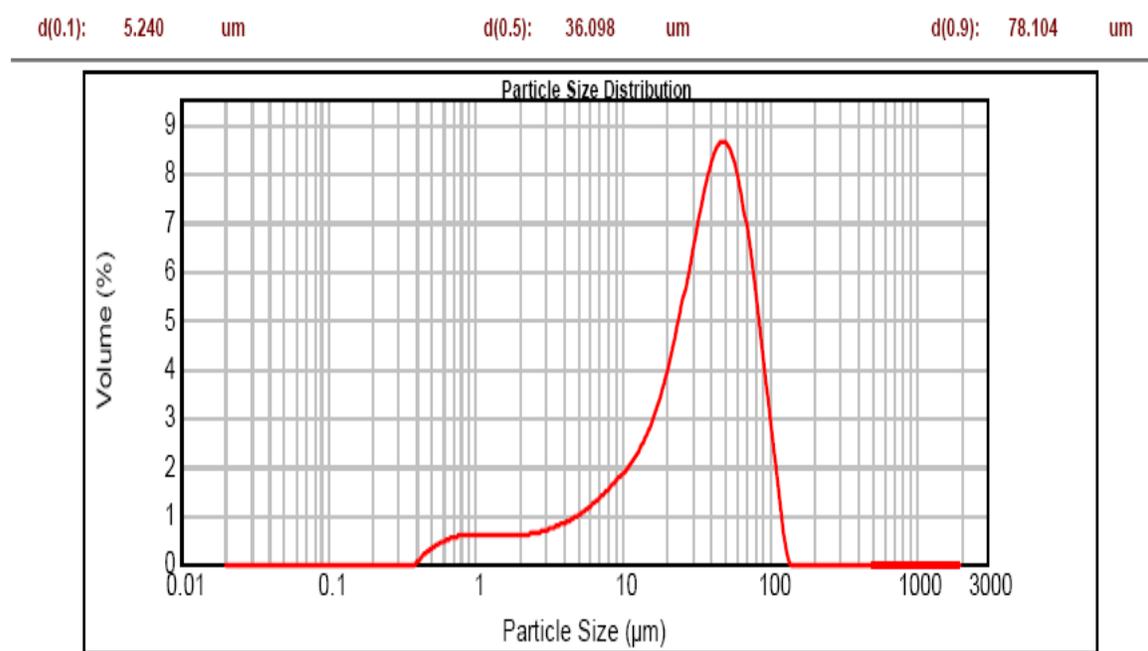
En base a lo anterior, podemos decir que el efecto protector del estabilizante es por impedimento estérico, debido a que estos coloides de alto peso molecular se adsorben en la superficie de la partícula por medio de un grupo ancla (lipofílico), quedando libre la parte hidrofílica formando un efecto de rebote, lo que impide que los glóbulos coalescan, lo que le confiere estabilidad a la dispersión.



**Figura 19.** Distribución del tamaño de partícula de NP's de Compritol® ATO 888, determinado por el método de dispersión de luz.

Se realizó la medición del tamaño de partícula de la materia prima de Compritol® ATO 888 con la finalidad de ver si era factible la reducción del tamaño de partícula mediante una criomolienda o algún otro método de molienda, y plantear un diseño factorial en el

cual se incluyera la incorporación del Compritol® ATO 888 como materia prima (tamaños de partícula al 100 % y al 50 %) con la finalidad de experimentar si era factible obtener una mayor lubricación del sistema con sólo realizar una reducción en el tamaño de partícula sin la necesidad de elaborar las NLS. El tamaño de partícula obtenido de la materia prima fue de 36.1  $\mu\text{m}$  por la técnica de dispersión de luz (*Figura 20*). Sin embargo no fue posible realizar la reducción del tamaño de partícula de la materia prima por ningún método, por tal motivo se trabajó con el 100 % del tamaño de partícula dándonos como resultado un diseño factorial de 90 experimentos (Anexo I).



**Figura 20.** *Tamaño de partícula de Compritol® ATO 888 materia prima, determinado por el método de dispersión de luz.*

## 7.7. Aplicación de NLS de Compritol® ATO 888 en el proceso de compresión directa

### 7.7.1. Efecto de NLS sobre la fuerza de eyección

Un diseño factorial  $2^k$  fue planteado para investigar la forma de cómo influyen  $k$  factores sobre una variable respuesta y en cada factor se consideran dos niveles solamente. La réplica completa de un diseño de este tipo requiere  $2 \times 2 \times \dots \times 2 = 2^k$  observaciones y

recibe el nombre de diseño factorial  $2^k$ . Este diseño nos permitió estudiar la influencia del tipo y porcentaje de lubricante, del tiempo de mezclado y de la fuerza de compresión sobre la fuerza de eyección con la finalidad de ver si era factible obtener una mejor lubricación del sistema y por ende disminuir la cantidad de material logrando eficientar el proceso de lubricación.

La *Tabla 12, 13, Figura 21 y 22* nos muestran los datos experimentales del estudio de compresión directa obtenidos de la fuerza de eyección y el porcentaje de reducción de la fricción en función al tipo y cantidad de lubricante usado.

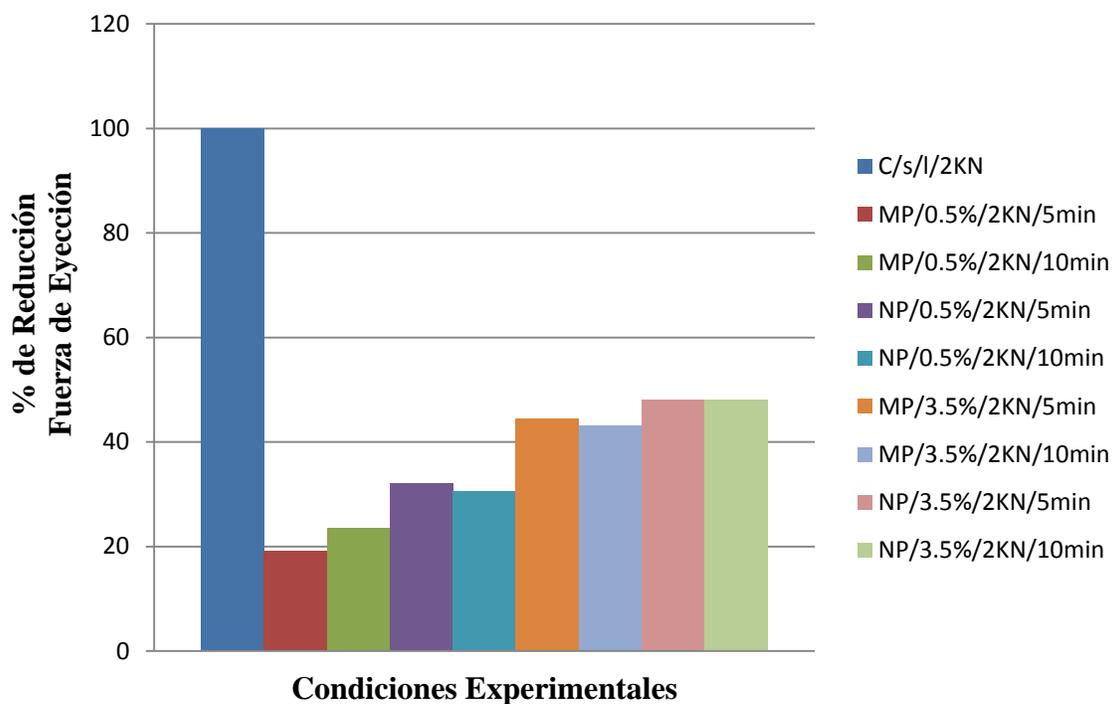
**Tabla 12.** Datos experimentales de la fuerza de eyección obtenida a una fuerza de compresión de 2 KN, usando un equipo Instron® (4411) a una velocidad de 5 mm/min.

Lubricante (%)	Fuerza de Eyección (N)	% Reducción de la fricción	t (min)	Fuerza de Compresión (KN)	Tipo de Lubricante
0	229.3	100.0	0	2	s/l
0.5	185.2	19.2	5	2	mp
0.5	175.4	23.5	10	2	mp
0.5	155.7	32.0	5	2	np
0.5	159.3	30.5	10	2	np
3.5	127.3	44.4	5	2	mp
3.5	130.5	43.0	10	2	mp
3.5	119.0	48.0	5	2	np
3.5	119.3	47.9	10	2	np

Nota: s/l = sin lubricante.

mp = materia prima.

np = nanopartículas.



**Figura 21.** Porcentaje de reducción de la fuerza de fricción en función al tipo y al porcentaje de lubricante (sin lubricante, con lubricante al 0.5 % y 3.5 % p/p usando materia prima y nanopartículas, a una fuerza de compresión de 2 KN y un tiempo de mezclado de 5 y 10 min).

**Tabla 13.** Datos experimentales de la fuerza de eyección obtenida a una Fuerza de Compresión de 3.5 KN, usando un equipo Instron® (4411) a una velocidad de 5 mm/min.

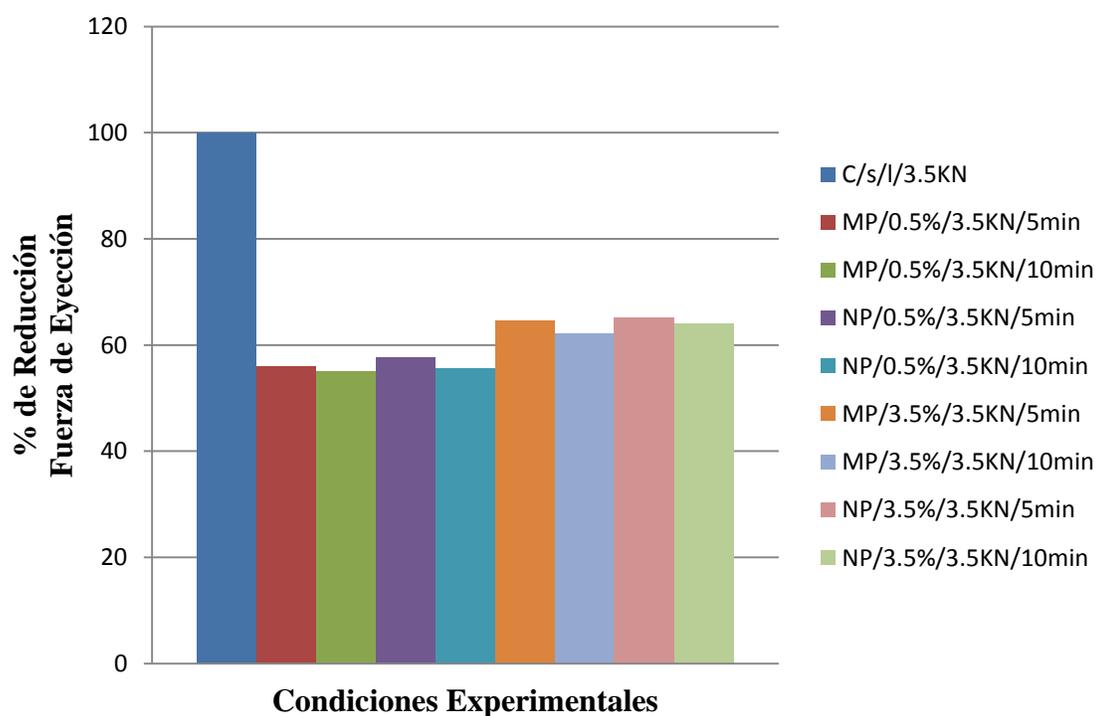
Lubricante (%)	Fuerza de Eyección (N)	% Reducción de la fricción	t (min)	Fuerza de Compresión (KN)	Tipo de Lubricante
0	434.1	100.00	0	3.5	s/l
0.5	191.04	55.99	5	3.5	mp
0.5	195.08	55.06	10	3.5	mp
0.5	183.62	57.70	5	3.5	np
0.5	192.32	55.70	10	3.5	np

3.5	153.66	64.60	5	3.5	mp
3.5	164.4	62.13	10	3.5	mp
3.5	151.22	65.16	5	3.5	np
3.5	156.34	63.99	10	3.5	np

Nota: s/l = sin lubricante.

mp = materia prima.

np = nanopartículas.



**Figura 22.** Porcentaje de reducción de la fuerza de fricción en función al tipo y al porcentaje de lubricante (sin lubricante, con lubricante al 0.5 % y 3.5 % p/p usando materia prima y nanopartículas, a una fuerza de compresión de 3.5 KN y un tiempo de mezclado de 5 y 10 min).

La fuerza de eyección obtenida para una formulación de celulosa microcristalina o Avicel® PH 200 sin lubricante a una fuerza de compresión de 2 KN fue de 229.3 N con módulo de Young ( $Y$ ) de 4.92 Mpa y una tenacidad ( $T$ ) de 7.1 Mpa; a 3.5 KN fue de 434.1 N, con un  $Y$  de 5.901 MPa y  $T$  de 11.4 MPa. La tenacidad de un material es la habilidad para absorber energía en forma de deformación plástica, antes de romperse. El módulo de Young o módulo elástico es un tipo de constante elástica que relaciona una medida relacionada con la tensión y una medida relacionada con la deformación. Es un parámetro que caracteriza el comportamiento de un material elástico, según la dirección en la que se aplica una fuerza. Para un material elástico lineal e isótropo, el módulo de Young tiene el mismo valor para una tracción que para una compresión, siendo una constante independiente del esfuerzo siempre que no exceda de un valor máximo denominado límite elástico, el cual es siempre mayor que cero.

Como se puede observar en los resultados obtenidos para el Avicel® PH 200 sin lubricante, este material tiene la ventaja que puede formar compactos a muy bajas fuerzas de compresión además que los comprimidos de celulosa microcristalina tienen un coeficiente de fricción tan bajo que puede no requerir adición de lubricante, entre otras características tienen un alto potencial de disolución, forma comprimidos desintegrantes y el mecanismo de formación de compacto es principalmente por deformación plástica. Las principales limitaciones de la celulosa microcristalina son que presenta una densidad de "bulto" relativamente baja, tiene sensibilidad al lubricante y es un material higroscópico, además que es afectado de manera importante por el contenido de humedad (Alderborn, G y Nyström, C, 1996). La adición de lubricante afecta la fuerza de compresión del punzón superior haciendo que se requiera una mayor fuerza para formar los compactos a la misma resistencia a la ruptura, y no hay diferencias en lo que corresponde a la fuerza de eyección con la adición de lubricante, cuando es de esperarse que hubiera una disminución del coeficiente de fricción al ir incrementando la adición de lubricante hasta que se abatiera el umbral de plasticidad y empezara a observar el efecto contrario, es decir un incremento de la fuerza de eyección (Alfred, M., 1983).

El tamaño de partícula inicial del polvo para hacer los compactos no tiene ninguna incidencia sobre la fuerza de compactación en ausencia de lubricante. Sin lubricante, la

fuerza de compactación es independiente del tamaño de partícula inicial. Sin embargo, en la presencia de lubricante, la fuerza de compactación depende del tamaño de partícula inicial. Este hecho es importante y debe ser considerado durante el desarrollo de la formulación, ya que se entiende generalmente que existen variaciones en las propiedades de celulosa microcristalina obtenidas de diferentes fuentes (Almaya, 2008). Como se mencionó anteriormente, no existen problemas cuando se elaboran comprimidos de Avicel® PH 200 sin lubricante a 2 KN y a 3.5 KN sin embargo cuando se realizan las mezclas con lubricante si se ve afectada la fuerza de eyección lográndose una disminución en la misma.

El Compritol® ATO 888 está compuesto por una mezcla de ácidos grasos principalmente dibehenato de glicerilo pulverizado, fabricado con materiales de estricto origen vegetal. En el área farmacéutica se utiliza como lubricante para comprimidos y cápsulas (de 0.5-3%), como matriz lipofílica para liberación de sustancias en comprimidos y cápsulas (mayor al 10%), agente enlazante para compresión directa (Jannin, 2003).

En el área cosmética como agente viscosante para las fases oleosas (1- 5%) en emulsiones w/o ó o/w (a un 10-15% para geles de silicón), como agente compactante para polvos compactos, mejora la estabilidad a la temperatura de las emulsiones y permite a los químicos gelificar todo tipo de aceites (5-15%).

