

51941

3
2j



Universidad Nacional Autónoma de México

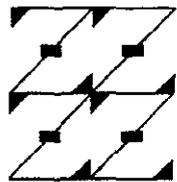
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

EVALUACION POR CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE
BARRIDO DEL EFECTO DEL LUBRICANTE Y DILUENTE
SOBRE EL COMPORTAMIENTO TERMICO EN UNA
FORMULACION PARA TABLETAS DE FUROSEMIDA

DE ESTUDIOS
FACULTAD SUPERIORES
ZARAGOZA
DIVISION DE ESTUDIOS
DE POSGRADO E
INVESTIGACION



T E S I S I N A
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PROCESOS FARMACEUTICOS
P R E S E N T A
EDUARDO REYES GARCIA



LO HUMANO
EJE
DE NUESTRA REFLEXION

MEXICO, D.F.

FEBRERO DE 1999

270994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**A mis padres
Carmen García y Luciano Reyes
A mis hermanos
A Lilia Silva**

A G R A D E C I M I E N T O S

A la Universidad Nacional Autónoma de México
A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza
A las Especializaciones en Farmacia Industrial
A sus profesores y alumnos por su amistad.

A Celanese Mexicana S. A., especialmente al Centro
de Desarrollo e Investigación Tecnológica (C.D.I.T.)
Por el apoyo en la realización
de la parte experimental de este trabajo.

A Química Hoechst
A Química Amtex
Al Grupo Terra
Por la donación de materias primas.

Especialmente al director del presente trabajo
Dr. Faustino Mijangos Santiago
y a mi asesor
Q. F. B. Rosa María Cruz Hernández

*Hay un brotar de piedras preciosas,
hay un florecer de plumas de quetzal.
¿Son acaso tu corazón, dador de la vida?
Nadie dice, estando a tu lado,
que viva en la indigencia.*

Nezahualcóyotl.

Contenido

INTRODUCCION	1
1. LUBRICANTES	3
1.1. Función en la formulación y fabricación de comprimidos	3
1.2. Características de los comprimidos afectadas por el lubricante	7
2. COMPATIBILIDAD	9
3. ANALISIS TERMICO	13
3.1. Aplicaciones de CDB y ATG en Farmacia	15
4. DISEÑO EXPERIMENTAL	18
5. PARTE EXPERIMENTAL	21
5.1. Material y Equipo	22
5.2. Trabajo Preliminar	23
5.3. Método	26
6. RESULTADOS Y ANALISIS	28
7. CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFIA	38
APENDICE Propiedades del principio activo y excipientes	41

FIGURAS

	página
<i>Figura 1.1. Representación esquemática de la función del deslizante</i>	4
<i>Figura 1.2. Función del antiadherente durante la compresión</i>	5
<i>Figura 1.3. Función del lubricante durante la compresión</i>	5
<i>Figura 1.4. Modo de acción del lubricante</i>	6
<i>Figura 3.1. Gráfica de un análisis por CDB</i>	14
<i>Figura 3.2. Esquema del equipo utilizado (DTA Mettler 30)</i>	15
<i>Figura 5.1. Esquema del procedimiento para el análisis por CDB y ATG</i>	21
<i>Figura 5.2. Termogramas de las muestras del mezclado en mortero</i>	24
<i>Figura 5.3. Curvas termogravimétricas de la mezcla 26 a diferentes tiempos</i>	25
<i>Figura 5.4. Comportamiento de las muestras evaluadas por ATG</i>	26
<i>Figura 6.1. Análisis de la furosemida por CDB y ATG</i>	28
<i>Figura 6.2. Análisis por CDB y ATG de los lubricantes utilizados</i>	29
<i>Figura 6.3. Análisis de las mezclas de lubricantes</i>	30
<i>Figura 6.4. Análisis por CDB y ATG de los dos tipos de CMC y HPMC</i>	31
<i>Figura 6.5. Termograma predicho para las mezclas completas</i>	31
<i>Figura 6.6. Termogramas de las mezclas con el nivel bajo (1%) de lubricante</i>	32
<i>Figura 6.7. Termogramas de las mezclas con el nivel alto (5%) de lubricante</i>	33

TABLAS

	página
<i>Tabla I. Aplicaciones del ATG y CDB en farmacia</i>	16
<i>Tabla II. Factores y niveles estudiados</i>	19
<i>Tabla III. Mezclas de polímero utilizadas CMC-HPMC 20:1</i>	19
<i>Tabla IV. Diseño factorial completo</i>	19
<i>Tabla V. Fórmula base utilizada para la elección de los factores y niveles estudiados</i>	20
<i>Tabla VI. Matriz de experimentación</i>	20
<i>Tabla VII. Resultados del análisis por CDB de las mezclas realizadas en mortero</i>	24
<i>Tabla VIII. Resultados del análisis de las muestras del mezclador de doble husillo</i>	25
<i>Tabla IX. Resultados del análisis por CDB de las mezclas seleccionadas</i>	34

Abreviaturas

°C	Grados Celsius
°C/min	Grados Celsius por minuto
ΔH	Entalpía
AT	Análisis Térmico
ATD	Análisis Térmico Diferencial
ATG	Análisis Termogravimétrico
cc/g	Centímetros cúbicos por gramo
cc/min	Centímetros cúbicos por minuto
CDB	Calorimetría Diferencial de Barrido
CMC	Carboximetilcelulosa sódica
endo	Endotérmico
exo	Exotérmico
He	Helio
HPMC	Hidroxiopropilmetilcelulosa
J/g	Joules por gramo
mg	Miligramos
N ₂	Nitrógeno
p.f.	Punto de fusión
P.M.	Peso Molecular
r.p.m.	Revoluciones por minuto
r ²	Coefficiente de determinación
Ti	Temperatura de inicio
L	Lubricante
%L	Porcentaje de lubricante
a	Estereato de magnesio
b	Dióxido de silicio coloidal
c	Talco
d	Aceite de castor hidrogenado
e	Estearato de magnesio-Dióxido de silicio coloidal
f	Estereato de magnesio-Talco

INTRODUCCION

En una formulación para tabletas que serán fabricadas por compresión directa, generalmente se incluyen varios excipientes además del principio activo. Los excipientes deben ser seleccionados con el objeto de evitar problemas en el proceso, así como para *proporcionar un producto de características adecuadas, tanto en apariencia como en desempeño (perfil adecuado de disolución, tiempo de expiración, etc.)*.

Para el caso de la furosemida, se han realizado trabajos experimentales en la FES Zaragoza y FES Cuautitlán. En la formulación estudiada se encontró que el lubricante influía en las características tanto de liberación del fármaco como en la apariencia de los comprimidos; posteriormente se realizó una investigación con el objetivo de evaluar la influencia del lubricante sobre el comportamiento térmico del principio activo, utilizando la misma formulación. Sin embargo, el estudio de la influencia de todos los excipientes sobre el comportamiento en todos los eventos térmicos presentados por la formulación, es necesaria partiendo de la importancia de evaluar cambios en el comportamiento del principio activo y en los demás excipientes contenidos en la formulación.

Por esta razón el presente trabajo tiene como objetivo: **Evaluar por Calorimetría Diferencial de Barrido el efecto del lubricante y diluyente sobre el comportamiento térmico en una formulación para tabletas de furosemida.**

Para cubrir este objetivo debe realizarse una descripción de lo que es un lubricante y como actúa en la formulación propuesta, lo cual se presenta en el capítulo 1.

Para este trabajo los lubricantes evaluados fueron: estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio coloidal, aceite de castor hidrogenado y dos mezclas de estos lubricantes

(estearato de magnesio-talco y estearato de magnesio-dióxido de silicio coloidal). Además se incluyeron los polímeros carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa de dos diferentes viscosidades cada uno.

Debido a que la técnica de análisis usada es el Análisis Térmico (AT), en el capítulo 2 se aborda este tema, particularmente el Análisis Termogravimétrico (ATG) y la Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB).

El análisis se realizó evaluando mezclas con todos los componentes de la formulación (mezclas completas), con el fin de obtener mayor información sobre el comportamiento de los componentes de la formulación en un sistema con características parecidas al usado a nivel producción.

En el capítulo 3 se describe la selección mediante un diseño experimental de las mezclas evaluadas, así como materiales, la sistematización del procedimiento de mezclado y proceso de análisis utilizados en la caracterización de las mezclas

Los resultados obtenidos y el análisis de los mismos, así como las conclusiones alcanzadas del trabajo experimental se presentan en el capítulo 4 y 5 respectivamente. Finalmente en el capítulo 6 se incluye la bibliografía consultada para el desarrollo del estudio.

Al final se incluye un apéndice en el que se describen algunas propiedades del principio activo y los excipientes utilizados

1. LUBRICANTES

los gránulos. Debido a que el término "lubricante" en muchas ocasiones es utilizado en forma indistinta, ya sea que se trate de un deslizante, antiadherente o lubricante, en los siguientes párrafos se describen dichos términos [16, 38].

Deslizante

Un deslizante es aquel que ayuda a regular el flujo en la tolva y el llenado de la matriz como se observa en la *Figura 1.1*, lo que se traduce en un mejor llenado de la cámara de compresión y obtención de regularidad en la masa de los comprimidos; esta función es ejercida por el ácido esteárico, almidones, talco y polietilenglicol 4000 entre otros [44].

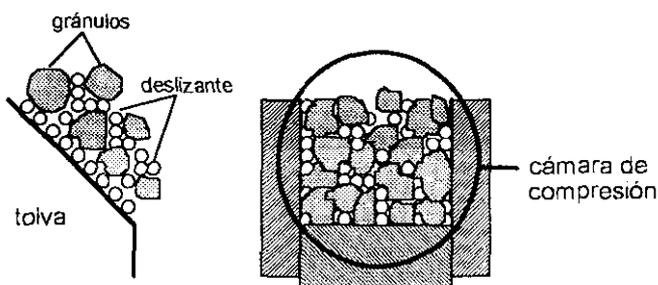


Figura 1.1. Representación esquemática de la función del deslizante

Antiadherente

Su función es la de evitar el pegado del material a comprimir en las superficies de matriz y punzones durante la compresión y expulsión de la tableta como se observa en la *Figura 1.2*, lo que repercute en la obtención de comprimidos de buen aspecto [32]. El talco y los estearatos metálicos entre otros materiales realizan esta función.

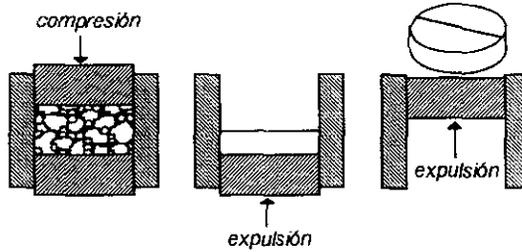


Figura 1.2. Función del antiadherente durante la compresión.

Lubricante

El lubricante reduce la fricción entre las piezas metálicas (punchón y matriz) y las fricciones interparticulares del material a compactar, lo que implica una mayor duración de las piezas metálicas y ahorro de energía durante la compresión, así como evitar problemas de estabilidad que se producirían al aumentar la temperatura en la cámara de compresión (Figura 1.3); entre las sustancias que ejercen esta acción están el ácido esteárico y los estearatos metálicos [40, 44].

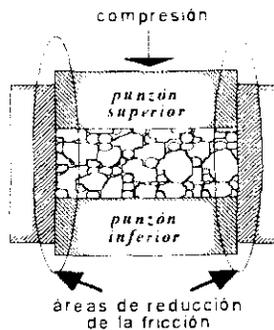


Figura 1.3. Función del lubricante durante la compresión.

Un lubricante dado puede presentar una o más de estas funciones en diferente grado, pero ningún material es altamente eficiente en las tres categorías, por lo que se hace frecuente el uso de mezclas de lubricantes para que en lo posible se alcance el efecto

“lubricante” total. Sin embargo se requiere de una selección cuidadosa debido a que algunos lubricantes pueden interactuar adversamente cuando se utilizan combinados.

A pesar de que los lubricantes se han utilizado en la práctica por muchas décadas, es solamente en los últimos 25 años que el proceso de lubricación ha sido estudiado como un aspecto fundamental.

Modo de acción

La forma en la que los lubricantes ejercen su función dentro de una formulación se clasifica en dos tipos [40]:

a) **Laminar.** Al entrar en contacto con las superficies de otros sólidos existe un mejor deslizamiento entre éstas (*Figura 1.4*).

b) **Pelicular.** Esta se produce a dos niveles:

- ☐ Sobre la superficie de los gránulos se forma una película de lubricante que subsiste durante la compresión.
- ☐ Sobre las superficies de los punzones y matriz que se encuentran en contacto con el material a comprimir se forma una película de lubricante, con lo cual se facilita tanto la compresión como la expulsión durante la operación.

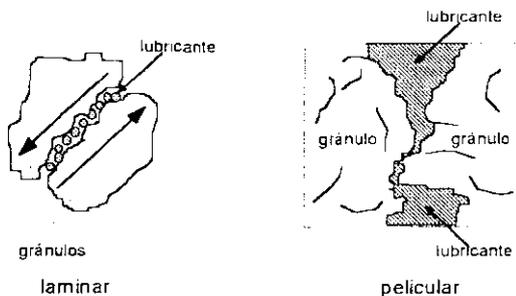


Figura 1.4. Modo de acción del lubricante.

1.2. Características de los comprimidos afectadas por el lubricante

Los lubricantes no solamente imparten mejoras en las propiedades de flujo del granulado o polvo a comprimir, sino que muy a menudo se presentan efectos indeseables en las propiedades farmacotécnicas atribuibles al tipo o porcentaje de lubricante utilizado. Dentro de las propiedades que se ven afectadas por el lubricante están el perfil de disolución, la desintegración y la dureza, las cuales se tratan en los siguientes párrafos.

Perfil de disolución

La evaluación de la disolución de un fármaco es la prueba de calidad *in vitro* que evalúa en cierta medida el comportamiento que tendrá ese mismo fármaco *in vivo*, asegura la reproducibilidad de lotes, sin embargo la biodisponibilidad de un fármaco contenido en una tableta u otra forma farmacéutica, es un problema muy complejo y el resultado de la prueba de disolución no provee en sí un índice de biodisponibilidad.

La mayoría de los lubricantes son de naturaleza hidrofóbica, que al encontrarse sobre la superficie de la tableta y de los gránulos que la forman impiden la penetración del medio de disolución al interior del comprimido. con lo cual existe un aumento del tiempo de disolución debido a un incremento de la concentración de lubricante en la formulación. Existen casos donde el aumento del tiempo de disolución es insignificante. por ejemplo cuando se utiliza ácido esteárico y aceite de castor hidrogenado [49].

Desintegración

Para que un fármaco este disponible para el cuerpo, primero debe de estar en solución, para la mayoría de las tabletas convencionales, el primer paso importante en la secuencia es el "rompimiento" de la tableta en pedazos pequeños o gránulos. Este proceso se conoce como desintegración. Aunque *a priori* no se espera una correlación entre la

desintegración y la disolución, a menudo la desintegración es un factor limitante para la disolución de un fármaco. La prueba de desintegración se utiliza para monitorear el proceso de elaboración de tabletas y asegurar la uniformidad de lote a lote.

La desintegración se ve afectada similarmente por los mismos factores que el perfil de disolución, el aumento en el tiempo de desintegración es causado por la formación de una película de lubricante sobre las partículas de los ingredientes de la tableta, la formación de tal película hidrofóbica puede disminuir dramáticamente la humectabilidad de una mezcla de polvo y por lo tanto retardar la penetración de agua al interior de las tabletas lo cual está en función de la naturaleza y cantidad de lubricante utilizada en la formulación [3]. Entre los lubricantes que aumentan el tiempo de desintegración tenemos al estearato de magnesio [31], entre los que la hacen variar muy poco esta el talco y los que no la modifican el ácido esteárico y el palmitoestearato de glicerilo [49].

Dureza

Generalmente con un aumento en el porcentaje de lubricante existe una disminución en la dureza de los comprimidos, lo cual se debe a que la película de lubricante formada en la superficie de los gránulos impide y debilita la formación de uniones entre partículas [38].

Los parámetros mencionados se evalúan en comprimidos, razón por la cual resulta conveniente estudiar las mezclas completas desde la preformulación y así, a partir de éstas correlacionar el comportamiento del lubricante en toda la formulación.

2. COMPATIBILIDAD

Para que la formulación de una forma farmacéutica sólida cumpla con las características necesarias de calidad de una formulación efectiva y estable, debe realizarse una selección cuidadosa de los excipientes utilizados para facilitar su administración y que éstos contribuyan a la liberación consistente y biodisponibilidad del fármaco, además de protegerlo de la degradación [64].

Generalmente, al formular una forma farmacéutica los objetivos están implícitos en la calidad del producto final, de tal forma que los problemas de compatibilidad y estabilidad deberán ser resueltos durante el desarrollo de la forma farmacéutica. Debido a que es conveniente puntualizar la diferencia que en este trabajo se propone entre los términos de interacción, estabilidad y compatibilidad, en los siguientes párrafos se tratan estos conceptos.