En un estudio realizado por Wang, (2010) una cantidad igual al 2% (w/w) de Compritol 888 mostró la misma eficacia de lubricación que 0,75% (w/w) de estearato de magnesio en comprimidos de celulosa microcristalina. Aunque el Compritol® ATO 888 se utiliza en una cantidad mayor, no afectan negativamente a la dureza del comprimido o el tiempo de desintegración.

Comparando los resultados obtenidos de fuerza de eyección cuando se aplicó un lubricante en forma de materia prima en todos los casos el lubricante disminuyó la fuerza de eyección del comprimido. En la *Tabla 14* se ve el efecto de la adición del lubricante sobre la resistencia a la ruptura (Anexo III y IV). Cuando se aplicó un 0.5 % de lubricante en forma de materia prima con un tiempo de mezclado de 5 o 10 min, no existió diferencia en la fuerza de eyección obtenida la cual fue de ~ 185 N, de manera general podemos

decir que no hubo diferencias entre el tiempo de mezclado de 5 y 10 min cuando se usa materia prima de Compritol® ATO 888 como lubricante. Sin embargo, comparando estos resultados con los obtenidos sin lubricante, hay diferencias muy importantes en la fuerza de eyección, en Y y en T cuando se adiciona el lubricante logrando una disminución en todos estos parámetros. Comparando los resultados usando como lubricante las NP's de Compritol® ATO 888 se logra disminuir aún más la fricción producida en la eyección obteniéndose valores de  $\sim 120 - 150$  N. Lo anterior pudo deberse a que las nanopartículas tienen una gran área superficial de exposición, por tal motivo se forma una capa de recubrimiento en la partícula del Avicel® PH 200, logrando eficientar el proceso de lubricación.

Dicho de otra manera, la tenacidad es el ABC es decir la energía total que absorbe un material hasta la compresión y se relaciona con el módulo de compresibilidad o Young, existe un momento en el cual por más que se comprima a esa fuerza ya no se va a modificar porque el material llego a su límite elástico. Asimismo, cuando se tiene una mayor tenacidad significa que va a existir una mayor cohesividad entre las moléculas y esta se ve reflejada en la resistencia en la ruptura obtenida.

**Tabla 14.** Datos promedio de peso y resistencia a la ruptura para comprimidos fabricados por compresión directa a una fuerza de compresión de 2 KN y 3.5 KN.

Fórmula	2 KN				3.5 KN			
	Peso (g)	D.s	R.r (kp)	D.s	Peso (g)	D.s	R.r (kp)	D.s
s/l	0.58	0.04	<b>11.50</b>	1.13	0.58	0.01	<b>20.04</b>	0.83
mp/0.5%/5 min	0.60	0.02	<b>10.18</b>	0.44	0.59	0.02	<b>17.56</b>	0.64
np/0.5%/5 min	0.58	0.02	<b>9.04</b>	0.65	0.58	0.01	<b>18.64</b>	0.61
mp/0.5%/10 min	0.58	0.03	<b>10.36</b>	1.06	0.58	0.02	<b>20.72</b>	1.96
np/0.5%/10 min	0.58	0.03	<b>8.22</b>	0.69	0.58	0.02	<b>16.54</b>	1.10

<b>mp/3.5%/5 min</b>	0.61	0.02	<b>10.04</b>	0.82	0.58	0.04	<b>17.70</b>	0.71
<b>np/3.5%/5 min</b>	0.58	0.01	<b>5.60</b>	0.15	0.56	0.01	<b>11.56</b>	0.43
<b>mp/3.5%/10 min</b>	0.61	0.00	<b>10.26</b>	0.67	0.57	0.02	<b>19.66</b>	0.77
<b>np/3.5%/10 min</b>	0.57	0.03	<b>4.90</b>	0.32	0.56	0.01	<b>10.48</b>	0.75

Dónde:

s/l = sin lubricante

mp y np = Tipo de lubricante (Materia Prima o Nanopartículas)

% = Porcentaje de lubricante.

min = Tiempo de mezclado (5 o 10 min).

D.S = Desviación estándar.

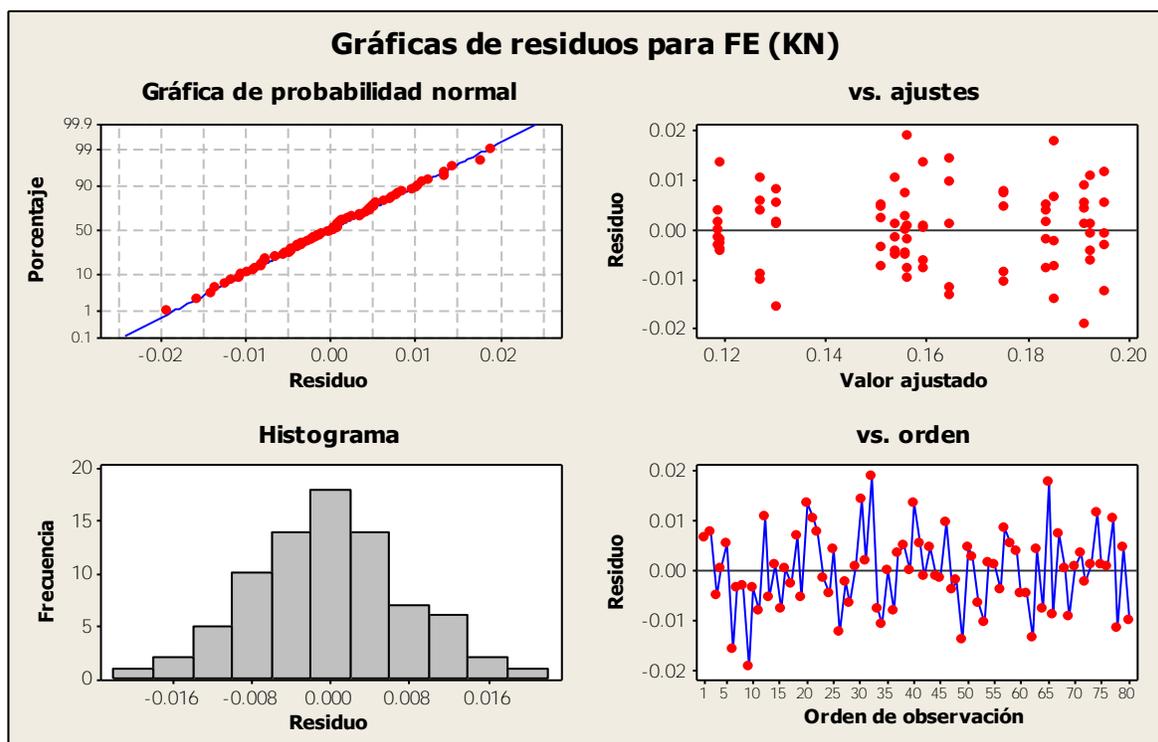
### 7.8. Factores que influyen en la fuerza de eyección mediante el diseño factorial $2^k$ , en donde $k = 4$

El diseño  $2^k$  es particularmente útil en el trabajo experimental, nos permite tener el menor número de experimentos con los cuales puede estudiarse  $k$  factores en un diseño factorial completo. Debido a que sólo hay dos niveles para cada factor, la respuesta es lineal en el intervalo de los niveles elegidos de los factores (Montgomery, 1991). El modelo del ajuste factorial (Anexo I) puede ser explicado de acuerdo con los coeficientes con un efecto significativo  $\alpha=0.05$  y una  $R^2$ -ajustada de 95.44 %.

Para ver la homogeneidad de los datos se realizaron gráficas de probabilidad normal, histograma, residuos, etc. En el contexto de la regresión lineal, llamamos residuos a las diferencias entre los valores de la variable dependiente observados y los valores que predecimos a partir de nuestra recta de regresión. El análisis de los residuos es básico

para verificar las hipótesis del modelo de regresión. Un residuo “grande” indica que la observación está lejos del modelo estimado y, por tanto, la predicción de esta observación es mala. Las observaciones con residuos grandes se denominan observaciones atípicas o heterogéneas (*outliers*) (Miller, 2002).

La *Figura 23* nos muestra las distintas gráficas de residuos para la fuerza de eyección y nos sirven para saber si se distribuyen normalmente, tal como lo demuestran las curvas de distribución que exhiben el mismo patrón.

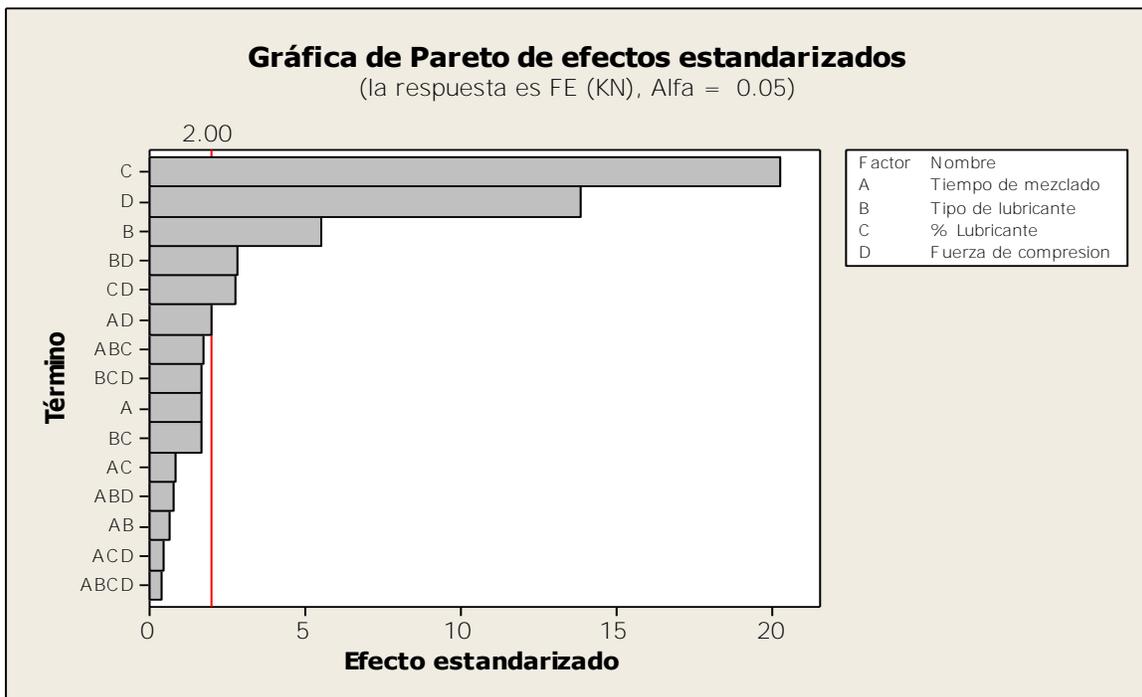


**Figura 23.** Gráfica de residuos para la fuerza de eyección.

La gráfica de probabilidad normal se usa para detectar anomalías. Una línea aproximadamente recta indica que los residuos se distribuyen normalmente. El histograma de los residuos nos sirve para detectar diversos valores máximos, valores atípicos y anomalías. El histograma debe ser aproximadamente simétrico y con forma de campana. Los residuos contra los valores ajustados se usan para detectar varianzas no constantes, términos de orden superior omitidos y valores atípicos. Los residuos se deben dispersar aleatoriamente en torno a cero y los residuos contra orden

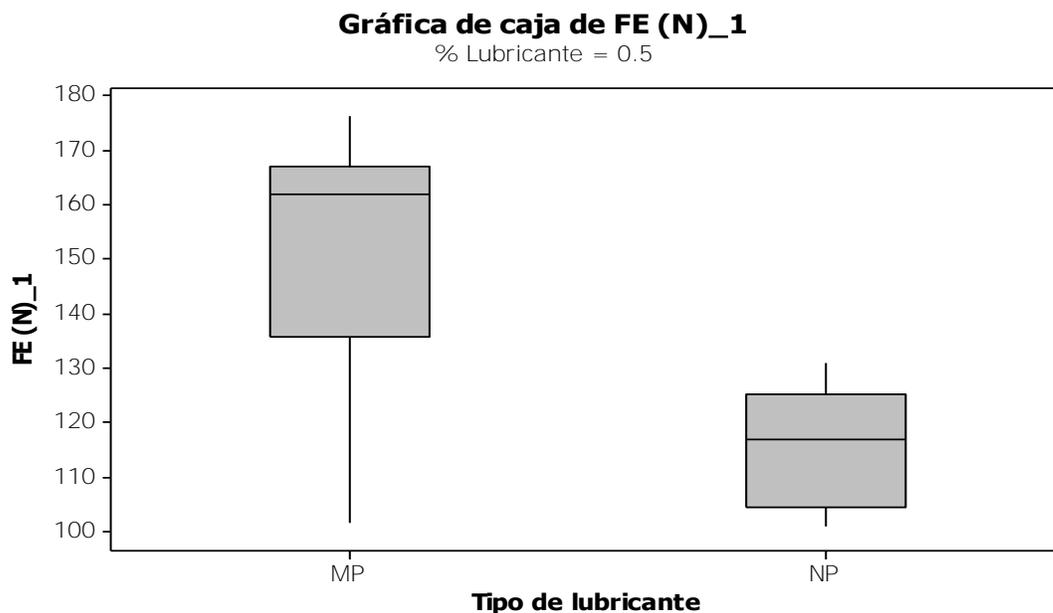
se usan para detectar la dependencia del tiempo de los residuos. Los residuos no deben exhibir un patrón claro. En nuestro caso en base a lo anterior podemos apreciar que nuestros datos se distribuyen normalmente.

Las gráficas de Pareto son una comparación cuantitativa y ordenada de elementos o factores según su contribución a un determinado efecto. El objetivo de esta comparación es clasificar dichos elementos en dos categorías: pocas vitales, elementos muy importantes en su contribución, y muchos triviales, elementos poco importantes en ella; de acuerdo a la *Figura 24* en donde se resumen los resultados obtenidos para la fuerza de eyección, podemos apreciar los efectos de los factores y si estos se extienden más allá de la línea de referencia son significativos en el nivel predeterminado de 0.05 (Berenson, 1996). Como podemos apreciar la variable que tiene un mayor impacto sobre la fuerza de eyección es el porcentaje de lubricante, seguido de la fuerza de compresión, el tipo de lubricante y las interacciones entre tipo de lubricante y fuerza de compresión, porcentaje de lubricante y fuerza de compresión.

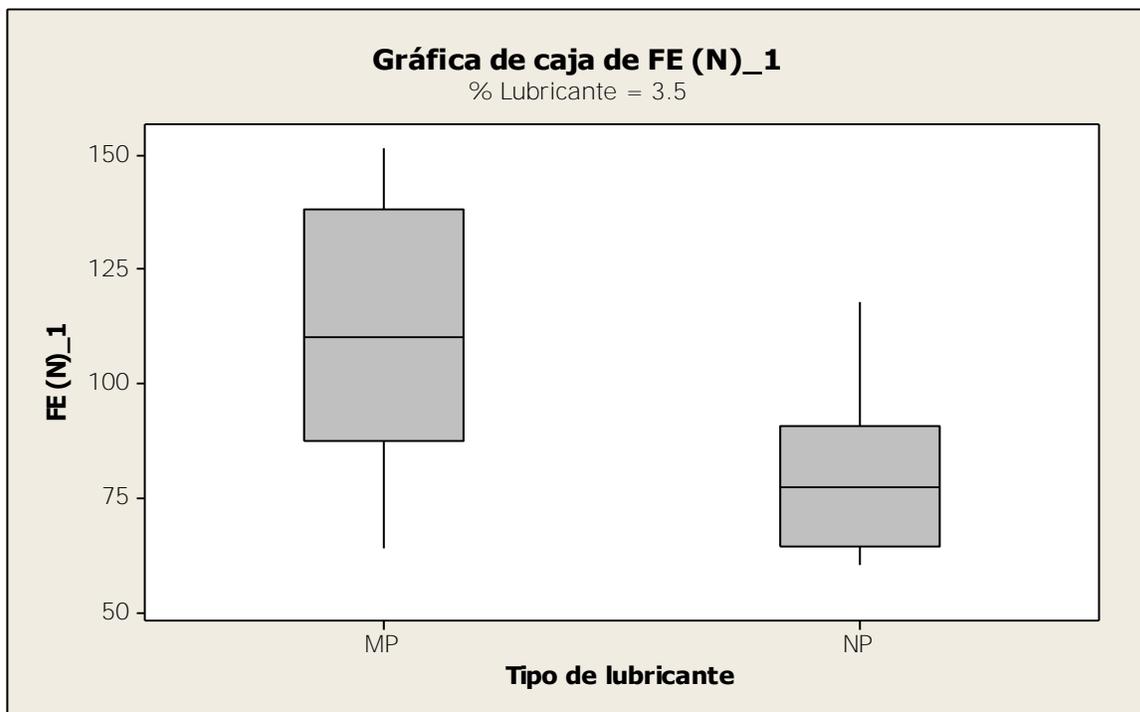


**Figura 24.** Análisis de Pareto del efecto de los factores principales que influyen de la Fuerza de Eyección.

Los diagramas de caja son una presentación visual que describe varias características importantes tales como la dispersión y simetría. Esta caja rectangular está dividida por un segmento horizontal el cual representa la mediana y tiene como extremos los valores mínimo y máximo de la variable. Las líneas que sobresalen de la caja se llaman bigotes los cuales tienen un límite de prolongación, de modo que cualquier dato o caso que no se encuentre dentro de este rango es marcado e identificado individualmente (Daniel, 1999). Los resultados anteriores pueden ser corroborados con las gráficas de cajas (*Figura 25 y 26*) que muestra las diferencias existentes entre el tipo de lubricante en relación a su concentración (%); cuando la concentración fue de 0.5 % se observa que la desviación estándar es mayor cuando se utiliza (MP) con fuerzas de eyección de entre 135 a 167 N, mientras que en NP la altura de la caja es menor lo que implica menor variación de los resultados teniendo con ello un mejor control de proceso con NP, la variación de fuerza de eyección fue de 104 a 125 N. La misma tendencia es la mostrada por las muestras que contenían 3.5 % de lubricante siendo las de NP las de menor fuerza de eyección en un 26.6 % con respecto a las que tienen MP. A mayor % de lubricante mayor desviación estándar presentan las muestras en las que se empleó MP.