Por *interacción* se entiende cualquier efecto que se produce recíprocamente entre dos o más componentes de un sistema y que puede afectar al sistema ya sea de forma positiva o negativa. Las *interacciones* que pueden conducir a incompatibilidades se producen debido a [64]:

Principios activos entre sí

Principios activos y excipientes

Excipientes entre sí

Principios activos y excipientes con los materiales de empaque

Contaminantes de las sustancias utilizadas con principios activos y excipientes

Por *compatibilidad* se entiende que no existen alteraciones degradativas de una forma farmacéutica que pueden ser provocadas por interacciones entre dos o más componentes durante un proceso que ocurre relativamente rápido. Es decir no existen alteraciones

intencionadas que afecten la acción del fármaco, que no pueda garantizarse una dosificación exacta o que influye en el aspecto tan negativamente que la forma farmacéutica tiene que ser rechazada por razones de calidad.

Si no aparece una alteración degradativa pasado un tiempo de almacenamiento se habla de que el producto es estable; se podría definir el término de estabilidad como: "el lapso de tiempo desde la preparación inicial y envasado, durante el cual la forma farmacéutica continúa cumpliendo con las especificaciones presentadas en la monografía respecto a identidad, pureza, calidad y potencia", por lo cual no es posible una separación clara entre compatibilidad y estabilidad, sin embargo la diferencia real en la aplicación de estos términos es la etapa del desarrollo del medicamento en que nos encontremos; aplicándose el término compatibilidad durante la preformulación cuando no se han sometido a ningún proceso los materiales en estudio, mientras que estabilidad se aplica cuando ya se tiene definida la forma farmacéutica, además de que con frecuencia la compatibilidad es cualitativa.

Los factores ambientales tales como luz, aire, humedad y temperatura que pueden provocar alteraciones se agrupan dentro de los factores que afectan la compatibilidad [17, 64].

Anteriormente se entendía que no existía compatibilidad solamente si los cambios se debían a los componentes que se encontraban en la formulación, como licuefacción, alteración del sabor u olor, coloración, desprendimiento de gas, etc., actualmente se reúnen estos fenómenos bajo el concepto de incompatibilidades manifiestas, las cuales se verifican por ensayos organolépticos, junto a ellas se utiliza el concepto introducido por Czetsch-Lindenwald "incompatibilidad latente" para las interacciones no reconocibles visualmente [17]. Su comprobación resulta posible solamente por el ensayo de liberación o de actividad. Existen transiciones entre las incompatibilidades manifiestas y latentes. Todas las

incompatibilidades son siempre dependientes de la concentración, es decir que dos sustancias que a baja concentración no se influyen apreciablemente son compatibles, pero a mayores concentraciones pueden ser incompatibles. Mediante alteraciones de la concentración algunas incompatibilidades latentes pueden volverse manifiestas y viceversa.

El número de problemas de compatibilidad crece continuamente y para los farmacéuticos es una gran responsabilidad el reconocer a tiempo y evitar las incompatibilidades que puedan aparecer durante el desarrollo de una formulación.

En una mezcla de sólidos, interacciones químicas pueden ocurrir por mecanismos de fotólisis y oxidación entre otros. La luz es uno de los factores más importantes a considerar durante la fabricación de tabletas debido a que en muchos casos se producen reacciones fotoquímicas, las cuales siguen un mecanismo de radicales libres, siendo este mecanismo el más comúnmente encontrado en los sólidos.

Por la multiplicidad de las incompatibilidades que pueden presentarse no es posible seguir una regla para evitarlas, en ocasiones solo basta una medida estabilizadora y en otras ocasiones se debe recurrir al control de varios factores, pero en general se deben utilizar en lo posible solamente sustancias con la más alta pureza posible, para evitar de antemano las incompatibilidades debido a los contaminantes que pudiesen contener. Además, se debe utilizar la estructura del fármaco más estable, elegir los excipientes y forma farmacéutica apropiada, así como la técnica de preparación o proceso tecnofarmacéutico óptimos [17].

En general, las incompatibilidades que se pueden presentar durante una formulación se pueden dividir en los siguientes grupos:

- Incompatibilidades Físicas
- Incompatibilidades Químicas
- Incompatibilidades Fisicoquímicas

Debido a que la influencia del lubricante y diluyente en el comportamiento térmico del sistema evaluado se realizó por análisis térmico, en el siguiente capítulo se abordan conceptos básicos sobre ATG y CDB.

3. ANALISIS TERMICO

Los métodos térmicos se basan en la medición de la relación dinámica entre la temperatura y alguna propiedad de un sistema tal como la masa, calor de reacción, o volumen [50]. Dentro de los métodos térmicos por importancia debido a su uso y aplicación se encuentran: el Análisis Térmico Diferencial (ATD), Análisis Termogravimétrico (ATG) y la Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) [50]. A continuación se describen aspectos básicos de ATG y CDB.

Análisis Termogravimétrico (ATG)

Este método mide cambios en la masa de una muestra mientras su temperatura se aumenta linealmente respecto al tiempo, proporcionando una medición cuantitativa debido a cualquier cambio de masa asociado a una transición [1]. El ATG puede registrar directamente la pérdida de peso con respecto al tiempo o la temperatura, debida a deshidrataciones o descomposiciones. El gráfico del peso contra temperatura es llamado curva termogravimétrica o curva TG. estas curvas son características de cada compuesto o sistema, debido a la secuencia particular de las reacciones fisicoquímicas que se presentan a determinada temperatura y a tasas que son función de la estructura molecular, también a partir de estas curvas se obtienen datos relacionados con la termodinámica y la cinética de diversas reacciones químicas, de los mecanismos de reacción y de los productos intermedios y finales de la reacción [65].

Instrumento

El instrumento requerido para un análisis termogravimétrico debe incluir componentes básicos como una balanza analítica, horno, unidad para medir, programar y controlar la temperatura del horno, unidad que registre automáticamente los cambios de la masa y la temperatura, y un sistema que suministre una atmósfera inerte para la muestra [29].

Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB)

Se basa en la medición de la compensación de potencia (calor por unidad de tiempo) necesaria, para mantener una muestra y una sustancia de referencia a la misma temperatura, mientras la temperatura cambia linealmente con el tiempo, esto se logra colocando elementos de calentamiento separados en la cámara de la muestra y la de referencia. El calor suministrado (el cual es registrado) para compensar el calor perdido o ganado es consecuencia de las reacciones endotérmicas o exotérmicas que ocurren en la muestra.

Los procesos fisicoquímicos que son endotérmicos incluyen fusión, vaporización, sublimación, absorción y desabsorción, mientras que la adsorción es generalmente un cambio físico exotérmico, las transiciones cristalinas pueden ser exotérmicas o endotérmicas. Las reacciones químicas también pueden ser exotérmicas o endotérmicas.

La representación gráfica de un análisis por CDB muestra la tasa diferencial del calentamiento contra la temperatura (*Figura 3.1*). El área bajo la curva es directamente proporcional al calor liberado o absorbido por la reacción [28]. Las áreas de los picos de los termogramas dependen de la masa de la muestra, el calor o entalpía (ΔH) del proceso, en cierta parte de la geometría y factores de conductividad del calor [50]

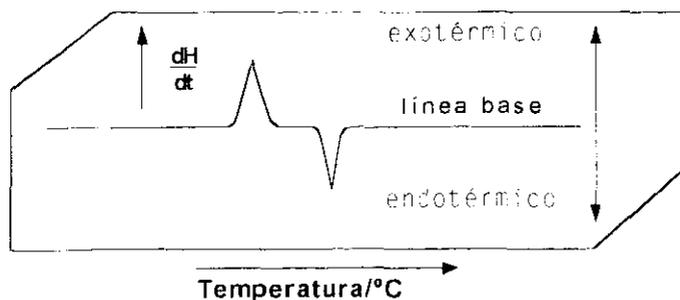


Figura 3.1. Gráfica de un análisis por CDB.

Instrumento

El instrumento requerido para realizar análisis por CDB debe incluir componentes básicos como un circuito para la medición de diferencia de temperatura, un dispositivo para calentar y uno de control de la temperatura, un amplificador y un registrador, y un sistema que suministre una atmósfera inerte para la muestra. En la *Figura 3.2* se esquematiza el equipo utilizado para el presente estudio.

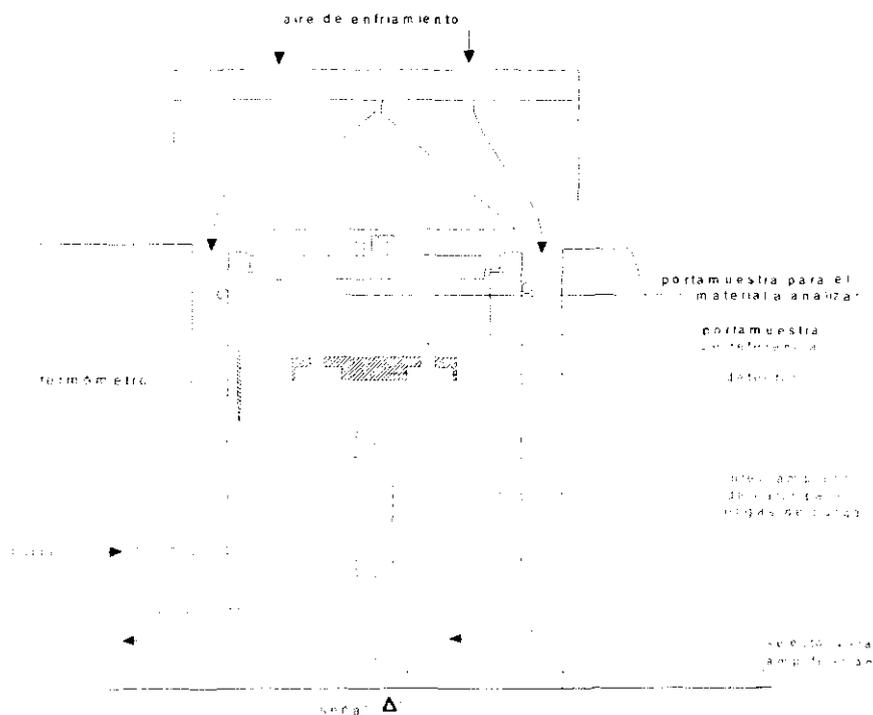


Figura 3.2 Esquema del equipo utilizado (DTA Mettler 30)

3.1. Aplicaciones de CDB y ATG en Farmacia

Existe un gran número de artículos publicados donde se menciona la aplicación de la calorimetría en el estudio de sistemas bioquímicos y en otras áreas. La aplicación de la

calorimetría especialmente en la investigación y desarrollo en el área farmacéutica ha sido posible debido a la implementación de las técnicas calorimétricas y la creciente disponibilidad de equipo.

Debido a que dentro de las formas de dosificación farmacéutica los sólidos ocupan el mayor porcentaje, es lógico que la investigación y desarrollo por medio de estudios que involucran el análisis térmico encuentre en este campo una mayor aplicación, por lo que en los siguientes párrafos se mencionará la aplicación del análisis térmico a sólidos, ya sea de un principio activo o forma farmacéutica.

La CDB se ha aplicado a numerosos problemas en farmacia, una lista representativa se muestra en la *Tabla 1* [63].

Determinación de punto de fusión
Determinación de pureza
Polimorfismo
Determinación de humedad
Estudios de interacción fármaco-excipiente
Estabilidad

Tabla 1. Aplicaciones del ATG y CDB en farmacia.

Debido a que en el presente estudio se evalúa la interacción del lubricante y diluyente en una formulación a continuación se establece su interpretación en el análisis térmico.

Interacción

Las interacciones que pueden ocurrir en un sistema se observan en CDB por cambios en los eventos térmicos tales como desaparición o aparición de un pico endotérmico o exotérmico [25]. Cambios en la forma del pico, en la temperatura de inicio o en la temperatura máxima del pico, también se pueden considerar los cambios en las alturas de

los picos. Sin embargo se debe de tomar en cuenta que algunos cambios en la amplitud de la base de los picos, que conducen a cambios en el área o en la temperatura de inicio son debido al mezclado de los componentes sin indicar una interacción. A condición de que todas las características térmicas más o menos permanezcan en la muestra, la compatibilidad puede ser aceptada [23]. Si una interacción se detecta, entonces los excipientes involucrados se evitan o se evalúa si la interacción es significativa, es decir si los cambios que se presenten y se atribuyan a algún excipiente modifican sensiblemente el comportamiento del sistema evaluado.

Para evaluar las modificaciones en el comportamiento térmico de la formulación elegida, se decidió analizar mezclas que incluyeran todos los componentes de la formulación (mezclas completas), su selección se hizo con un diseño experimental, el cual se describe en el siguiente capítulo.

4. DISEÑO EXPERIMENTAL

La aplicación de los diseños experimentales se utilizan para maximizar la información disponible a partir de un número de experimentos dados. En el área farmacéutica durante la etapa de formulación los diseños experimentales son muy utilizados debido a las grandes ventajas que ofrecen, por ejemplo cuando la cantidad de los materiales con los que se experimenta es restringido; cuando se estudia un proceso, se diseñan una serie de experimentos de tal manera que la información necesaria se obtiene inclusive si el material disponible esta limitado para un número pequeño de operaciones [12].

Generalmente, es más adecuado estimar los efectos de varios factores simultáneamente y en un diseño experimental esto es posible (e.g., temperatura, pH, concentración de fármaco) a diferentes niveles (e.g., dos concentraciones de fármaco, una concentración alta y otra concentración baja) donde los resultados de todas las combinaciones de los niveles de los factores es observado (diseño factorial). Algunas modificaciones a los diseños factoriales pueden utilizarse en situaciones donde no es conveniente o posible realizar todas las combinaciones del diseño [4]. Los diseños factoriales son extremadamente útiles para una amplia variedad de situaciones experimentales, y su aplicación a problemas farmacéuticos pueden consultarse en publicaciones recientes.

Por lo anterior para el presente trabajo se realizó un diseño experimental. los factores y niveles estudiados se presentan en la *Tabla II*, del lubricante se evaluaron 2 niveles. la concentración al 1% se representa con -1 y la del 5% con +1 En la *Tabla III* se presentan las mezclas de polimeros utilizadas CMC-HPMC en relación 20:1. y en la *Tabla IV* se presenta el diseño factorial completo.

FACTOR	TIPO	NIVEL	
POLÍMERO			
Carboximetilcelulosa sódica A	CMC A		
Carboximetilcelulosa sódica B	CMC B		
Hidroxiopropilmetilcelulosa C	HPMC C		
Hidroxiopropilmetilcelulosa D	HPMC D		
LUBRICANTE			
Estearato de Magnesio	a	-1	+1
Dióxido de silicio coloidal	b	-1	+1
Talco	c	-1	+1
Aceite de castor hidrogenado	d	-1	+1
Estearato de magnesio-Dióxido de silicio coloidal(1:1)	e	-1	+1
Estearato de magnesio-talco (1:1)	f	-1	+1

Tabla II. Factores y niveles estudiados.

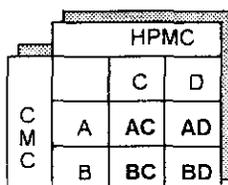


Tabla III. Mezclas de polímero utilizadas CMC-HPMC 20:1.

nivel de lubricante	tipo de lubricante											
	a		b		c		d		e		f	
Polímeros	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
AC												
AD												
BC												
BD												

Tabla IV. Diseño factorial completo.

El peso de la furosemida, el tamaño de lote, velocidad y tiempo de mezclado, y las condiciones de análisis se mantuvieron constantes, mientras que para el tipo y porcentaje de polímeros y lubricantes utilizados se eligió conforme a la siguiente fórmula base [58]:

FORMULA BASE	CANTIDAD
FUROSEMIDA	20 %
CMC-HPMC 20:1	80 % - x %
LUBRICANTE	x %

Tabla V. Fórmula base utilizada para la elección de los factores y niveles estudiados.

El diseño experimental se realizó con el programa Echip® Version 6 para Windows [41] y se obtuvo la matriz experimental presentada en la *Tabla VI*.

MEZCLA	CMC	HPMC	lubricante	nivel de lubricante
1	B	C	c	-1
2	B	C	e	-1
3	A	D	e	-1
4	B	C	a	+1
5	A	C	b	-1
6	B	C	e	+1
7	A	D	b	+1
8	B	C	a	-1
9	A	D	a	+1
10	B	D	c	+1
11	A	C	d	+1
12	A	C	c	+1
13	A	C	d	+1
14	A	C	b	-1
15	B	C	d	-1
16	B	D	d	+1
17	A	D	f	+1
18	B	D	c	+1
19	B	D	b	-1
20	A	D	a	+1
21	B	D	b	-1
22	A	D	f	-1
23	A	D	d	-1
24	B	C	f	-1
25	B	C	f	+1
26	B	C	b	+1

Tabla VI. Matriz de experimentación.

Después de obtener la composición de las mezclas completas, se procedió a su análisis como se menciona en el siguiente capítulo.

5. PARTE EXPERIMENTAL

En el presente capítulo se describen las actividades realizadas durante la experimentación, en la *Figura 5.1* se presenta el procedimiento general que se utilizó para el análisis por CDB y ATG de excipientes y mezclas completas, posteriormente se enlistan los excipientes, material y equipo utilizado, finalmente se describe el método para la caracterización por CDB y ATG del principio activo y excipientes, la selección de la composición de las mezclas a evaluar, preparación de las mezclas completas y su análisis.