**Figura 25.** Gráfica de cajas para materia prima y nanopartículas con 0.5 % p/p de lubricante.



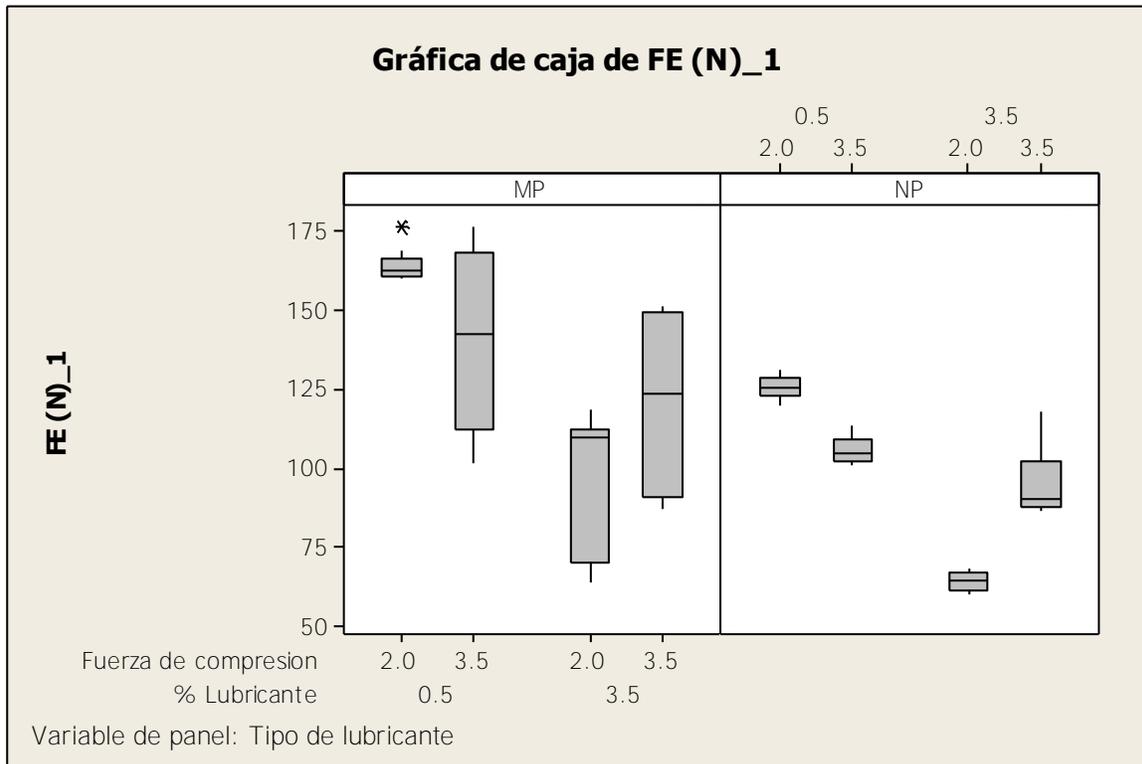
**Figura 26.** Gráfica de cajas para materia prima y nanopartículas con 3.5 % p/p de lubricante.

### 7.9. Variables involucradas sobre la fuerza de eyección

El modelo obtenido es capaz de predecir el comportamiento de las variables con una  $R^2$ -adj = 97.54 %. Se resalta que la eyección tiene que ver en un inicio con la compactación final del material, siendo la interacción entre el tipo de lubricante, % de lubricante y la fuerza de compresión de los comprimidos las variables con mayor efecto sobre esta propiedad. El tiempo de mezclado no tiene influencia sobre la eyección, sin embargo, el tipo de lubricante, % y la fuerza de compresión son una constante que influye sobre la eyección.

La *Figura 27* muestra el efecto de las variables involucradas sobre la fuerza de eyección, mostrando que en general las muestras tratadas con MP, tienen una mayor desviación estándar y son mayores las fuerzas de eyección, mientras que las tratadas con NP tienen menores fuerzas y una menor desviación estándar lo que implica un mayor control de

proceso, mostrando que el punto de mayor influencia se presenta cuando la fuerza de compresión fue de 2 kN y 3.5 % de lubricante.

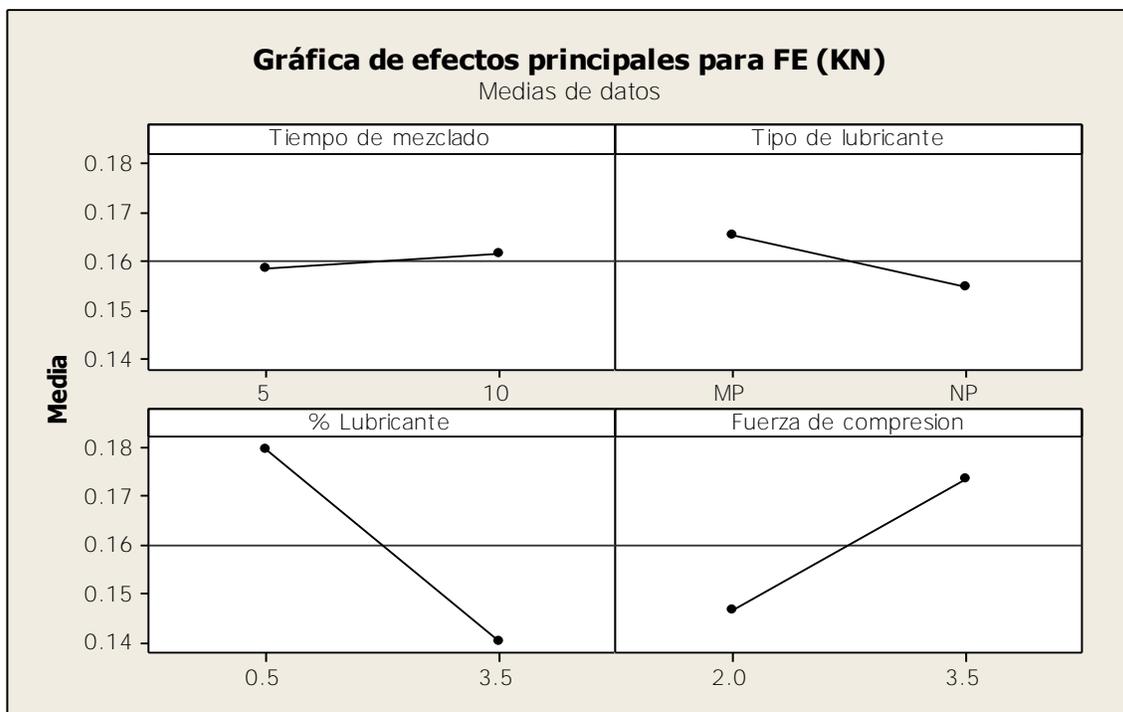


**Figura 27.** Gráfica de cajas de las variables involucradas sobre la fuerza de eyección.

Existen dos tipos básicos de efectos experimentales: efectos principales y efectos de interacción.

Por efecto principal debemos entender el que produce una variable independiente en un diseño factorial, sin considerar la presencia de otras variables independientes en el mismo diseño. El término *principal* es sinónimo de "fundamental", "básico" o "elemental", esto es, que sirve de base o fundamento a otros. El motivo de esto es que cuando en un mismo diseño un efecto principal significativo participa además de una interacción significativa, no es posible interpretar aquél sin conocimiento de ésta (Devore, 2001).

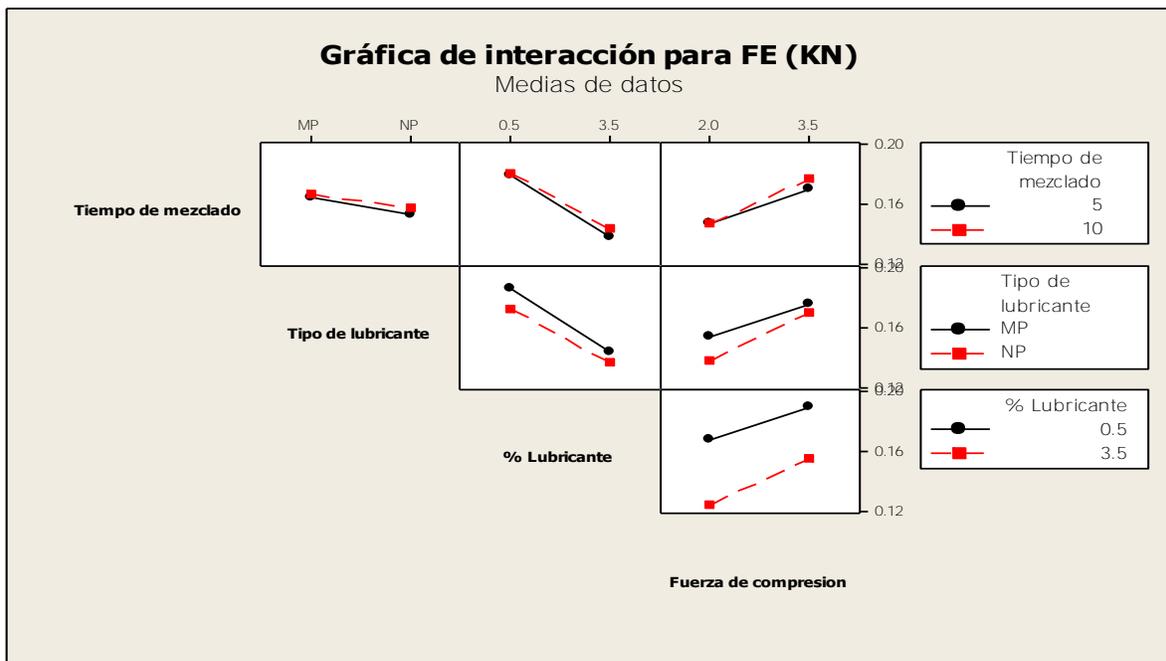
La *Figura 28* de efectos principales, podemos observar que el % de lubricante tiene un efecto mayor que las demás variables, seguido por la fuerza de compresión. Es decir, la línea que conecta las respuestas medias para 0.5 % y el 3.5 % tiene una pendiente más abrupta que las demás líneas que conectan las otras respuestas medias. Siendo el % de lubricante el factor que más afecta la fuerza de eyección. Asimismo, se observa que a un menor tiempo de mezclado, cuando el tipo de lubricante son nanopartículas y la concentración es del 3.5 %, hay una menor tenacidad del material. No viéndose esta propiedad influenciada por la fuerza de compresión.



**Figura 28.** Gráfica de comparación de medias sobre la fuerza de eyección.

Por interacción entre dos variables independientes debemos entender que el efecto de una de ellas es distinto en diferente nivel de la otra. Una gráfica de interacción muestra el impacto que tiene el cambio de la configuración de un factor sobre otro factor. Debido a que una interacción puede aumentar o disminuir los efectos principales, la evaluación de las interacciones es extremadamente importante.

La *Figura 29* nos muestra que el tiempo de mezclado no tiene un efecto significativo en la fuerza de eyección, a diferencia que si lo tienen el tipo de lubricante, el porcentaje de lubricante y la fuerza de compresión. En esta gráfica podemos apreciar que existe una pequeña interacción en el tiempo de mezclado tanto en materia prima como en nanopartículas, y hay una mayor interacción cuando se usa 0.5 % de lubricante y una fuerza de compresión de 2 KN, sin embargo de manera general podemos decir que no hay interacciones significativas. Con el tipo de lubricante se da el caso contrario que con el tiempo de mezclado es decir hay una mayor interacción con 3.5 %. En cuanto al tipo de lubricante se ve que tiene un mayor efecto en la fuerza de eyección cuando se usa el 0.5 %.



**Figura 29.** Gráfica de interacción para la fuerza de eyección.

Comparando los resultados obtenidos de fuerza de eyección cuando se aplica un lubricante en forma de materia prima en todos los casos el lubricante disminuye la fricción en la eyección del comprimido y eso también se ve reflejado en la resistencia a la ruptura.

Cuando se usan nanopartículas como lubricantes se logra disminuir aún más la fricción producida en la eyección, eficientando la lubricación y lográndose obtener valores menores en los parámetros de tenacidad y módulo de Young.

Con el estudio realizado se demuestra que las nanopartículas de Compritol® ATO 888 tienen mejores propiedades lubricantes en comparación a la materia prima impactando directamente en la fuerza de eyección y en la fricción, de tal manera que se disminuye las cantidades de lubricante usado y por ende se ve reflejado en la resistencia a la ruptura de los comprimidos.

## VIII. CONCLUSIONES

- Los resultados obtenidos demuestran que la técnica de emulsificación – desplazamiento de solvente representa una mejor alternativa para preparar NLS en relación con el método de emulsificación-difusión y otros métodos, el cual nos permite incrementar la concentración del lípido hasta ~20 mg/ml.
- Se obtuvieron dispersiones lipídicas de talla submicrónica a partir de Compritol® 888 ATO, Gelucire® 44/14, Geleol® y Ácido Esteárico, siendo las condiciones óptimas de preparación las siguientes: 200 mg de lípido, 5 % de surfactante, 2200 r.p.m y una proporción de fases 2:4.
- El método es potencialmente escalable, debido a que es robusto, reproducible, se logra la recuperación del solvente y puede tener aplicaciones farmacéuticas para la implementación de nuevas fórmulas mediante la carga de activos con características lipofílicas.
- Se evaluaron distintas formulaciones con y sin lubricante para ver cómo influye en la disminución de la fricción. Los resultados reflejan que las NP's de Compritol® ATO 888 usadas como lubricantes en una formulación modelo de compresión directa reducen la fricción en un 48 % a 2 KN y un 65 % a 3.5 KN, por tal motivo son aptas para eficientar el proceso de lubricación logrando conservar las propiedades lubricantes del sistema y por ende disminuir las cantidades de lubricante usado.
- Las nanopartículas como lubricantes impactan directamente en la fuerza de eyección, fuerza de fricción y disminución en la resistencia a la ruptura de los comprimidos.

## IX. PERSPECTIVAS

- Realizar un estudio comparando el Estearato de Magnesio y el Compritol® ATO 888 en forma de materia prima y nanopartículas como lubricantes, trabajándolos a distintos porcentajes (0.5 – 3.0 %) y a fuerzas de compresión (2 y 3.5 KN) usando distintos materiales comerciales de compresión directa (Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 200, Ditab, Destab 90 S, Destab 90 A, Lactosa Spray Dried, con la finalidad de hacer un estudio de lubricación y poder determinar si es posible eficientar este proceso.
- Realizar el escalamiento a nivel industrial, probando materiales plásticos y fragmentables.
- Incorporar dentro de la formulación un principio activo con características lipofílicas para evaluar su liberación como sistema de liberación controlada.
- Aplicación del concepto de nanolubricantes en otras áreas como cosmética, automotriz, etc; con la finalidad de realizar nuevas fórmulas y eficientar el proceso de lubricación.