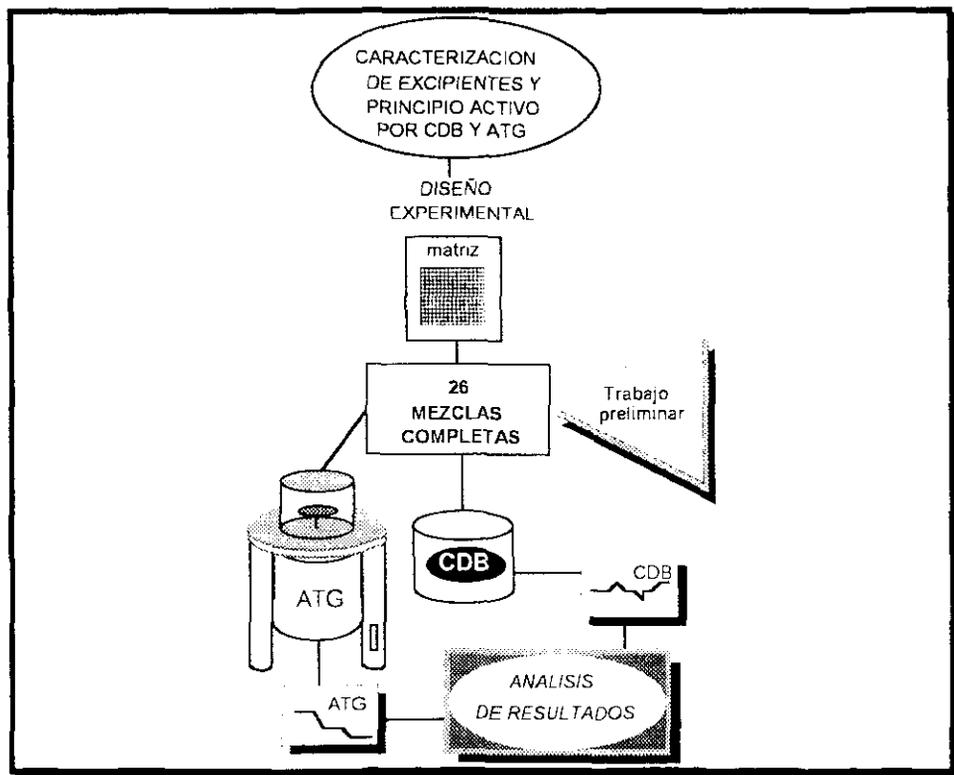


Figura 5.1. Esquema del procedimiento para el análisis por CDB y ATG

5.1. Material y Equipo

PRINCIPIO ACTIVO Y EXCIPIENTES

Furosemida sódica (Química Hoechst)
Aceite de castor hidrogenado (Capital City Products)
Carboximetilcelulosa sódica (Química Amtex)
Dióxido de silicio coloidal (Droguería Cosmopolita)
Estearato de magnesio (Droguería Cosmopolita)
Hidroxipropilmetilcelulosa (Grupo Terra)
Talco (Droguería Cosmopolita)
(Sus propiedades se describen en el apéndice)

MATERIAL

Portamuestras de aluminio de 40 μ l
Prensa para sellar portamuestras
Nitrógeno de alta pureza SIGMA
Medidor de presión para el nitrógeno

EQUIPO

DTA Mettler 30
Balanza termogravimétrica Mettler TG 50
Balanza microanalítica Mettler MT 5
Controlador Mettler TC 11 TA Processor
Computadora 386, monitor SVGA
Plotter Hewlett packard ColorPro
Balanza Analítica Mettler AT 400
Mezclador de doble husillo Brabender de 30 g de capacidad

PAQUETERÍA DE COMPUTO

Software GraphWare TA 72PS.5
Echip 6 para Windows

5.2. Trabajo Preliminar

Estandarización del mezclado.

Se evaluó el mezclado en un mortero y un mezclador de doble husillo, esta evaluación se realizó analizando la mezcla 26 de la matriz experimental; la propuesta se basó en que el comportamiento térmico del principio activo y excipientes contenidos en una formulación es indicativo de la composición de la misma, y puede ser observado por Análisis Térmico.

La incorporación de materiales fue en el siguiente orden: mezcla de polímeros, principio activo y lubricante.

Para el mezclado en el mortero, se realizó un procedimiento de mezclado sistemático con tamaños de lote de 10 g y se tomaron 3 muestras de diferentes puntos del mortero para su análisis por CDB.

Para el mezclador de doble husillo de 30 g de capacidad el mezclado se llevo con un tamaño de lote de 20 g. se verificó la velocidad angular, la cual se estableció en 50 rpm., ya que por observación directa a otras velocidades no se obtenia un mezclado adecuado. Para determinar el tiempo de mezclado se tomaron muestras a los 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos las cuales se analizaron por ATG

Para el análisis por CDB se pesaron de 2.5 a 3.5 mg de muestra, se encapsuló en portamuestras de aluminio y se utilizó un flujo de N_2 de 40 cc/min. con una tasa de calentamiento de $10^\circ C/min$ en el rango de 30 a $500^\circ C$.

Para el ATG se pesaron de 2.5 a 6 mg de muestra y se realizó su análisis en la balanza termogravimétrica con un flujo de N_2 de 200 cc/min. Tanto para el análisis por CDB como para el ATG se utilizó una tasa de calentamiento de $10^\circ C/min$ en el rango de 30 a $500^\circ C$.

En la *Figura 5.2* se muestran los térmogramas obtenidos del análisis por CDB y en la *Tabla VII* se presentan los parámetros evaluados de las muestras del mezclado en mortero para la mezcla 26.

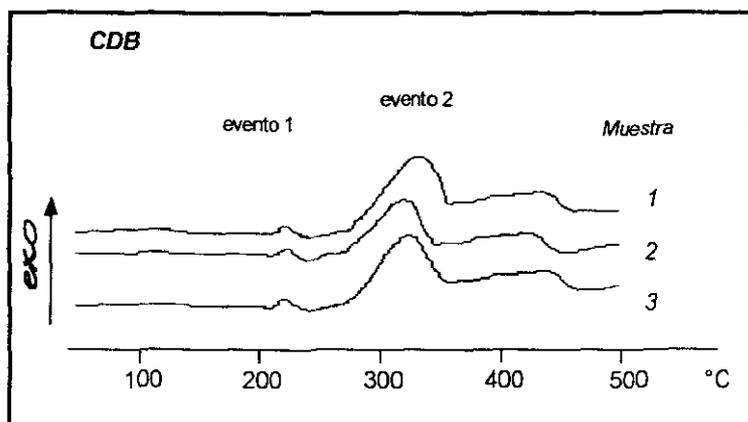


Figura 5.2. Termogramas de las muestras del mezclado en mortero.

Muestra	Evento 1		Evento 2	
	Ti (°C)	ΔH (J/g)	Ti (°C)	ΔH (J/g)
1	220.3	7.8	277.7	252.8
2	219.7	5.9	276.0	236.3
3	217.7	8.2	275.0	287.3

Tabla VII. Resultado del análisis por CDB de mezclas realizadas en mortero.

El perfil del comportamiento observado en la *Figura 5.2* corresponde a la mezcla de polímeros, y la diferencia entre cada curva se debe a la cantidad de principio activo y el lubricante presentes en cada muestra. En la *Tabla VII* observamos variabilidad en los parámetros evaluados, sobre todo en las entalpías.

En la *Figura 5.3* se muestran las curvas termogravimétricas de la mezcla 26 a diferentes tiempos de mezclado obtenidas del mezclador de doble husillo y en la *Tabla VIII*

se presentan los resultados del análisis por ATG, donde se muestra la temperatura de inicio del evento térmico (evento 2), en donde la muestra pierde la mayor cantidad de su peso.