---

## X. REFERENCIAS

- Ahlin, P. K. (2000). Influence of spin probe structure on its distribution on SLN dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*, 196, 241-244.
- Alderborn, G. N. (1996). *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. New York: Marcel Dekker.
- Alfred, M. (1983). *Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Science* (4 ed.). London.
- Almaya, A. A. (2008). Effect of Particle size on Compaction of Materials with Different Deformation Mechanisms with and without Lubricants. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 9(2), 414-418.
- Ansel, H. C. (1981). *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms* (3 ed.). Philadelphia, U.S.A: Lea & Febiger.
- Armstrong, N. A. (2007). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: Tablet Manufacture*. Welsh School of Pharmacy, Cardiff University, Cardiff, U.K.: Marcel Dekker.
- Augsburger, L. (2007). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: Tablet Formulation*. USA: Marcel Dekker.
- Aulton, M. E. (2004). *Farmacia. La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas*. España: Gea Consultoría Editorial.
- Augsburger, L. H. (2008). *Pharmaceutical Dosage Forms: Rational Design and Formulation* (3 ed., Vol. 2). USA.
- Bannister, E. (2007). *Lubrication for Industry*. USA: Industrial Press Inc.
- Berenson, M. L. (1996). *Estadística Básica en Administración, conceptos y aplicaciones*. México: Pearson.
- Calvin, S. (2008). Mechanism of moisture induced variations in true density and compaction properties of microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 346, 93–101.
- Campbell, S. D. (2002). Comparison of crystallization properties of a palm stearin/canola oil blend and lard in bulk and emulsified form. *Food Research International*, 35, 935–944.

- 
- Cavalli, R. B. (2003). Duodenal administration of solid lipid nanoparticles loaded with different percentages of tobramycin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 92, 1085–1094.
- Choi, S. K. (2002). Thermodynamic parameters on poly(D,L-lactide-co-glycolide) particle size in emulsification-diffusion process. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 201, 283-289.
- Coupland, J. N. (2002). Crystallization in emulsions. *Current Opinion in Colloid and Interface Science*, 7, 445–450.
- Daniel, W. (1999). *Bioestadística*. México: Limusa.
- Devore, J. (2001). *Probabilidad y Estadística para Ingeniería y Ciencias*. (5 ed.). México: Thomson Learning.
- Gasco, M. (2007). Lipid Nanoparticles: perspectives and callenges. *Avanced Drug Delivery Reviews*.
- Helmann, J. (1982). *Farmacotecnia Teórica y Práctica* (Vol. II). México: Continental.
- Heurtault, B. S. (2003). Physico-chemical stability of colloidal lipid particles. *Biomaterials*, 24, 4283–4300.
- Hou, D. (2003). The production and characteristics of solid lipid nanoparticles (SLNs). *Biomaterials*, 24, 1781-1785.
- Hsu, S. M. (2004). Nano-lubrication: concept and design. *Tribology International*, 37, 537–545.
- Hu, F. (2005). Preparation and characterization of stearic acid nanostructured lipid carriers by solvent diffusion method in an aqueous system. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 45, 167–173.
- Hu, F. Y. (2002). Preparation of solid lipid nanoparticles with clobetasol propionate by a novel solvent diffusion method in aqueous system and physicochemical characterization. *International Journal of Pharmaceutics*, 239, 121-128.
- Jannin, V. (2003). Comparative study of the lubricant performance of Compritol 888 ATO either used by blending or by hot melt coating. *International Journal of Pharmaceutics*, 262, 39–45.
- Know, H. L. (2001). Preparation of PLGA nanoparticles containing estrogen by emulsification-diffusion method. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 182, 23–30.

- 
- Lee, C. (2009). A Study on The Tribological Characteristics of Graphite Nano Lubricants. *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing*, 10(1), 85-90.
- Leroux, J. A. (1996). New approach for the preparation of nanoparticles by Emulsification – Diffusion method. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*(143), 133-141.
- Liberman, H. L. (1989). *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Vol. 1). New York: Marcel Dekker, INC.
- Lippacher, A. M. (2004). Liquid and semisolid SLNe dispersions for topical application: rheological characterization. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58, 561–567.
- Luo, Y. C. (2006). Solid lipid nanoparticles for enhancing vinpocetine's oral bioavailability. *Journal of Controlled Release*, 114, 53–59.
- Mangematin, V. W. (2012). The future of nanotechnologies. *Technovation*, 32, 157-160.
- Manjunath, K. R. (2005). Solid lipid nanoparticles as drug delivery systems. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(2), 127–144.
- Mehenert, W. M. (2001). Solid lipid nanoparticles, characterization and applications. (47), 165-196.
- Miller, J. N. (2002). *Estadística y Quimiometría para Química Analítica*. Madrid: Pearson.
- Mohanraj, V. C. (2006). Nanoparticles - A review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 5(1), 561-573.
- Montgomery, D. C. (1991). *Diseño y Análisis de Experimentos*. México, Df.: Grupo Editorial Iberoamerica.
- Müller, R. H. (2000). Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery. A review of state of the art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 161 – 178.
- Müller, R. J. (2001). Nanosuspensions as particle drugs formulations in therapy. Rationale for development and what we can expect for the future. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 47, 3-19.
- Müller, R. M. (1997). Solid lipid nanoparticles (SLN) as potential carrier for human use: interaction with human granulocytes. *Journal of Controlled Release*, 47, 261–269.

- 
- Müller, R. R. (2002). Solid Lipid Nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NCL) in cosmetic and dermatological preparations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, 131–155.
- Murakami, H. K. (2000). Utilization of poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles for preparation of mini-depot tablets by direct compres. *Journal of Controlled Release*, 67, 29–36.
- NOM-073-SSAI-1993., N. O. (s.f.). "Estabilidad de Medicamentos".
- Nystrom, C. G. (1993). Bonding Surface area and bonding mechanism-two important factors for the understanding of Powder compactability. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(17 & 18), 2143-2196.
- Phanidhara, R. K. (2005). Impact of Solid-State Properties on Lubrication Efficacy of Magnesium Stearate. *Pharmaceutical Development and Technology*, 10, 423-437.
- Priano, L. E. (2007). Solid lipid nanoparticles incorporating melatonin as new model for sustained oral and transdermal delivery. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 7, 1–6.
- Quintanar-Guerrero, D. (1996). Influence of stabilizing agents and preparative variables on the formation of poly(D,L-lactic acid) nanoparticles by an emulsification-diffusion technique. *International Journal of Pharmaceutics*(143), 133-141.
- Quintanar-Guerrero, D. (1997). A mechanistic study of the formation of polymer nanoparticles by the emulsification–diffusion technique. *Colloid and Polymer Science*, 275, 640-647.
- Quintanar-Guerrero, D. (1998). Preparation Techniques and Mechanisms of Formation of Biodegradable Nanoparticles from Preformed Polymers. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 24(12), 1113-1128.
- Quintanar-Guerrero, D. (1999). Pseudolatex preparation using a novel emulsion–diffusion process involving direct displacement of partially water-miscible solvents by distillation. *International Journal of Pharmaceutics*, 188, 155-164.
- Quintanar-Guerrero, D. (2005). Adaptation and optimization of the emulsification–diffusion technique to prepare lipidic nanospheres. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1315, 1–8.
- Rudnick, R. L. (2003). *Lubricant Additives*. USA: Marcel Dekker.
- Rumpf, H. (1962). *The strength of granules and agglomerates*. New York: W.A. Knepper.

- 
- Sahoo, S. P. (2007). The present and future of nanotechnology in human health care. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 3, 20-31.
- Sato, K. (2001). Crystallization behaviour of fats and lipids - a review. *Chemical Engineering Science*, 56, 2255-2265.
- Schmidt, C. B. (1999). Incorporation of polymeric nanoparticles into solid dosage forms. *Journal of Controlled Release*, 57, 115-125.
- Schubert, M. (2005). Characterisation of surface-modified solid lipid nanoparticles (SLN): Influence of lecithin and nonionic emulsifier. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 61, 77–86.
- Sheik-Salem, M. (1988). *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 14(7), 895-965.
- Siepmann, J. K. (2000). Calculation of the required size and shape of hydroxypropyl methylcellulose matrices to achieve desired drug release profiles. *International Journal of Pharmaceutics*, 201, 151–164.
- Song, K. L. (2006). The effect of type of organic phase solvents on the particle size of poly(D,L-lactide-co-glycolide) nanoparticles. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 162-167.
- Strickland, W. A. (1960). The Physics of Tablet Compression. Mechanism of Action and Evaluation of Tablet Lubricants. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 49(1), 35-40.
- Takeuchi, H. (1998). Spray-dried composite particles of lactose and sodium alginate for direct tableting and controlled releasing. *International Journal of Pharmaceutics*, 174, 91–100.
- Tamayo, E. D. (2005). Adaptation and optimization of the emulsification-diffusion technique to prepare lipidic nanospheres. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*(26), 211-218.
- Trotta, M. (2003). Preparation of solid lipid nanoparticles by a solvent emulsification-diffusion technique. *International Journal of Pharmaceutics*(257), 153-160.
- Uzonovic, A. V. (2007). Effect of Magnesium stearate concentration on dissolution properties of ranitidine hydrochloride coated tablets. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 7(3), 279-283.
- Wang, J. (2010). Lubrication in Tablet Formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 75, 1–15.

- Westesen, K. B. (1997). Physicochemical characterization of lipid nanoparticles and evaluation of their drug loading capacity and sustained release potential. *Journal of Controlled Release*, 48.
- Wissing, S. A. (2003). Cosmetic applications for solid lipid nanoparticles (SLN). *International Journal of Pharmaceutics*, 254, 65–68.
- Wissing, S. K. (2004). Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*(56), 1257-1272.
- Wissing, S. M. (2002). Solid lipid nanoparticles as carrier for sunscreens: in vitro release and in vivo skin penetration. *Journal of Controlled Release*, 81, 225–233.

## XI. ANEXOS

### ANEXO I

Diseño factorial completamente aleatorizado  $2^k$   $k = 4$ , de las distintas muestras de la fórmula de compresión directa.

Orden Std	Orden Corrida	Punto Central	Bloques	Tiempo de mezclado	Tipo de lubricante	Lubricante (%)	Fuerza de compresión (KN)
1	1	1	1	5	MP	0.5	2
17	17	1	1	5	MP	0.5	2
33	33	1	1	5	MP	0.5	2
49	49	1	1	5	MP	0.5	2
65	65	1	1	5	MP	0.5	2
9	9	1	1	5	MP	0.5	3.5
25	25	1	1	5	MP	0.5	3.5
41	41	1	1	5	MP	0.5	3.5
57	57	1	1	5	MP	0.5	3.5
73	73	1	1	5	MP	0.5	3.5
5	5	1	1	5	MP	3.5	2
21	21	1	1	5	MP	3.5	2
37	37	1	1	5	MP	3.5	2
53	53	1	1	5	MP	3.5	2
69	69	1	1	5	MP	3.5	2
13	13	1	1	5	MP	3.5	3.5
29	29	1	1	5	MP	3.5	3.5
45	45	1	1	5	MP	3.5	3.5
61	61	1	1	5	MP	3.5	3.5
77	77	1	1	5	MP	3.5	3.5

<b>3</b>	3	1	1	5	NP	0.5	2
<b>19</b>	19	1	1	5	NP	0.5	2
<b>35</b>	35	1	1	5	NP	0.5	2
<b>51</b>	51	1	1	5	NP	0.5	2
<b>67</b>	67	1	1	5	NP	0.5	2
<b>11</b>	11	1	1	5	NP	0.5	3.5
<b>27</b>	27	1	1	5	NP	0.5	3.5
<b>43</b>	43	1	1	5	NP	0.5	3.5
<b>59</b>	59	1	1	5	NP	0.5	3.5
<b>75</b>	75	1	1	5	NP	0.5	3.5
<b>7</b>	7	1	1	5	NP	3.5	2
<b>23</b>	23	1	1	5	NP	3.5	2
<b>39</b>	39	1	1	5	NP	3.5	2
<b>55</b>	55	1	1	5	NP	3.5	2
<b>71</b>	71	1	1	5	NP	3.5	2
<b>15</b>	15	1	1	5	NP	3.5	3.5
<b>31</b>	31	1	1	5	NP	3.5	3.5
<b>47</b>	47	1	1	5	NP	3.5	3.5
<b>63</b>	63	1	1	5	NP	3.5	3.5
<b>79</b>	79	1	1	5	NP	3.5	3.5
<b>2</b>	2	1	1	10	MP	0.5	2
<b>18</b>	18	1	1	10	MP	0.5	2
<b>34</b>	34	1	1	10	MP	0.5	2
<b>50</b>	50	1	1	10	MP	0.5	2
<b>66</b>	66	1	1	10	MP	0.5	2
<b>10</b>	10	1	1	10	MP	0.5	3.5
<b>26</b>	26	1	1	10	MP	0.5	3.5
<b>42</b>	42	1	1	10	MP	0.5	3.5
<b>58</b>	58	1	1	10	MP	0.5	3.5
<b>74</b>	74	1	1	10	MP	0.5	3.5

<b>6</b>	6	1	1	10	MP	3.5	2
<b>22</b>	22	1	1	10	MP	3.5	2
<b>38</b>	38	1	1	10	MP	3.5	2
<b>54</b>	54	1	1	10	MP	3.5	2
<b>70</b>	70	1	1	10	MP	3.5	2
<b>14</b>	14	1	1	10	MP	3.5	3.5
<b>30</b>	30	1	1	10	MP	3.5	3.5
<b>46</b>	46	1	1	10	MP	3.5	3.5
<b>62</b>	62	1	1	10	MP	3.5	3.5
<b>78</b>	78	1	1	10	MP	3.5	3.5
<b>4</b>	4	1	1	10	NP	0.5	2
<b>20</b>	20	1	1	10	NP	0.5	2
<b>36</b>	36	1	1	10	NP	0.5	2
<b>52</b>	52	1	1	10	NP	0.5	2
<b>68</b>	68	1	1	10	NP	0.5	2
<b>12</b>	12	1	1	10	NP	0.5	3.5
<b>28</b>	28	1	1	10	NP	0.5	3.5
<b>44</b>	44	1	1	10	NP	0.5	3.5
<b>60</b>	60	1	1	10	NP	0.5	3.5
<b>76</b>	76	1	1	10	NP	0.5	3.5
<b>8</b>	8	1	1	10	NP	3.5	2
<b>24</b>	24	1	1	10	NP	3.5	2
<b>40</b>	40	1	1	10	NP	3.5	2
<b>56</b>	56	1	1	10	NP	3.5	2
<b>72</b>	72	1	1	10	NP	3.5	2
<b>16</b>	16	1	1	10	NP	3.5	3.5
<b>32</b>	32	1	1	10	NP	3.5	3.5
<b>48</b>	48	1	1	10	NP	3.5	3.5
<b>64</b>	64	1	1	10	NP	3.5	3.5
<b>80</b>	80	1	1	10	NP	3.5	3.5

## ANEXO II

- a) Tabla de ANOVA para el efecto de la velocidad de agitación sobre el TPP, para los cuatro lípidos modelo.

<b>Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo</b>				
<b>Resumen</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>
<b>664</b>	4	14046.45	3511.6125	14599062.1
<b>1048</b>	4	7451.61	1862.9025	3721732.84
<b>1432</b>	4	3419.3	854.825	442151.43
<b>1816</b>	4	2340.29	585.0725	124503.409
<b>2200</b>	4	1694.32	423.58	73543.9592
<b>11000</b>	4	1004.79	251.1975	44259.3102
<b>16000</b>	4	921.22	230.305	42615.3758
<b>Compritol® ATO 888</b>	7	3127.04	446.72	119674.465
<b>Gelucire® 44/14</b>	7	1292.54	184.648571	13755.5558
<b>Geleol®</b>	7	16267.94	2323.99143	10419581.8
<b>Ácido Esteárico</b>	7	10190.46	1455.78	1371672.28

<b>ANÁLISIS DE VARIANZA</b>						
<b>Origen de las variaciones</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>
<b>rpm</b>	34629923.9	6	5771653.99	<b>2.8140545</b>	<b>0.0412213</b>	2.66130452
<b>Lípido</b>	20225424.8	3	6741808.26	<b>3.28706744</b>	<b>0.04460426</b>	3.1599076
<b>Error</b>	36918180.4	18	2051010.02			
<b>Total</b>	91773529.1	27				

b) Tabla de ANOVA para el efecto de la proporción de fase orgánica/acuosa sobre el TPP para los cuatro lípidos modelo.

<b>Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo</b>				
<b>Resumen</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>
<b>prop. 1:8</b>	4	4695.2	1173.8	838802.107
<b>prop. 1:4</b>	4	3476.48	869.12	282443.462
<b>prop. 1:2</b>	4	1694.32	423.58	73543.9592
<b>prop. 3:4</b>	4	2067.19	516.7975	143883.503
<b>prop. 5:8</b>	4	2807.52	701.88	384527.323
<b>Geleol®</b>	5	6702.62	1340.524	350654.598
<b>Compritol® ATO 888</b>	5	3704.31	740.862	442441.028
<b>Gelucire® 44/14</b>	5	921.96	184.392	2597.71387
<b>Ácido Esteárico</b>	5	3411.82	682.364	12140.4767

<b>ANÁLISIS DE VARIANZA</b>						
<b>Origen de las variaciones</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>
<b>Fases</b>	1424818.32	4	356204.5799	<b>2.36613056</b>	<b>0.11130955</b>	3.25916005
<b>Lípido</b>	3363084.11	3	1121028.038	<b>7.44655979</b>	<b>0.00446746</b>	3.4902996
<b>Error</b>	1806516.95	12	150543.079			
<b>Total</b>	6594419.38	19				

c) Tabla de ANOVA para el efecto de la cantidad de lípido de Compritol® ATO 888 y % de surfactante sobre el TPP.

<b>Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo</b>				
<b>Resumen</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>
<b>1000</b>	5	4827.32	965.464	334718.8637
<b>800</b>	5	4362.05	872.41	533871.3759
<b>600</b>	5	4642.66	928.532	1046910.016
<b>400</b>	5	4223.78	844.756	853583.5819
<b>200</b>	5	2525.09	505.018	180941.7227
<b>0.5</b>	5	10500.43	2100.086	325581.1069
<b>1</b>	5	3810.72	762.144	57834.29893
<b>2.5</b>	5	2583.38	516.676	23817.04753
<b>5</b>	5	2111.02	422.204	20707.55633
<b>10</b>	5	1575.35	315.07	7514.8039

<b>ANÁLISIS DE VARIANZA</b>						
<b>Origen de las variaciones</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>
<b>mg</b>	677299.699	4	169324.925	<b>2.544996738</b>	<b>0.080006918</b>	3.00691738
<b>% surf</b>	10735582.7	4	2683895.67	<b>40.3396354</b>	<b>3.63148E-08</b>	3.00691738
<b>Error</b>	1064519.56	16	66532.4722			
<b>Total</b>	12477401.9	24				

d) Tabla de ANOVA para el efecto de la cantidad de lípido de Gelucire® 44/14® y % de surfactante sobre el TPP.

<b>Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo</b>				
<b>RESUMEN</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>
<b>1000</b>	5	3636.14	727.228	537235.976
<b>800</b>	5	1546.01	309.202	39942.1014
<b>600</b>	5	1056.18	211.236	7173.41588
<b>400</b>	5	955.78	191.156	6474.29188
<b>200</b>	5	874.72	174.944	7166.40493
<b>0.5</b>	5	2930.45	586.09	423377.873
<b>1</b>	5	2629.64	525.928	192801.998
<b>2.5</b>	5	1244.5	248.9	1159.98835
<b>5</b>	5	897.62	179.524	741.50913
<b>10</b>	5	366.62	73.324	629.41313

<b>ANÁLISIS DE VARIANZA</b>						
<b>Origen de las variaciones</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>
<b>mg</b>	1076924.84	4	269231.209	<b>3.08151012</b>	<b>0.04643722</b>	3.00691728
<b>% surf</b>	994050.471	4	248512.618	<b>2.84437361</b>	<b>0.05885169</b>	3.00691728
<b>Error</b>	1397918.29	16	87369.8931			
<b>Total</b>	3468893.6	24				

e) Tabla de ANOVA para el efecto de la cantidad de lípido de Geleol® y % de surfactante sobre el TPP.

<b>Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo</b>				
<b>RESUMEN</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>
<b>1000</b>	5	93898.09	18779.618	418045746
<b>800</b>	5	21998.73	4399.746	6169529.25
<b>600</b>	5	9109.23	1821.846	1171945.63
<b>400</b>	5	6481.42	1296.284	467877.668
<b>200</b>	5	4300.63	860.126	292884.312
<b>0.5</b>	5	65111.66	13022.332	478993754
<b>1</b>	5	37010.87	7402.174	95109536.3
<b>2.5</b>	5	17744.26	3548.852	15431084.6
<b>5</b>	5	11081.26	2216.252	4942818.74
<b>10</b>	5	4840.05	968.01	364079.006

<b>ANÁLISIS DE VARIANZA</b>						
<b>Origen de las variaciones</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>
<b>mg</b>	1151319220	4	287829805	<b>3.7500854</b>	<b>0.02452716</b>	3.00691728
<b>% surf</b>	476546063	4	119136516	<b>1.55220933</b>	<b>0.2348728</b>	3.00691728
<b>Error</b>	1228045870	16	76752866.9			
<b>Total</b>	2855911153	24				

- f) Tabla de ANOVA para el efecto de la cantidad de lípido del Ácido Esteárico y % de surfactante sobre el TPP.

<b>Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo</b>				
<b>RESUMEN</b>	<b>Cuenta</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>Varianza</b>
<b>1000</b>	5	5697.68	1139.536	196574.403
<b>800</b>	5	4806.25	961.25	50243.7584
<b>600</b>	5	4944.72	988.944	43577.2234
<b>400</b>	5	4484.62	896.924	93641.9165
<b>200</b>	5	4735.51	947.102	257318.32
<b>0.5</b>	5	7402.87	1480.574	49143.26
<b>1</b>	5	5779.85	1155.97	41985.9654
<b>2.5</b>	5	3869.3	773.86	5164.89795
<b>5</b>	5	3670.58	734.116	6401.68893
<b>10</b>	5	3946.18	789.236	54889.6571

<b>ANÁLISIS DE VARIANZA</b>						
<b>Origen de las variaciones</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>
<b>mg</b>	168196.498	4	42049.1245	<b>1.45578864</b>	<b>0.26170468</b>	3.00691728
<b>% surf</b>	2103277.11	4	525819.277	<b>18.2044629</b>	<b>8.3833E-06</b>	3.00691728
<b>Error</b>	462145.38	16	28884.0862			
<b>Total</b>	2733618.99	24				

## ANEXO III

Resultados de fuerza de compresión y fuerza de eyección a distintas condiciones.

a) Avicel / sl / 2KN

#	FC (KN)	N/mm	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	2.01	25.23	58.50	75.42
2	2.01	25.23	56.68	76.11
3	2.01	25.19	51.77	82.59
4	2.00	25.15	55.39	80.50
5	2.01	25.24	58.63	74.83
<b>X</b>	2.01	25.20	56.19	77.89
<b>S.D</b>	0.0029	0.03	2.81	3.44

#	FE (KN)	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	0.23	2.08	7.66
2	0.22	6.92	7.36
3	0.25	2.65	9.20
4	0.22	7.76	5.77
5	0.20	5.20	5.73
<b>X</b>	<b>0.22</b>	<b>4.92</b>	<b>7.14</b>
<b>S.D</b>	<b>0.02</b>	<b>2.51</b>	<b>1.45</b>

## b) Avicel / Mp / 0.5% / 2 KN / 5 min

#	FC (KN)	N/mm	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	2.01	25.23	54.95	80.90
2	2.01	25.24	58.30	76.19
3	2.02	25.31	58.56	75.32
4	2.01	25.30	56.96	78.10
5	2.02	25.34	59.53	74.66
<b>X</b>	2.01	25.28	57.66	77.03
<b>S.D</b>	0.0039	0.04	1.77	2.51

#	FE (KN)	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	0.19	5.6	5.52
2	0.18	4.94	5.31
3	0.17	3.24	5.15
4	0.17	3.23	4.78
5	0.20	5.72	5.11
<b>X</b>	<b>0.18</b>	<b>4.55</b>	<b>5.17</b>
<b>S.D</b>	<b>0.01</b>	<b>1.24</b>	<b>0.27</b>

## c) Avicel / Mp / 0.5% / 2 KN / 10 min

#	FC (KN)	N/mm	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	2.01	25.26	61.39	71.85
2	2.01	25.28	54.53	81.78
3	2.02	25.38	59.71	72.92
4	2.02	25.31	58.28	76.59
5	2.01	25.30	59.89	72.57
<b>X</b>	2.01	25.30	58.76	75.14
<b>S.D</b>	0.0035	0.04	2.60	4.13

#	FE (KN)	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	0.18	5.99	4.60
2	0.18	6.28	5.42
3	0.16	5.01	4.83
4	0.18	4.99	5.09
5	0.16	5.46	5.01
<b>X</b>	<b>0.17</b>	<b>5.55</b>	<b>4.99</b>
<b>S.D</b>	<b>0.009</b>	<b>0.57</b>	<b>0.30</b>

## d) Avicel / Np / 0.5 % / 2 KN / 5 min

#	FC (KN)	N/mm	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	2.02	25.33	58.95	72.24
2	2.01	25.30	53.96	78.87
3	2.02	25.35	57.09	74.91
4	2.02	25.34	54.53	78.43
5	2.01	25.28	54.42	76.74
X	<b>2.02</b>	<b>25.32</b>	<b>55.79</b>	<b>76.23</b>
S.D	<b>0.002</b>	<b>0.02</b>	<b>2.14</b>	<b>2.72</b>

#	FE (KN)	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	0.15	3.65	3.62
2	0.15	4.38	3.59
3	0.15	3.31	3.38
4	0.15	4.18	3.70
5	0.16	2.79	3.75
X	<b>0.15</b>	<b>3.66</b>	<b>3.61</b>
S.D	<b>0.0053</b>	<b>0.64</b>	<b>0.13</b>

e) Avicel / Np / 0.5% / 2 KN / 10 min.

#	FC (KN)	N/mm	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	2.01	25.30	53.51	80.61
2	2.01	25.28	53.50	80.69
3	2.02	25.35	58.59	74.32
4	2.01	25.24	57.62	72.24
5	2.02	25.34	54.06	80.43
<b>X</b>	<b>2.01</b>	<b>25.30</b>	<b>55.45</b>	<b>77.65</b>
<b>S.D</b>	<b>0.003</b>	<b>0.04</b>	<b>2.45</b>	<b>4.06</b>

#	FE (KN)	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	0.15	5.55	3.90
2	0.17	4.99	4.10
3	0.15	3.79	3.38
4	0.15	5.00	3.42
5	0.15	7.89	4.19
<b>X</b>	<b>0.15</b>	<b>5.44</b>	<b>3.80</b>
<b>S.D</b>	<b>0.008</b>	<b>1.50</b>	<b>0.37</b>

## f) Avicel / Mp /3.5% / 2KN / 5 min

#	FC (KN)	N/mm	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	2.02	25.31	55.66	77.41
2	2.01	25.29	55.15	77.67
3	2.01	25.30	53.16	83.70
4	2.01	25.25	60.97	72.23
5	2.02	25.31	54.98	78.80
<b>X</b>	<b>2.01</b>	<b>25.29</b>	<b>55.98</b>	<b>77.96</b>
<b>S.D</b>	<b>0.002</b>	<b>0.02</b>	<b>2.94</b>	<b>4.08</b>

#	FE (KN)	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	0.1329	4.238	3.01
2	0.1377	4.44	3.156
3	0.131	0.2242	4.009
4	0.1169	4.559	3.529
5	0.1183	6.487	3.667
<b>X</b>	<b>0.12736</b>	<b>3.98964</b>	<b>3.4742</b>
<b>S.D</b>	<b>0.0093</b>	<b>2.2915</b>	<b>0.4009</b>

## g) Avicel / Mp / 3.5% / 2KN /10 min

#	FC (KN)	N/mm	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	2.00	25.18	57.48	78.16
2	2.00	25.15	56.37	78.03
3	2.01	25.25	55.96	78.45
4	2.01	25.23	56.8	77.16
5	2.01	25.23	56.52	77.34
<b>X</b>	<b>2.01</b>	<b>25.20</b>	<b>56.62</b>	<b>77.828</b>
<b>S.D</b>	<b>0.0033</b>	<b>0.04</b>	<b>0.56</b>	<b>0.5528</b>

#	FE (KN)	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	0.1148	2.385	3.655
2	0.1385	6.145	3.214
3	0.1358	3.941	3.222
4	0.1321	4.291	3.172
5	0.1314	8.623	2.944
<b>X</b>	<b>0.13052</b>	<b>5.077</b>	<b>3.2414</b>
<b>S.D</b>	<b>0.0092</b>	<b>2.3911</b>	<b>0.2576</b>

## h) Avicel + Np / 3.5% / 2 KN / 5 min

#	FC (KN)	N/mm	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	2.02	25.39	59.45	73.24
2	2.05	25.77	57.21	76.78
3	2.02	25.33	55.3	76.34
4	2.02	25.35	60.23	72.19
5	2.02	25.38	55.69	77.16
<b>X</b>	<b>2.03</b>	<b>25.44</b>	<b>57.57</b>	<b>75.14</b>
<b>S.D</b>	<b>0.01</b>	<b>0.18</b>	<b>2.20</b>	<b>2.26</b>

#	FE (KN)	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	0.11	4.67	3.34
2	0.11	4.38	3.75
3	0.11	4.56	3.42
4	0.12	5.55	3.45
5	0.12	4.53	3.71
<b>X</b>	<b>0.11</b>	<b>4.73</b>	<b>3.53</b>
<b>S.D</b>	<b>0.0027</b>	<b>0.46</b>	<b>0.18</b>

## i) Avicel / Np Comp 10' 3.5% 2 KN

#	FC (KN)	N/mm	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	2.02	25.31	60.95	69.73
2	2.017	25.28	63.84	67.89
3	2.042	25.59	53.77	78.38
4	2.026	25.39	58.26	71.97
5	2.019	25.3	56.57	77.02
X	<b>2.02</b>	<b>25.37</b>	<b>58.67</b>	<b>72.99</b>
S.D	<b>0.01</b>	<b>0.12</b>	<b>3.88</b>	<b>4.55</b>

#	FE (KN)	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	0.11	6.51	3.21
2	0.11	5.17	3.06
3	0.13	5.75	3.48
4	0.11	3.89	3.32
5	0.11	6.58	3.33
X	<b>0.11</b>	<b>5.58</b>	<b>3.28</b>
S.D	<b>0.0077</b>	<b>1.10</b>	<b>0.15</b>

## j) Avicel / sl / 3.5KN

#	FC (KN)	N/mm	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	3.56	44.66	113.10	133.00
2	3.53	44.29	115.70	132.80
3	3.55	44.54	120.50	127.50
4	3.60	45.13	119.60	126.40
5	3.54	44.46	116.40	128.20
<b>X</b>	<b>3.56</b>	<b>44.61</b>	<b>117.06</b>	<b>129.58</b>
<b>S.D</b>	<b>0.02</b>	<b>0.31</b>	<b>3.01</b>	<b>3.09</b>

#	FE (KN)	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	0.38	5.46	10.87
2	0.44	5.19	11.37
3	0.36	6.13	10.25
4	0.46	5.93	11.96
5	0.50	6.77	13.04
<b>X</b>	<b>0.43</b>	<b>5.90</b>	<b>11.49</b>
<b>S.D</b>	<b>0.05</b>	<b>0.61</b>	<b>1.06</b>

## k) Avicel / Mp / 0.5% / 3.5 KN / 5 min

#	FC (KN)	N/mm	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	3.54	44.44	115.80	129.80
2	3.54	44.38	105.60	144.40
3	3.51	43.99	115.20	133.20
4	3.52	44.15	109.20	139.80
5	3.51	44.10	118.30	130.20
<b>X</b>	<b>3.52</b>	<b>44.21</b>	<b>112.82</b>	<b>135.48</b>
<b>S.D</b>	<b>0.01</b>	<b>0.19</b>	<b>5.23</b>	<b>6.39</b>

#	FE (KN)	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	0.17	6.99	5.36
2	0.19	9.32	6.53
3	0.19	6.31	5.99
4	0.19	8.24	6.84
5	0.19	5.90	5.34
<b>X</b>	<b>0.19</b>	<b>7.35</b>	<b>6.01</b>
<b>S.D</b>	<b>0.01</b>	<b>1.41</b>	<b>0.67</b>

## I) Avicel / Mp / 0.5% / 3.5KN / 10 min

#	FC (KN)	N/mm	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	3.54	44.43	116.50	133.20
2	3.54	44.36	129.30	120.30
3	3.53	44.29	118.90	130.70
4	3.54	44.46	115.70	135.40
5	3.53	44.26	115.30	135.30
<b>X</b>	<b>3.53</b>	<b>44.36</b>	<b>119.14</b>	<b>130.98</b>
<b>S.D</b>	<b>0.0069</b>	<b>0.08</b>	<b>5.84</b>	<b>6.27</b>

#	FE (KN)	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	0.19	6.11	4.07
2	0.18	3.67	3.52
3	0.19	5.61	3.91
4	0.20	5.43	4.25
5	0.20	3.38	4.45
<b>X</b>	<b>0.19</b>	<b>4.84</b>	<b>4.04</b>
<b>S.D</b>	<b>0.0091</b>	<b>1.23</b>	<b>0.35</b>

m) Avicel / Np / 0.5% / 3.5 KN / 5 min.