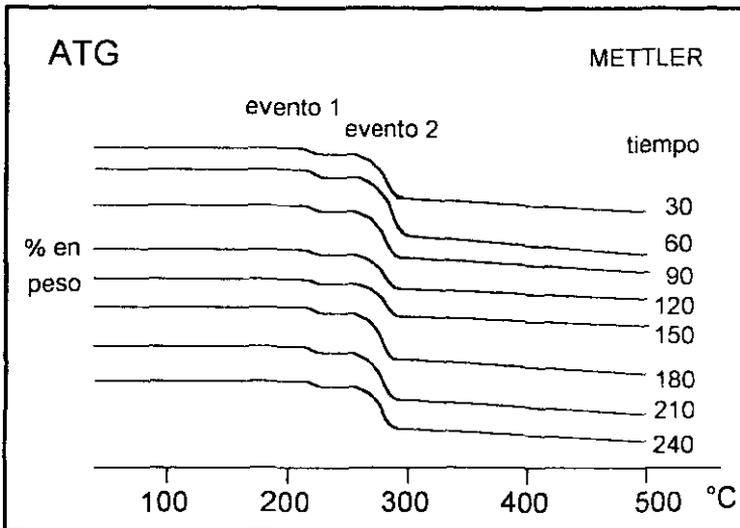


Figura 5.3. Curvas termogravimétricas de la mezcla 26 a diferentes tiempos

Tiempo de mezclado (min)	Ti (°C)	Pérdida en porcentaje de peso
30	271	39.21
60	272	52.90
90	273	53.20
120	272	45.58
150	272	40.00
180	271	35.00
210	270	35.40
240	270	38.04

Tabla VIII. Resultado del análisis de las muestras del mezclador de doble husillo.

En la Figura 5.4 se presenta el comportamiento del mezclado de las muestras del mezclador de doble husillo.

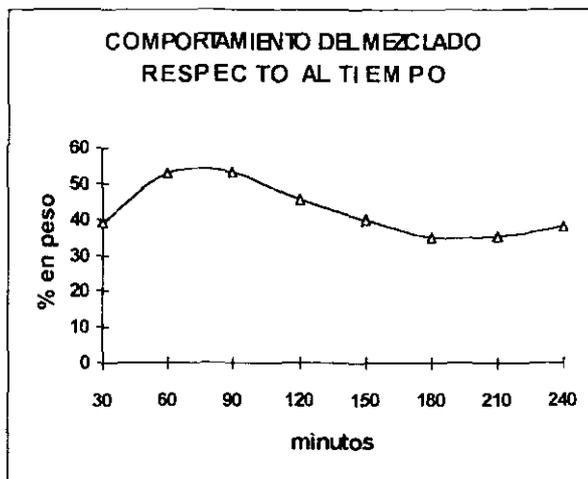


Figura 5.4. Comportamiento de las muestras evaluadas por ATG.

Debido a que el porcentaje en pérdida de peso depende de la composición y homogeneidad de la muestra evaluada, se tiene un buen mezclado a los 120 minutos, esto tomando en cuenta su comportamiento, ya que a los 90 minutos tenemos una menor proporción de material degradado y a los 180 minutos una mayor proporción de este.

Por lo anterior se determinó realizar las 26 mezclas planteadas en la matriz experimental en el mezclador de doble husillo a 50 rpm, con un tamaño de lote de 20 g y un tiempo de mezclado de 120 minutos, para lo cual se procedió a realizar las mezclas.

5.3. Método

Caracterización del principio activo y excipientes por CDB y ATG.

- 1 Para el análisis por CDB se pesaron de 2.5 a 3.5 mg de muestra en la balanza microanalítica marca Mettler MT 5.

- ② La muestra se encapsuló en portamuestras de aluminio, y se procedió a su análisis en el equipo Mettler DSC 30, las condiciones de operación fueron con una tasa de calentamiento de 10°C/min, de 30 a 500°C con un flujo de N₂ de 40 cc/min.
- ③ Además, de la caracterización de cada componente, también se caracterizaron las 2 mezclas de lubricantes propuestas en el diseño experimental *Tabla II*.

Selección de la composición y mezclas a ensayar.

La selección de la composición de las mezclas que se caracterizaron se describe en el capítulo de diseño experimental.

Preparación de mezclas completas.

La preparación de las mezclas completas se realizó de la manera establecida en la estandarización del mezclado (Trabajo preliminar).

Análisis de mezclas completas.

Este se llevo a cabo por CDB con las mismas condiciones utilizadas en la caracterización de excipientes

El ATG se realizó de la misma manera como se describe en la estandarización del mezclado (Trabajo preliminar).

En el siguiente capítulo se presentan los resultados del análisis por CDB y ATG de excipientes, principio activo y análisis por CDB de las 26 mezclas completas, el análisis de los térmogramas obtenidos, así como el resultado del análisis realizado con el programa Echip® de las 26 mezclas evaluadas.

6. RESULTADOS Y ANALISIS

A continuación se presenta la información obtenida del análisis por CDB y ATG tanto del principio activo, excipientes y mezclas completas. En primer lugar se presenta el análisis del principio activo y excipientes utilizados y posteriormente el análisis de las 26 mezclas propuestas en el diseño experimental.

□ Evaluación de los eventos térmicos

Esta se llevó a cabo con el evento térmico presentado por el principio activo y el evento debido a la mezcla de polímeros. Las variables de respuesta evaluadas fueron la temperatura de inicio del evento térmico, así como la energía (entalpía) debida al evento térmico.

➤ Principio Activo y Excipientes

En el análisis de la furosemida por CDB se observaron dos eventos térmicos, una exoterma a 212°C con un ΔH de 117.4 J/g y un evento endotérmico a 272°C con un ΔH de 197.8 J/g. Estos eventos fueron caracterizados como descomposición del material debido a la pérdida de masa a dichas temperaturas, lo cual se determinó en el análisis por ATG como se muestra en la *Figura 6.1*.

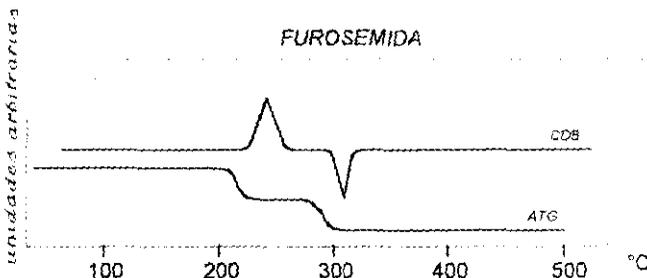


Figura 6.1. Análisis de la furosemida por CDB y ATG

En la *Figura 6.2* se muestran los resultados para el análisis por CDB y ATG de los lubricantes individuales utilizados en el estudio. Sólo el estearato de magnesio y el aceite de castor hidrogenado presentan eventos térmicos apreciables en el rango de temperatura estudiado.

Para el estearato de magnesio se observa una endoterma a 80°C debido a la fusión del material y un evento exotérmico a 300°C asociado a descomposición. En el caso del aceite de castor hidrogenado se presenta una endoterma a 45°C y una exoterma a 250°C, la primera caracterizada por ATG como fusión del material y la segunda caracterizada como descomposición del mismo al existir pérdida de masa a dichas temperaturas.

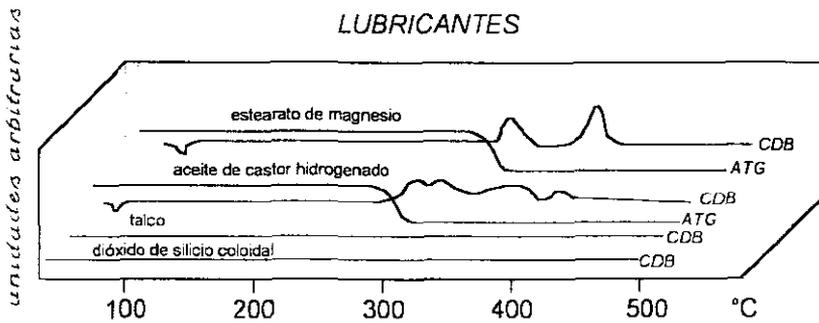


Figura 6.2. Análisis por CDB y ATG de los lubricantes utilizados.

Por otra parte para el análisis de las mezclas de lubricantes estudiadas (e y f) en la *Figura 6.3* se muestran los termogramas obtenidos por CDB y ATG. Para la mezcla estearato de magnesio-dióxido de silicio coloidal se observa una endoterma a 80°C que corresponde a la fusión del estearato de magnesio; en tanto a 160°C y 280°C los eventos exotérmicos que se presentan están asociados a descomposición del material. El comportamiento de esta mezcla comparado con el de sus componentes, es distinto debido a que esta mezcla presenta un evento extra el cual puede asociarse a una interacción.

Respecto a la mezcla estearato de magnesio-talco se observa una disminución en el área de la endoterma de fusión asociada al estearato de magnesio, así como un aumento en la temperatura de inicio de la exoterma de descomposición y una disminución en la magnitud de este evento.

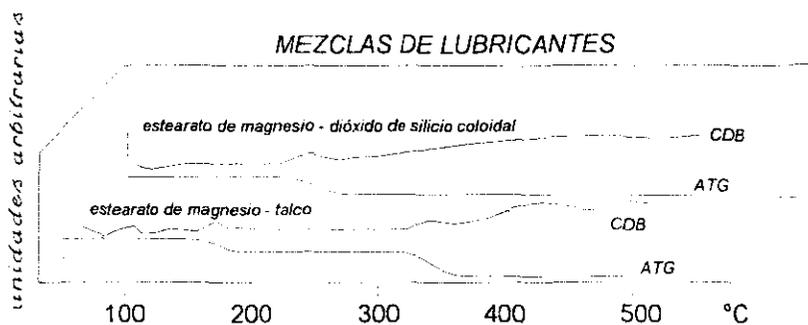


Figura 6.3. Análisis de las mezclas de lubricantes.