#	FC (KN)	N/mm	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	3.53	44.28	119.50	129.50
2	3.55	45.51	117.70	130.60
3	3.53	44.24	112.80	133.80
4	3.54	44.36	114.40	133.80
5	3.52	44.21	115.40	133.00
<b>X</b>	<b>3.53</b>	<b>44.52</b>	<b>115.96</b>	<b>132.14</b>
<b>S.D</b>	<b>0.0097</b>	<b>0.55</b>	<b>2.65</b>	<b>1.97</b>

#	FE (KN)	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	0.17	6.42	5.49
2	0.18	9.02	5.14
3	0.18	9.38	5.31
4	0.18	7.77	5.27
5	0.18	9.23	5.84
<b>X</b>	<b>0.18</b>	<b>8.37</b>	<b>5.41</b>
<b>S.D</b>	<b>0.0052</b>	<b>1.25</b>	<b>0.27</b>

n) Avicel / Np / 0.5% / 3.5 KN / 10 min.

#	FC (KN)	N/mm	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	3.55	44.56	106.60	143.00
2	3.54	44.39	115.30	131.70
3	3.55	44.53	116.80	131.80
4	3.55	44.56	116.50	128.30
5	3.54	44.44	115.90	132.00
<b>X</b>	<b>3.55</b>	<b>44.49</b>	<b>114.22</b>	<b>133.36</b>
<b>S.D</b>	<b>0.0063</b>	<b>0.07</b>	<b>4.29</b>	<b>5.60</b>

#	FE (KN)	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	0.20	6.05	5.97
2	0.18	8.30	5.20
3	0.19	4.52	5.24
4	0.18	6.54	5.20
5	0.19	8.05	5.37
<b>X</b>	<b>0.19</b>	<b>6.69</b>	<b>5.40</b>
<b>S.D</b>	<b>0.0067</b>	<b>1.54</b>	<b>0.32</b>

o) Avicel / Mp / 3.5 % / 3.5 KN / 5 min.

#	FC (KN)	N/mm	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	3.53	44.26	123.00	128.00
2	3.53	44.34	119.90	132.50
3	3.51	44.10	117.60	131.40
4	3.51	44.05	119.80	130.20
5	3.52	44.14	124.00	127.00
<b>X</b>	<b>3.52</b>	<b>44.17</b>	<b>120.86</b>	<b>129.82</b>
<b>S.D</b>	<b>0.0095</b>	<b>0.11</b>	<b>2.60</b>	<b>2.29</b>

#	FE (KN)	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	0.14	4.91	4.45
2	0.15	3.76	4.61
3	0.15	5.792	4.67
4	0.14	4.20	4.52
5	0.16	5.38	4.14
<b>X</b>	<b>0.15</b>	<b>4.81</b>	<b>4.48</b>
<b>S.D</b>	<b>0.0064</b>	<b>0.83</b>	<b>0.20</b>

p) Avicel / Mp /3.5 % / 3.5 KN / 10 min.

#	FC (KN)	N/mm	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	3.53	44.31	127.70	121.20
2	3.53	44.31	121.20	129.30
3	3.53	44.29	121.80	128.10
4	3.54	44.41	127.50	122.60
5	3.54	44.44	129.30	121.10
<b>X</b>	<b>3.53</b>	<b>44.35</b>	<b>125.50</b>	<b>124.46</b>
<b>S.D</b>	<b>0.0054</b>	<b>0.06</b>	<b>3.72</b>	<b>3.93</b>

#	FE (KN)	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	0.16	3.89	3.37
2	0.17	4.55	3.78
3	0.17	5.23	3.71
4	0.15	5.50	4.58
5	0.15	5.08	4.20
<b>X</b>	<b>0.16</b>	<b>4.85</b>	<b>3.93</b>
<b>S.D</b>	<b>0.01</b>	<b>0.63</b>	<b>0.46</b>

q) Avicel / Np / 3.5% / 3.5 KN / 5 min.

#	FC (KN)	N/mm	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	3.55	44.54	127.60	122.00
2	3.54	44.46	121.70	127.40
3	3.53	44.34	121.30	124.90
4	3.53	44.29	121.20	125.80
5	3.55	44.56	124.80	124.80
<b>X</b>	<b>3.54</b>	<b>44.43</b>	<b>123.32</b>	<b>124.98</b>
<b>S.D</b>	<b>0.0097</b>	<b>0.11</b>	<b>2.81</b>	<b>1.96</b>

#	FE (KN)	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	0.14	6.31	4.05
2	0.15	5.30	4.16
3	0.14	5.52	4.15
4	0.15	6.23	4.18
5	0.15	5.26	4.23
<b>X</b>	<b>0.15</b>	<b>5.72</b>	<b>4.15</b>
<b>S.D</b>	<b>0.0055</b>	<b>0.50</b>	<b>0.06</b>

r) Avicel / NP / 3.5% / 3.5 KN / 10 min.

#	FC (KN)	N/mm	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	3.54	44.48	121.10	128.50
2	3.54	44.46	125.30	121.60
3	3.54	44.36	121.50	124.00
4	3.54	44.38	122.80	123.10
5	3.54	44.53	126.60	119.30
<b>X</b>	<b>3.54</b>	<b>44.44</b>	<b>123.46</b>	<b>123.30</b>
<b>S.D</b>	<b>0.0043</b>	<b>0.07</b>	<b>2.40</b>	<b>3.40</b>

#	FE (KN)	Y (Mpa)	T (Mpa)
1	0.15	6.64	4.24
2	0.17	5.90	3.48
3	0.15	5.14	4.45
4	0.14	6.35	4.292
5	0.14	8.67	3.96
<b>X</b>	<b>0.15</b>	<b>6.54</b>	<b>4.08</b>
<b>S.D</b>	<b>0.01</b>	<b>1.31</b>	<b>0.38</b>

## ANEXO IV

Resultados de Peso y Resistencia a la Ruptura de los comprimidos a distintas condiciones.

Avicel/ sl /2KN

	<b>Peso (g)</b>	<b>R.R (Kp)</b>
	0.57	12.20
	0.56	9.80
	0.65	11.40
	0.53	12.80
	0.59	11.30
<b>X</b>	<b>0.58</b>	<b>11.50</b>
<b>D.S</b>	<b>0.04</b>	<b>1.13</b>

Avicel / Mp / 0.5% / 2 KN / 5 min

	<b>Peso (g)</b>	<b>R.R (Kp)</b>
	0.64	10.40
	0.60	10.10
	0.57	10.20
	0.62	9.50
	0.58	10.70
<b>X</b>	<b>0.60</b>	<b>10.18</b>
<b>D.S</b>	<b>0.02</b>	<b>0.44</b>

**Avicel / Mp / 0.5% / 2 KN / 10 min**

	<b>Peso (g)</b>	<b>R.R (Kp)</b>
	0.57	12.00
	0.59	10.50
	0.56	9.40
	0.56	10.50
	0.65	9.40
<b>X</b>	<b>0.58</b>	<b>10.36</b>
<b>D.S</b>	<b>0.03</b>	<b>1.06</b>

**Avicel / Np / 0.5 % / 2 KN / 5 min.**

	<b>Peso (g)</b>	<b>R.R (Kp)</b>
	0.60	8.00
	0.54	9.60
	0.59	8.80
	0.57	9.30
	0.59	9.50
<b>X</b>	<b>0.58</b>	<b>9.04</b>
<b>D.S</b>	<b>0.02</b>	<b>0.65</b>

**Avicel / NP / 0.5% / 2 KN / 10 min.**

	<b>Peso (g)</b>	<b>R.R (Kp)</b>
	0.54	8.70
	0.61	7.80
	0.54	8.60
	0.60	8.80
	0.61	7.20
<b>X</b>	<b>0.58</b>	<b>8.22</b>
<b>D.S</b>	<b>0.03</b>	<b>0.69</b>

**Avicel / Mp / 3.5% / 2KN / 5 min**

	<b>Peso (g)</b>	<b>R.R (Kp)</b>
	0.64	11.30
	0.56	9.20
	0.60	10.10
	0.62	9.40
	0.61	10.20
<b>X</b>	<b>0.61</b>	<b>10.04</b>
<b>D.S</b>	<b>0.02</b>	<b>0.82</b>

**Avicel / Mp / 3.5% / 2KN / 10 min**

	<b>Peso (g)</b>	<b>R.R (Kp)</b>
	0.62	10.00
	0.60	11.00
	0.60	10.90
	0.61	9.40
	0.60	10.00
<b>X</b>	<b>0.61</b>	<b>10.26</b>
<b>D.S</b>	<b>0.0072</b>	<b>0.67</b>

**Avicel / NP / 3.5% / 2 KN / 5 min.**

	<b>Peso (g)</b>	<b>R.R (Kp)</b>
	0.56	5.50
	0.59	5.70
	0.58	5.60
	0.56	5.40
	0.60	5.80
<b>X</b>	<b>0.58</b>	<b>5.60</b>
<b>D.S</b>	<b>0.01</b>	<b>0.15</b>

**Avicel / NP / 3.5% / 2 KN / 10 min.**

	<b>Peso (g)</b>	<b>R.R (Kp)</b>
	0.60	4.70
	0.55	5.20
	0.62	5.30
	0.53	4.70
	0.57	4.60
<b>X</b>	<b>0.57</b>	<b>4.90</b>
<b>D.S</b>	<b>0.03</b>	<b>0.32</b>

**Avicel / sl / 3.5KN**

	<b>Peso (g)</b>	<b>R.R (Kp)</b>
	0.57	19.10
	0.56	19.90
	0.60	19.40
	0.57	21.00
	0.59	20.80
<b>X</b>	<b>0.58</b>	<b>20.04</b>
<b>D.S</b>	<b>0.01</b>	<b>0.83</b>

**Avicel / MP / 0.5% / 3.5 KN / 5 min**

	<b>Peso (g)</b>	<b>R.R (Kp)</b>
	0.58	17.00
	0.63	17.90
	0.60	17.40
	0.56	18.50
	0.56	17.00
<b>X</b>	<b>0.58</b>	<b>17.56</b>
<b>D.S</b>	<b>0.02</b>	<b>0.64</b>

**Avicel / Mp / 0.5% 3.5 KN / 10 min**

	<b>Peso (g)</b>	<b>R.R (Kp)</b>
	0.58	19.40
	0.60	21.00
	0.54	18.20
	0.60	23.20
	0.60	21.80
<b>X</b>	<b>0.58</b>	<b>20.72</b>
<b>D.S</b>	<b>0.02</b>	<b>1.96</b>

**Avicel / NP / 0.5% / 3.5 KN / 5 min**

	<b>Peso (g)</b>	<b>R.R (Kp)</b>
	0.57	19.40
	0.59	18.70
	0.56	17.80
	0.58	19.00
	0.60	18.30
<b>X</b>	<b>0.58</b>	<b>18.64</b>
<b>D.S</b>	<b>0.01</b>	<b>0.61</b>

**Avicel / NP / 0.5% / 3.5 KN / 10 min**

	<b>Peso (g)</b>	<b>R.R (Kp)</b>
	0.56	18.00
	0.57	15.30
	0.63	16.30
	0.56	15.80
	0.57	17.30
<b>X</b>	<b>0.58</b>	<b>16.54</b>
<b>D.S</b>	<b>0.02</b>	<b>1.10</b>

**Avicel / Mp / 3.5 % / 3.5 KN / 5 min.**

	<b>Peso (g)</b>	<b>R.R (Kp)</b>
	0.57	18.20
	0.63	17.10
	0.53	17.30
	0.62	18.70
	0.55	17.20
<b>X</b>	<b>0.58</b>	<b>17.70</b>
<b>D.S</b>	<b>0.04</b>	<b>0.71</b>

**Avicel / Mp / 3.5 % / 3.5 KN / 10 min.**

	<b>Peso (g)</b>	<b>R.R (Kp)</b>
	0.57	18.60
	0.60	19.10
	0.59	20.20
	0.56	20.00
	0.55	20.40
<b>X</b>	<b>0.57</b>	<b>19.66</b>
<b>D.S</b>	<b>0.02</b>	<b>0.77</b>

**Avicel / NP / 3.5% / 3.5 KN / 5 min.**

	<b>Peso (g)</b>	<b>R.R (Kp)</b>
	0.56	11.20
	0.57	12.30
	0.57	11.60
	0.54	11.30
	0.56	11.40
<b>X</b>	<b>0.56</b>	<b>11.56</b>
<b>D.S</b>	<b>0.01</b>	<b>0.43</b>

**Avicel / NP / 3.5% / 3.5 KN / 10 min.**

	<b>Peso (g)</b>	<b>R.R (Kp)</b>
	0.55	9.70
	0.56	10.20
	0.58	10.20
	0.54	10.60
	0.56	11.70
<b>X</b>	<b>0.56</b>	<b>10.48</b>
<b>D.S</b>	<b>0.01</b>	<b>0.75</b>

## ANEXO V

**Ajuste factorial: fuerza de eyección (N)\_1 vs. Tiempo de mezcla, Tipo de lubricante, % de lubricante y fuerza de compresión**

**Efectos y coeficientes estimados para FE (N)\_1 (unidades codificadas)**

<b>Término</b>	<b>Efecto</b>	<b>Coef</b>	<b>SE</b>	<b>Coef</b>	<b>TP</b>
<b>Constante</b>	114.1	0.79	66	143.23	0
<b>Tiempo de mezclado</b>	19.83	9.91	0.7966	12.44	0
<b>Tipo de lubricante</b>	-32.76	-16.38	0.7966	-20.56	0
<b>% Lubricante</b>	-40.31	-20.16	0.7966	-25.3	0
<b>Fuerza de compresión</b>	3.36	1.68	0.7966	2.11	0.039
<b>Tiempo de mezclado*</b>	-16.04	-8.02	0.7966	-10.07	0
<b>Tipo de lubricante</b>					
<b>Tiempo de mezclado*% Lubricante</b>	5.9	2.95	0.7966	3.7	0
<b>Tiempo de mezclado*</b>	10.13	5.07	0.7966	6.36	0
<b>Fuerza de compresión</b>					
<b>Tipo de lubricante*% Lubricante</b>	4.24	2.12	0.7966	2.66	0.01
<b>Tipo de lubricante*</b>	2.11	1.06	0.7966	1.33	0.19
<b>Fuerza de compresión</b>					
<b>% Lubricante*Fuerza de compresión</b>	24.6	12.3	0.7966	15.44	0
<b>Tiempo de mezclado*</b>	-3.86	-1.93	0.7966	-2.42	0.018
<b>Tipo de lubricante*% Lubricante</b>					
<b>Tiempo de mezclado*</b>	-7.27	-3.63	0.7966	-4.56	0
<b>Tipo de lubricante*</b>					
<b>Fuerza de compresión</b>					

<b>Tiempo de mezclado*% Lubricante*</b>	-1.33	-0.66	0.7966	-0.83	0.408
<b>Fuerza de compresión</b>					
<b>Tipo de lubricante*% Lubricante*</b>	0.66	0.33	0.7966	0.42	0.679
<b>Fuerza de compresión</b>					
<b>Tiempo de mezclado*</b>	6.14	3.07	0.7966	3.86	0
<b>Tipo de lubricante*% Lubricante*</b>					
<b>Fuerza de compresión</b>					

**S = 7.12523      PRESS = 5076.89**

**R-cuad. = 96.30%   R-cuad.(pred.) = 94.22%   R-cuad.(ajustado) = 95.44%**

---

---

## ANEXO VI

### Propiedades de los materiales usados.

#### a) COMPRITOL® 888 ATO

##### Descripción.

Está compuesto por una mezcla de ácidos grasos principalmente Dibehenato de glicerilo pulverizado, fabricado con materiales de estricto origen vegetal.

##### Usos.

En el área farmacéutica se utiliza como lubricante para tabletas y cápsulas (de 1-3%), como matriz lipofílica para liberación de sustancias en tabletas y cápsulas (mayor al 10%), agente enlazante para compresión directa.

En el área cosmética como agente viscosante para las fases oleosas (1- 5%) en emulsiones w/o ó o/w (a un 10-15% para geles de silicón), como agente compactante para polvos compactos, mejora la estabilidad a la temperatura de las emulsiones y permite a los químicos gelificar todo tipo de aceites (5-15%).

##### Estabilidad.

Prevenir la exposición al aire, luz, calor y humedad. Almacenar por abajo de los 35 °C

##### Toxicidad.

Toxicidad aguda por vía oral (puro). DL<sub>50</sub> > 2000 mg/kg

Irritación ocular reversibilidad (puro): Medianamente irritante

Irritación primaria cutánea y corrosividad (puro) escasamente irritante

Irritación ocular (5% de aceite de nuez): bien tolerado

**Solubilidad.**

Soluble en cloroformo, cloruro de metileno cuando se calienta. Insoluble en agua, etanol (96°) , n-hexano y aceite mineral.

**Composición y algunas propiedades Fisicoquímicas.**

<b>Especificación</b>	<b>Descripción</b>
<b>Punto de goteo</b>	69 – 74 °C
<b>Índice de Acidez</b>	< 4.00 mg KOH/g
<b>Índice de saponificación</b>	145 a 165 mg/kg
<b>Contenido de agua</b>	< 1 %
<b>Contenido de glicerol libre</b>	< 1 %
<b>Monoglicéridos totales</b>	13.0 – 21.0 %
<b>Diésteres totales</b>	40 – 60 %
<b>Triésteres totales</b>	21 – 35 %
<b>Ácido behénico (C22)</b>	> 83.0 %
<b>Ácido araquídico (C20)</b>	< 10.0 %
<b>Ácido esteárico (C18)</b>	< 5.0 %
<b>Ácido palmítico (C16)</b>	< 3.0 %
<b>Ácido lignocérico (C24:0)</b>	< 3.0 %
<b>Ácido erúcico (C22:1)</b>	< 3.0 %

**b) GELUCIRE® 44/14****Descripción.**

Es una mezcla bien definida de mono, di y triglicéridos y de diésteres de ácidos grasos del polietilenglicol. Su origen es vegetal y petroquímico.

**Usos.**

Se usa para mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de fármacos poco solubles, confiere protección contra la oxidación e hidrólisis, permite el manejo de fármacos de baja densidad, tóxicos o cuya dosis sea muy baja. Permite la formulación de formas farmacéuticas sólidas con activos líquidos.

**Toxicidad.**

Toxicidad aguda por vía oral en ratas.  $DL_{50} > 2004$  mg/kg

Toxicidad subcrónica (90 días) en perros: NOAEL  $> 2500$  mg/kg/j

Prueba en simios: negativa

Prueba en micronúcleos: negativa

Ensayo en linfoma de ratón: negativo

**Solubilidad.**

Soluble en etanol (96°), cloroformo y cloruro de metileno; en agua es dispersable y en aceites minerales es insoluble.

### Composición y algunas propiedades Físicoquímicas.

<b>Especificación</b>	<b>Descripción</b>
Punto de goteo	42.5 a 47.5 °C
Índice de Acidez	< 2.00 mg KOH/g
Índice de saponificación	79 a 93 mg/Kg
Índice de yodo	< 2 g 12/100 g
Índice de peróxido	< 6.0 meq O <sub>2</sub> /kg
Impurezas alcalinas	< 80 ppm NaOH
Contenido de agua	< 0.5 %
Contenido de glicerol libre	< 3 %
Ácido caprílico (C8)	< 15 %
Ácido cáprico (C10)	< 12 %
Ácido láurico (C12)	30 a 50 %
Ácido mirístico (C14)	5 a 25 %
Ácido palmítico (C16)	4 a 25 %
Ácido esteárico (C18)	5 a 35 %

**c) GELEOL®****Descripción.**

Monoestearato de glicerilo 40-55. Es una mezcla de mono-, di- y tri-glicéridos del ácido esteárico y palmítico. Este contiene al menos 40% y no más de 50% de monoglicéridos (2,3-dihidroxiopropil estearato -C<sub>21</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>-). Producto de origen vegetal.

**Usos.**

Agente emulsificante, estabilizante, solubilizante; lubricante en tabletas y cápsulas, emoliente.

Es un emulsificante no-ionico que puede formar emulsiones o/w o w/o. Se usa también como ingrediente de tabletas de liberación sostenida de fármacos.

**Toxicidad.**

Ratones administrados vía IP: DL<sub>50</sub> = 0.2 g/kg

Irritación cutánea del compuesto puro: Muy bien tolerado

Irritación ocular (30%): Bien tolerado

Se considera un excipiente no tóxico y no-irritante, se incluye en la lista GRAS, así como en la guía de ingredientes inactivos de la FDA (vía oral, oftálmica, ótica, rectal, tópica, transdermal y vaginal).

**Solubilidad.**

Soluble en cloroformo, cloruro de metileno, éter, benceno y etanol (96°) a 60 °C. Insoluble en agua, n-hexano y aceite mineral.

**Composición y algunas propiedades Físicoquímicas**

<b>Especificación</b>	<b>Descripción</b>
<b>Apariencia</b>	Sólido ceroso
<b>Punto de goteo</b>	54.5 – 58.5 °C
<b>HLB *</b>	3.8
<b>Índice de Acidez</b>	< 3.0 mg KOH/g

**d) ÁCIDO ESTEÁRICO.**

Sinónimos Ácido octadecanoico, Proiscol wax, Pristerene 4900 y 4901, Emersol 132, Diadem.

Fórmula empírica:  $C_{18}H_{36}O_2$  Peso molecular: 284.47

Fórmula estructural.  $CH_3(CH_2)_{16}COOH$

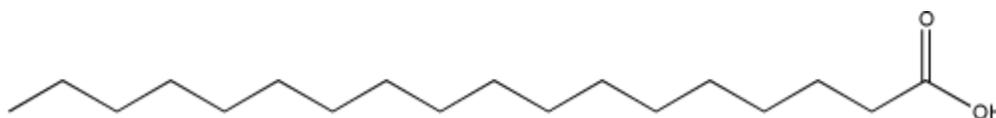
Descripción. El ácido esteárico es una mezcla de ácido esteárico y ácido palmítico. El contenido de ambos ácidos es no menor del 40% y la suma de los dos es no menor del 90%. Polvo duro, blanco o ligeramente amarillento, algunas veces sólido cristalino brillante. Su olor y sabor son ligeros a cebo.

Solubilidad. Casi insoluble en agua, 1.21 en alcohol; 1:5 en benceno; 1.2 en cloroformo; 1:3 en éter.

Incompatibilidad. Incompatible con la mayoría de los hidróxidos metálicos.

Aplicaciones en tecnología farmacéutica: Lubricante a concentraciones de 1-3%

Ingrediente de recubrimiento entérico y en ungüentos y cremas 5-15%



### e) CELULOSA MICROCRISTALINA

Sinónimos: Gel de celulosa, Celulosa cristalina, Avicel PH 101, 102

Fórmula empírica:  $(C_6H_{10}O_5)_n$   $n = 220$

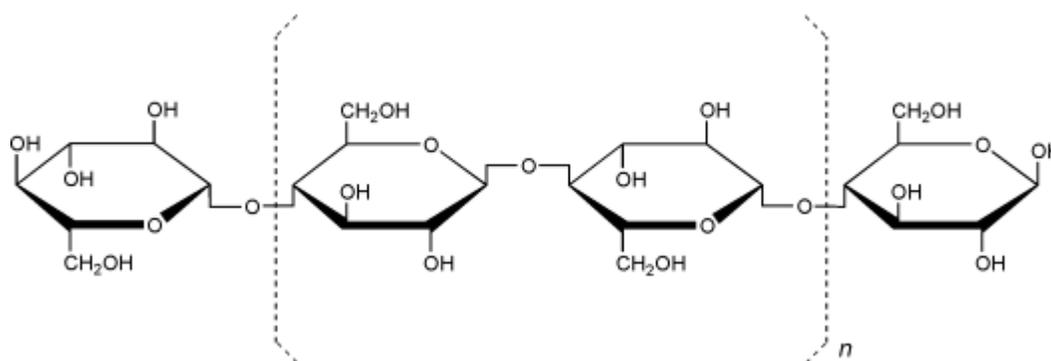
Peso molecular 36000

Descripción: Celulosa parcialmente despolarizada es blanca, sin olor, sin sabor, polvo cristalino de partículas porosas. Disponible en diferentes tamaños de partícula con diferentes propiedades.

Solubilidad: Insoluble en agua, ligeramente soluble en solución de hidróxido de sodio.

Aplicaciones en la industria farmacéutica:

La celulosa microcristalina (avicel) se usa como deslizante a concentraciones de 5 a 15%, como antiadherente a concentraciones de 5-20%. El avicel también se usa como aglutinante, diluyente, desintegrante, (tabletas), diluyente de cápsulas y como adsorbente.



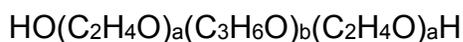
---

**f) POLOXÁMERO 188 y 407 (PLURONIC F-68 y F-127)****Descripción.**

Los poloxámeros generalmente son gránulos blancos y cerosos prácticamente insaboros e inodoros. Se utilizan como agentes dispersantes, emulsificantes y coemulsificantes, como agentes solubilizantes, lubricantes de tabletas y como agentes humidificantes.

**Nombre químico:**

$\alpha$  -Hidro- $\omega$ -hidroxipoli (oxietilen )poli (oxipropilen)poli(oxietilen)copolimero

**Fórmula empírica y peso molecular.**

Para poloxámero 188 los valores de a y b son 80 y 27 respectivamente y el peso molecular es de 7680-9510

Para poloxámero 407 los valores de a y b son 101 y 56 respectivamente y el peso molecular es de 9840 -14600

**Aplicaciones farmacéuticas.**

Los poloxámeros son copolímeros no iónicos de polioxietileno-polioxipropileno utilizados primariamente en formulaciones farmacéuticas como agente emulsificante o solubilizante. El segmento polioxietileno es hidrofílico mientras el segmento polioxipropileno es hidrofóbico. Todos los poloxámeros son en composición similares químicamente, difieren únicamente en lo relativo a cantidades de óxidos de propileno y etileno adicionados durante su manufactura. Sus propiedades físicas y de superficie activa varían sobre un rango ancho.

Son utilizados como agentes emulsificantes en emulsiones de aceite para dosificarse en forma intravenosa y como agentes solubilizantes y estabilizantes para mantener la transparencia de elixires y jarabes También son utilizados como agentes de mojado en

ungüentos, bases para supositorios, geles y como aglutinante y recubrimiento en tabletas.

Poloxámero 188 es también utilizado como agente emulsificante para fluorocarbonos utilizados como sustitutos de sangre artificial y en la preparación de sistemas de dispersiones sólidas. Terapéuticamente es administrado por vía oral como agente de humectante y lubricante en el tratamiento de la constipación.

El poloxámero 407 es utilizado en soluciones para el cuidado de los lentes de contacto.

### **Solubilidad.**

El poloxámero 188 es fácilmente soluble en etanol 95% y en agua al igual que el poloxámero 407, este último también es soluble en propan-2-ol.

### **Incompatibilidades.**

Poloxámero 188 es incompatible con fenoles y parabenos.

### **Seguridad.**

Los poloxámeros son utilizados en una variedad de formulaciones farmacéuticas orales, parenterales y tópicas y generalmente reconocidas como materiales no tóxicos y no irritantes para el cuerpo.

Estudios de toxicidad en animales con perros y conejos han demostrado que los poloxámeros son no irritantes y no sensibilizantes cuando se aplican a concentraciones del 5% y 10% p/v, en los ojos, encías y piel.

**g) ALCOHOL POLIVINÍLICO (MOWIOL 4-88)**

**Nombre químico.** Etanol Homopolímero

**Fórmula Química.**  $\{C_2H_4O\}_n$

**Peso molecular.** 26000 *g/mol*

**Descripción.**

Es un polímero sintético soluble en agua. El valor de n para materiales comercialmente disponibles esta entre 500-5000, equivalente al rango de peso molecular en aproximadamente 30 000 a 200 000. Es inodoro, de color blanco a crema y tiene forma de polvo granular.

**Categoría funcional.**

Agente de recubrimiento, lubricante, agente estabilizante y como agente para incrementar viscosidad.

**Solubilidad.**

Soluble en agua, insoluble en solventes orgánicos. Su disolución requiere de una dispersión del sólido en agua a temperatura ambiente seguida de una calentamiento a aproximadamente 90 ° C por aproximadamente 5 min.

**Seguridad.**

Es considerado como un material no tóxico. Este material no irrita la piel ni los ojos a concentraciones mayores a 10% ya concentraciones mayores del 7% son utilizadas en cosméticos.

Estudios en ratas han demostrado que una solución acuosa al 5% de PVAL inyectada subcutáneamente puede causar anemia.

La LD<sub>50</sub> para ratones y ratas administradas por vía oral es 14.7 g/kg y >20 g/kg respectivamente

**Algunas propiedades Fisicoquímicas**

<b>Especificación</b>	<b>Descripción</b>
<b>Gravedad específica 25 °C</b>	1.19 - 1.31 para sólido 1.02 para una solución al 10 % p/v
<b>pH (4 % solución acuosa)</b>	5.0 – 8.0
<b>Sustancias insolubles en agua</b>	≤ 0.1 %
<b>Viscosidad (dinámica)</b>	4 – 7 mpas (4 % p/v)

## ANEXO V

## Publicación

*Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2011, 37(2): 160–166  
 © 2011 Informa Healthcare USA, Inc.  
 ISSN 0363-9045 print/ISSN 1520-5762 online  
 DOI:10.3109/03639045.2010.501800

**informa**  
 healthcare

## ORIGINAL ARTICLE

## Optimization of the emulsification and solvent displacement method for the preparation of solid lipid nanoparticles

Eddy Kei Noriega-Peláez, Néstor Mendoza-Muñoz, Adriana Ganem-Quintanar and David Quintanar-Guerrero

*Postgraduate Research Laboratory (Pharmaceutical Technology), School of Higher Studies (F.E.S.) Cuautitlan, National Autonomous University of Mexico, Cuautitlan Izcalli, State of Mexico, Mexico*

**Abstract**

**Objective:** The essential aim of this article is to prepare solid lipid nanoparticles (SLNs) by emulsification and solvent displacement method and to determine the best process conditions to obtain submicron particles. **Methods:** The emulsification and solvent displacement method is a modification of the well-known emulsification–diffusion method, but without dilution of the system. The extraction of the partially water-miscible solvent from the emulsion globules is carried out under reduced pressure, which causes the diffusion of the solvent toward the external phase, with subsequent lipid aggregation in particles whose size will depend on the process conditions. The critical variables affecting the process, such as stirring rate, the proportion of phases in the emulsion, and the amount of stabilizer and lipid, were evaluated and optimized. **Results:** By this method, it was possible to obtain a high yield of solids in the dispersion for the lipids evaluated (Compritol® ATO 888, Geleol®, Gelucire® 44/14, and stearic acid). SLNs of up to ~20 mg/mL were obtained for all lipids evaluated. A marked reduction in size, between 500 and 2500 rpm, was seen, and a transition from micro- to nanometric size was observed. The smaller particle sizes obtained were 113 nm for Compritol® ATO 888, 70 nm for Gelucire® 44/14, 210 nm for Geleol®, and 527 nm for stearic acid, using a rotor–stator homogenizer (Ultra-Turrax®) at 16,000 rpm. The best phase ratio (organic/aqueous) was 1 : 2. **Conclusions:** The process proposed in this study is a new alternative to prepare SLNs with technological potential.