En la *Figura 6.4* se presentan el análisis por CDB y ATG de los dos tipos de CMC y los dos tipos de HPMC. En el caso de la CMC A y B se observan 2 eventos exotérmicos, ambos caracterizados como degradación del material al realizar el ATG. Se determinó que no hay diferencia significativa en el comportamiento térmico de ambos tipos de CMC. Del análisis por CDB del HPMC se observa que ambos tipos presentan un evento exotérmico similar, caracterizado por ATG como descomposición del polímero.

De los polímeros analizados la HPMC presenta una mejor estabilidad térmica a las condiciones de análisis.

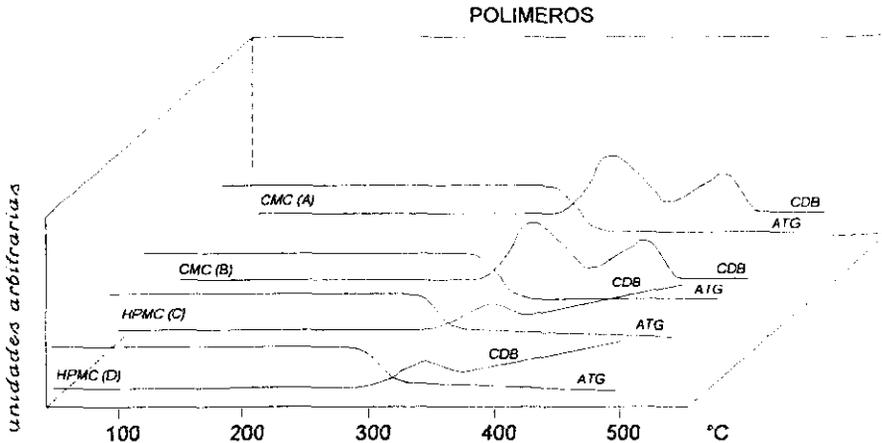


Figura 6.4. Análisis por CDB y ATG de los dos tipos de CMC y HPMC.

En la Figura 6.5, se representa el termograma donde se muestran los eventos térmicos que se esperan de las mezclas completas al realizar el análisis por CDB. Debido a que los lubricantes dióxido de silicio coloidal y talco no presentaron eventos térmicos y los eventos presentados por los demás lubricantes se presentan en el rango de temperatura al cual tanto el principio activo como los polímeros presentaron sus eventos térmicos, se observarán al menos dos eventos en todas las mezclas, el primero a 210°C debido al principio activo, y el segundo a 280°C correspondiente a los polímeros.

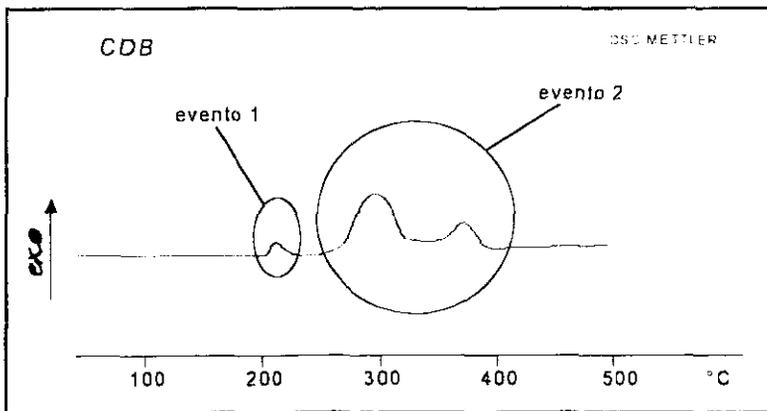


Figura 6.5. Termograma predicho para las mezclas completas.

➤ Mezclas

A continuación se presentan los termogramas obtenidos por CDB de las mezclas evaluadas, para su presentación se agruparon tomando en cuenta el diseño experimental, de tal forma que en la *Figura 6.6* se presentan las mezclas que contienen el nivel bajo del lubricante (1%) y en la *Figura 6.7* las mezclas con el nivel alto de lubricante (5%).

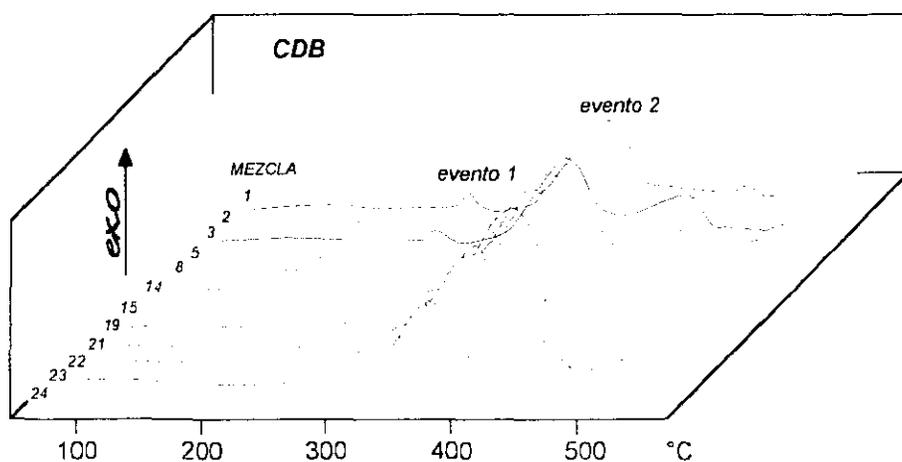


Figura 6.6. Termogramas de las mezclas con el 1% de lubricante.

La evaluación de las transiciones en las mezclas se llevó a cabo con los eventos térmicos asociados al principio activo y polímeros. Todas las mezclas presentaron dos eventos exotérmicos, el primer evento asociado a la descomposición de la furosemida, y el segundo debida a la descomposición de los polímeros.

Los eventos exotérmicos debido al lubricante no se aprecian debido a que su temperatura de inicio se encuentra en el intervalo de temperatura en el cual se presenta la exoterma debida a los polímeros.

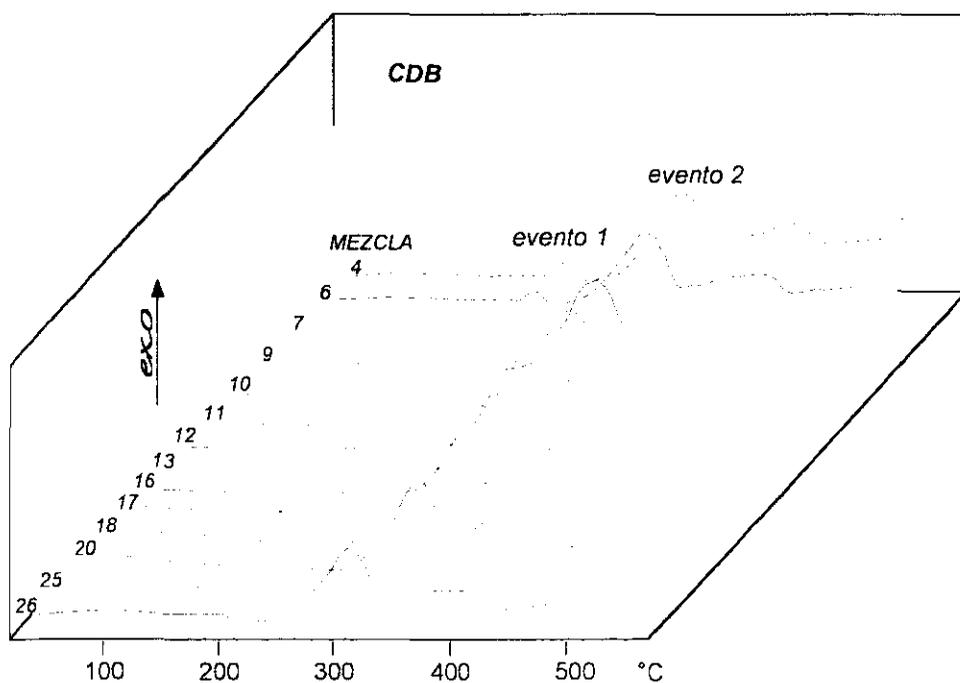


Figura 6.7. Termogramas de las mezclas con el nivel alto (5%) de lubricante.

En la *Tabla IX* se presenta el resultado del análisis por CDB del evento asociado al principio activo y polímeros de las mezclas seleccionadas.