**Key words:** Emulsification and solvent displacement, emulsification–diffusion method, lipids, nanoparticles, solid lipid nanoparticles

**Introduction**

Nanoparticles (NPs) are solid colloidal particle dispersions of submicron size, which may contain active substances and are produced by mechanical or chemical means. Depending on the preparation method and the materials involved, nanospheres or nanocapsules may be obtained<sup>1,2</sup>. Nanospheres are characterized by a dense polymeric matrix, in contrast to nanocapsules, which consist of an oily core covered with a polymeric membrane.

Currently, there is a trend to use lipids instead of polymers for the elaboration of NPs. The term solid lipid nanoparticles (SLNs) has been coined to designate NPs obtained from lipids. The reasons for using lipids are their low toxicity, high biodegradability, and the possibility

of modifying the bioavailability of some drugs. However, among the disadvantages of SLNs are expulsion and a low drug entrapment efficiency<sup>3–8</sup>.

The method of choice to prepare SLNs is high-pressure homogenization (HPH), in which high efficiency devices are used to disperse the system at high shear forces, breaking the particles in the submicron range. In addition, this technique has two modalities: hot and cold homogenization (H-HPH and C-HPH); in both cases, it is necessary to melt the lipid to incorporate the drug<sup>6,9</sup>. In the solvent emulsification–evaporation (SEE) technique, the production of SLNs by means of lipid precipitation in an oil-in-water (o/w) emulsion is proposed<sup>10,11</sup>. The lipid material is dissolved in a nonwater-miscible solvent (e.g., cyclohexane); this is emulsified in an aqueous

phase containing a stabilizer with the aid of a conventional stirrer, followed by HPH. The solvent is sub-rotavapor. The bath temperature was as that used for lipid solubilization, with a constant vacuum of 70 mmHg and rotavapor speed of 30 rpm.

#### Particle size analysis

The average size and polydispersity index were determined by the laser light scattering technique (Coulter N4, Coulter, Florida, USA). Measurements were obtained at a 90° fixed angle for 180 seconds, at a temperature of 25°C. The scattering intensity data were analyzed by a digital correlator under a unimodal analysis mode. Dispersions were diluted with water to ensure that the light scattering signal, as indicated by particle counts per second, was within the instrument's sensitivity range. Measurements were made in triplicate for all batches prepared.

#### Evaluation of process variables

To optimize SLN preparation by the emulsification-solvent displacement method, different process variables were evaluated using the model lipids.

**Influence of stirring rate.** Compritol® ATO 888, Geleol®, Gelucire® 44/14, and stearic acid SLNs were prepared using different stirring rates (664, 1000, 1400, 1800, 2200, 11,000, and 16,000 rpm), with a variable speed stirrer and an Ultra-Turrax apparatus (T25 IKA; Labortechnik, Wilmington, DE, USA). The amount of lipid (400 mg) and the stabilizer concentration [5% (w/v) of P-127 for Compritol® ATO 888, Geleol®, Gelucire® 44/14, and 5% (w/v) of PVAL for stearic acid] were kept constant.

**Influence of proportion of phases.** SLN batches of the four model lipids were prepared, varying the proportion of the organic phase; the solvent/aqueous phase ratios were 1:8, 1:4, 1:2, 3:4, and 5:8. The stirring rate (2200 rpm), the amount of lipid (400 mg), and the amount of surfactant (5%, w/v) were kept fixed.

**Influence of stabilizer and lipid amount.** Based on the previous results, the decision was made to carry out a factorial design to determine the optimal conditions and to optimize the SLNs elaboration process by the emulsification-solvent displacement method; therefore, batches were prepared increasing the amount of lipid (200, 400, 600, 800, 1000 mg) with the aim of determining the maximum amount of lipid that can be transformed into NPs. Also, the amount of surfactant was varied (0.5, 1.0, 2.5, 5, 10%) and the stirring rate (2220) and organic/aqueous phase ratio (1:2) variables were kept fixed. PVAL was used as surfactant to prepare stearic acid SLNs, and P-127 was used to elaborate the Compritol® ATO 888, Geleol®, and Gelucire 44/14 SLNs.

**Statistical analysis.** An analysis of variance (ANOVA) with comparisons between means by Duncan test at 0.05 significance level was used to evaluate the influence of the different preparative variables on the particle size.

comparable to that obtained with other methods such as HPH.

## Results and discussion

The first step in the elaboration of SLNs by the emulsification-solvent displacement method consisted in determining the solubility of the four model lipids in methyl ethyl ketone through a qualitative visual trial, to find out whether temperature was required for the solubilization of the model lipids to be used. The results obtained for the solubility of the four model lipids and their minimum solubilization temperature are shown in Table 1. The results obtained for lipids, Compritol® ATO 888, Geleol®, Gelucire® 44/14, are consistent with those obtained in a previous work performed by Quintanar-Guerrero<sup>15</sup>, where it was found that the only lipid that is soluble at room temperature is Gelucire 44/14.

In the formation of SLNs, the solvent is extracted first from the saturated external phase, which causes the diffusion of the solvent from the globules to the external phase, generating a nonsolvent system for the lipid, which will aggregate in the form of particles. If the stabilizer is capable of preventing lipid coalescence during this stage, submicron lipid particles will be obtained.

In the diffusion, a lipid crystallization process takes place, which consists of two stages (nucleation and growth). There are two types of nucleation: primary nucleation, which can be homogeneous or heterogeneous, and secondary nucleation. In homogeneous nucleation, the environment surrounding the nuclear substance is free of impurities. In fact, the most common type of nucleation for lipids is heterogeneous nucleation because they contain impurities such as mono- and diglycerides or because of the presence of extraneous entities. Once nuclei have been formed, they grow and become formal crystals. In our case, most batches were prepared at controlled temperature with gradual cooling until reaching room temperature. High temperatures are known to facilitate rapid lipid crystallization, and therefore, its aggregation in large particles is prevented. In the process proposed, solubilization and the diffusion stage were carried out at controlled temperature, with the aim of promoting lipid aggregation mediated by solvent displacement and gradual temperature reduction until reaching room temperature. It is suggested that the solvent flux will form the first nuclei within an adjacent region rich in lipid molecules whose stability and growth will be controlled by temperature and by the presence of the stabilizing agent. Considering the conditions proposed in this process, it is possible to anticipate the obtainment of submicron size particles.

Table 1. Qualitative lipid solubility of the four model lipids (400 mg) in water-saturated methyl ethyl ketone (20 mL).

Lipid (m.p. °C)	Temperature (°C)
Compritol® ATO 888 (69.0-74.0)	65
Geleol® (54.5-58.5)	40
Gelucire® 44/14 (42.5-47.5)	25
Stearic acid (69)	60

(temperature, pressure, and so on), the more stable form nucleates first. Nucleus formation occurs first, with a subsequent gradual growth of the nucleus. Crystal growth is a layer-by-layer process, and it can only occur on the crystal face. Diffusion resistance to molecule displacement toward the growing crystal face and resistance of integration of these molecules onto the crystal face should be considered because crystallization rates may be different.

If the protective effect by the stabilizer is adequate during the diffusion step, NPs will be formed. Our results are in agreement with those reported by Choi<sup>20</sup>, where rapid solvent diffusion from the internal phase within the external phase causes aggregation of small particles. The ANOVA analysis ( $\alpha = 0.5$ ) demonstrates nonsignificant differences because of the use of different phase proportions ( $F = 2.37$ ;  $P > 0.05$ ), with the optimal proportion for the four model lipids used being 1:2 (oily/aqueous). The results of ANOVA also showed significant differences because of the use of different lipid types ( $F = 7.45$ ;  $P < 0.05$ ). Duncan test shows differences in the proportion phase 1:8 and 1:4 (oily/aqueous).

A series of batches were subsequently prepared to evaluate the amount of stabilizer and lipid that can be transformed into NPs. It has been established that in NP formation processes, particle size diminishes with the increase in the amount of stabilizer up to a certain limit<sup>15,16</sup>, that is, when the globule reaches its smallest size, an excess stabilizer is no longer important for globule stabilization or NP formation. As previously explained, the amount of lipid determines the trend of the aggregates generated during diffusion to coalesce, and therefore, the size of the particle obtained. The behavior due to the effect of the amount of stabilizer and lipid is similar for the four types used, a marked reduction in size between 0.5% and 2.5% (w/v) of stabilizer, followed by a lower effect at high concentrations. High lipid concentrations result in large particle sizes, especially when low stabilizer concentrations are used. It is important to point out that even at high lipid concentrations, it is possible to achieve nanometric sizes if an adequate stabilizer concentration is used. Figure 3 shows the results obtained by effect of stabilizer concentration and the amount of lipid for Compritol<sup>®</sup> ATO 888. With the use of 0.5% (w/v) of P-127, particle sizes greater than 1  $\mu\text{m}$  are obtained; nanometric sizes are obtained starting from 2.5% of P-127. Sizes under 500 nm were obtained at a 10% stabilizer concentration. Figure 4 shows the results for Gelucire<sup>®</sup> 44/14. In this case, a sub-micron size was obtained with only 0.5% of P-127 for all lipid amounts, except for 1000 mg. Particle sizes smaller than 100 nm were obtained when a concentration of 10% P-127 was used. The results for Geleol<sup>®</sup> are shown in Figure 5; for this lipid, the minimum amount with which nanometric sizes were obtained for all amounts assayed was 5% (w/v) of P-127. Sizes under 300 nm were obtained with 10% P-127. Figure 6 shows the results for

95% confidence level. The Duncan test was used to com-

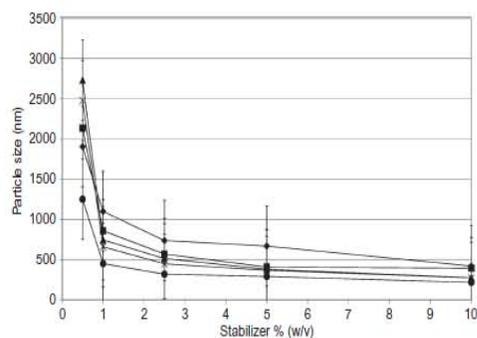


Figure 3. Effect of surfactant percentage (Poloxamer-127) and the amount of lipid on particle size average for Compritol<sup>®</sup> ATO 888. Compritol/1000 mg (♦); Compritol/800 mg (■); Compritol/600 mg (▲); Compritol/400 mg (×); and Compritol/200 mg (●).

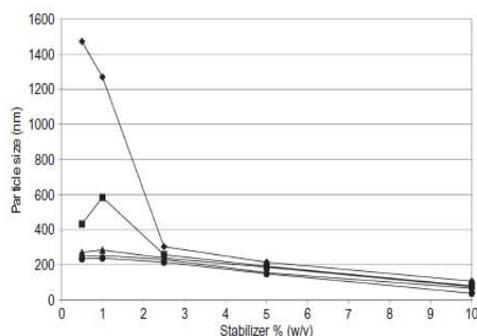


Figure 4. Effect of surfactant percentage (Poloxamer-127) and the amount of lipid on particle size average for Gelucire 44/14. Gelucire 44/14/1000 mg (♦); Gelucire 44/14/800 mg (■); Gelucire 44/14/600 mg (▲); Gelucire 44/14/400 mg (×); and Gelucire 44/14/200 mg (●).

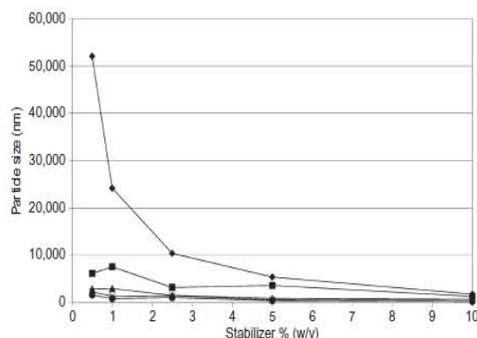


Figure 5. Effect of surfactant percentage (Poloxamer-127) and the amount of lipid on particle size average for Geleol<sup>®</sup>. Geleol/1000 mg (♦); Geleol/800 mg (■); Geleol/600 mg (▲); Geleol/400 mg (×); and Geleol/200 mg (●).

stearic acid; particles of submicron size were obtained starting from 2.5% of PVAL. For this lipid, no clear reduction in particle size is observed when high stabilizer concentrations are used. The sizes observed for all batches

- 2000
7. Schubert MA, Goymann-Müller CC. (2005). Characterisation of surface-modified solid lipid nanoparticles (SLN): Influence of lecithin and non-ionic emulsifier. *Eur J Pharm Biopharm*, 61:77-86.
  8. Wissing SA, Kayser O, Müller RH. (2004). Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 56:1257-72.
  9. Ahlin P, Kristl J, Sentjere M, Strancar J, Pecar S. (2000). Influence of spin probe structure on its distribution on SLN dispersions. *Int J Pharm*, 196:241-4.
  10. Stekmann B, Westensen K. (1996). Investigations on solid lipid nanoparticles prepared by precipitation in o/w emulsions. *Eur J Pharm Biopharm*, 43:104-9.
  11. Sjöström B, Bergenstahl B. (1992). Preparation of submicron drug particles in lecithin-stabilized o/w emulsions. I. Model studies of the precipitation of cholesteryl acetate. *Int J Pharm*, 88:53-62.
  12. Shahgaldian P, Da Silva E, Coleman AW, Rather B, Zaworoto MJ. (2003). *Para*-acylcalyx-arene based solid lipid nanoparticles (SLNs): A detailed study of preparation and stability parameters. *Int J Pharm*, 253:23-38.
  13. Cavalli R, Caputo O, Carlotti ME, Trotta M, Scarnecchia C, Gasco MR. (1997). Sterilization and freeze-drying of drug-free and drug-loading solid lipid nanoparticles. *Int J Pharm*, 148:47-54.
  14. Cavalli R, Caputo O, Gasco MR. (2000). Preparation and characterization of solid lipid nanospheres containing paclitaxel. *Eur J Pharm Sci*, 10:305-9.
  15. Quintanar-Guerrero D, Tamayo-Esquivel D, Ganem-Quintanar FA, Allemann E, Doelker E. (2005). Adaptation and optimization of the emulsification-diffusion technique to prepare lipidic nanospheres. *Eur J Pharm Sci*, 1315:1-8.
  16. Quintanar-Guerrero D, Allemann E, Fessi H, Doelker E. (1999). Pseudolatex preparation using a novel emulsion-diffusion process involving direct displacement of partially water-miscible solvents by distillation. *Int J Pharm*, 188:155-64.
  17. Know HY, Lee JY, Choi SW, Jang Y, Kim JH. (2001). Preparation of PLGA nanoparticles containing estrogen by emulsification-diffusion method. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*, 182:123-30.
  18. Quintanar-Guerrero D, Allemann E, Doelker E, Fessi H. (1997). A mechanistic study of the formation of polymer nanoparticles by the emulsification-diffusion technique. *Colloid Polym Sci*, 275:640-7.
  19. Quintanar-Guerrero D, Fessi H, Allemann E, Doelker E. (1996). Influence of stabilizing agents and preparative variables on the formation of poly(D,L-lactide acid) nanoparticles by an emulsification-diffusion technique. *Int J Pharm*, 143:133-41.
  20. Choi SW, Know HY, Kim JH. (2002). Thermodynamic parameters on poly(D,L-lactide-co-glycolide) particle size in emulsification-diffusion process. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*, 201:283-9.
  21. Trotta M, Debernardi F, Caputo O. (2003). Preparation of solid lipid nanoparticles by a solvent emulsification-diffusion technique. *Int J Pharm*, 257:153-60.
  22. Song KC, Lee HS, Choung YI, Cho KI, Ahn Y, Choi EJ. (2006). The effect of type of organic phase solvents on the particle size of poly(D,L-lactide-co-glycolide) nanoparticles. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*, 276:162-7.