Mezcla	FUROSEMIDA		POLIMEROS	
	ΔH (J/g)	Ti (°C)	ΔH (J/g)	Ti (°C)
1	33.5	220	549.5	297.5
2	23.5	221	521.8	302.3
3	29.0	217	579.3	296.1
4	27.0	218	576.3	302.2
5	23.0	217	611.5	296.1
6	50.0	220	385.8	302.3
7	35.5	215	316.1	296.0
8	34.5	219	600.2	298.0
9	21.5	208	493.0	296.0
10	58.0	218	502.2	298.0
11	32.5	215	716.5	296.0
12	65.0	217	609.1	297.9
13	40.5	214	1002.8	296.0
14	57.5	215	1015.9	297.3
15	58.0	216	775.1	298.0
16	43.5	214	925.1	296.0
17	55.5	206	841.9	297.1
18	27.5	218	628.1	298.0
19	40.0	216	568.0	298.0
20	22.0	207	838.9	297.3
21	46.5	219	559.8	298.0
22	45.0	213	696.8	295.9
23	34.0	213	683.8	296.1
24	38.0	214	550.0	299.8
25	34.0	205	579.2	298.0
26	36.5	216	309.7	298.1

Tabla IX. Resultados del análisis por CDB de las mezclas seleccionadas.

ΔH = Entalpía de descomposición en J/g de furosemida o mezcla de polímeros.

Ti = Temperatura de inicio del evento térmico debido a la furosemida o a la mezcla de polímeros.

Con los resultados de la *Tabla IX* se realizó el análisis con el programa Echip®, encontrándose:

Para la entalpía de descomposición de la furosemida

$$\Delta H = 40.2854 + 0.5784\%L + 4.2766Le + 5.6597Le(\%L)$$

Este modelo presenta una r^2 de 0.271, lo que indica que el comportamiento del ΔH no es función del lubricante ni de la concentración del mismo en la formulación.

Para la temperatura de inicio del evento térmico de la furosemida

$$T_i = 214.9820 - 0.6658\%L + 1.1385CMC - 0.9071HPMC + 2.5561Lc + 3.5672Le - 5.2256Lf + 1.0647Lc(\%L) - 0.9025Lf(\%L)$$

Este modelo presenta una r^2 de 0.812, lo que indica que la temperatura de inicio (T_i) si esta en función del lubricante y de la concentración del mismo en la formulación, el tipo de polímero tiene una menor influencia en la T_i .

La mezcla de lubricantes estearato de magnesio-talco (f), es el término con el coeficiente más grande, es decir tiene mayor influencia sobre la temperatura de inicio; la mezcla estearato de magnesio-dióxido de silicio coloidal (e) le sigue en importancia y posteriormente el talco (c), mientras que el porcentaje de lubricante así como las interacciones entre lubricante y el porcentaje de lubricante tienen una menor influencia, lo mismo que los polímeros utilizados.

Para la entalpía de descomposición de la mezcla de polímeros

$$\Delta H = 638.236 - 11.0840\%L - 66.9369\text{CMC} - 9.7031\text{HPMC} + 8.8949\text{Lc} - 100.5060\text{Le} + 51.5451\text{Lf} - 7.5474\text{Lc}(\%L) + 24.8595\text{Lf}(\%L)$$

Este modelo presenta una r^2 de 0.2, lo que indica que el comportamiento del ΔH no es función del lubricante ni de la concentración del mismo en la formulación, tampoco del tipo de polímero.

Para la temperatura de inicio del evento térmico de la mezcla de polímeros

$$T_i = 275.0820 - 0.01128\%L + 1.1480\text{CMC} - 0.0188\text{HPMC} - 2.3851\text{Lc} + 0.6411\text{Le} - 0.7534\text{Lf} + 1.0464\text{Lc}(\%L) - 0.5341\text{Lf}(\%L)$$

Este modelo presenta una r^2 de 0.3, lo que indica que la temperatura de inicio (T_i) no esta en función del lubricante ni de la concentración del mismo en la formulación, ni del tipo de polímero utilizado en las mezclas.

7. CONCLUSIONES

- El evento térmico asociado al principio activo se presenta en todas las mezclas analizadas y su comportamiento es modificado tanto por el tipo de lubricante como por el porcentaje del mismo, así como por el tipo de polímero aunque su influencia es menor que la del lubricante lo cual se puede evaluar por Calorimetría Diferencial de Barrido.
- El lubricante termicamente más favorable para la formulación es la mezcla estearato de magnesio-dióxido de silicio coloidal (e), seguido del talco (c). El estearato de magnesio-talco (f) es el lubricante menos favorable para la formulación evaluada, debido a que disminuye la temperatura de inicio de descomposición del principio activo.
- El evento térmico asociado a la mezcla de polímeros se presenta en todas las mezclas analizadas, y su comportamiento no es modificado por el tipo de lubricante ni por el porcentaje del mismo.
- De las variables evaluadas, solo para la temperatura de inicio de descomposición de la furosemida se obtuvo un modelo que explica el comportamiento de esta variable con respecto a los materiales presentes en la mezcla, en el caso de las demás variables evaluadas no se encontró un modelo que explicara su comportamiento, ya que no existe equilibrio termodinámico debido a que los materiales (furosemida y polímeros) presentan descomposición.

BIBLIOGRAFIA

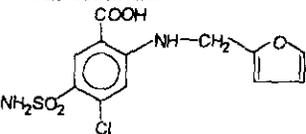
1. Akers, J. M., "Preformulation testing of solid oral dosage form drugs", Can. J. Pharm. Sci., 11 (1), 1-10 (1976).
2. Bauer, M. et al., "Differential scanning calorimetry study of interaction of antidepressant drug, noradrenaline, and 5-hydroxytryptamine with a membrane model", J. Pharm. Sci., 79 (10), 897-901 (1990).
3. Bolhuis, G. K. et al., "Interaction of tablet disintegrants and magnesium stearate during mixing I: Effect on tablet disintegration", J. Pharm. Sci., 70 (12), 1328-1330 (1981).
4. Bolton, L., "Factorial design in pharmaceutical stability studies", J. Pharm. Sci., 72 (4), 362-366 (1983).
5. Borowitz, B., *Essential of Physics*, Adison Wesley, USA (1967), pp 619, 620.
6. Botha, S. A. and Lötter A. P., "Compatibility study between naproxen and tablet excipients using differential scanning calorimetry", Drug Dev. Ind. Pharm., 16 (4), 673-683 (1990).
7. Brittain, H. G., "Raw materials", Drug Dev. Ind. Pharm., 15(13), 2083-2103 (1989).
8. Capital City Products Co., Sterotex® the Unique Lubricant for Tableting and Compaction, Bulletin, (1987).
9. Carstensen, J. T., *Solid Pharmaceutics: Mechanical Properties and Rate Phenomena.*, Academic Press, USA (1980), pp 57-65, 211-212.
10. Carstensen, J. T. et al., "Statistical approaches to stability protocol design", J. Pharm. Sci., 81 (3), 303-308 (1992).
11. Carstensen, J. T., *Theory of Pharmaceutical Systems, Vol. II Heterogeneous Systems.*, Academic Press., USA (1973), pp 325-329.
12. Chariot, M. et al., "Experimental design for pharmaceutical process characterization and optimization using an exchange algorithm", Drug Dev. Ind. Pharm., 14(15-17), 2535-2556 (1988).
13. Cotton, M. L., et al., "Drug-exciptent interaction study of enalapril maleate using thermal analysis and scanning electron microscopy", Int. J. Pharm., 40, 129-142 (1987).
14. Cruz, H. R. M. y Mijangos S. F., "La calorimetría diferencial de barrido Algunos fundamentos y posibles alternativas de uso en el área farmacéutica." TIP, III(4), 14-18 (1994).
15. Cruz, H. R. M., *Estudio por Calorimetría Diferencial de Barrido de mezclas antihistaminico-exciptentes para compresión directa*, FES Zaragoza UNAM. México, México. Tesis de licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo (1993), pág. 83.
16. Danish, F. Q. and Parrot E. L., "Effect of concentration and size of lubricant on flow rate of granules", J. Pharm. Sci., 60(5), 752-754 (1971).
17. Dárr, A., *Pharmazeutische Technologie*, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin (1979), pp 334-361
18. Dawoodbhai, S. S. and Rhodes C. T., "Pharmaceutical and cosmetics uses of talc", Drug Dev. Ind. Pharm., 16(16), 2409-2429 (1990).
19. Dawoodbhai, S. S. et al., "Glidants and lubricant properties of several types of talcs", Drug Dev. Ind. Pharm., 13(13), 2441-2467 (1987)
20. Ertei, K. D. and Carstensen J. T., "Chemical, physical, and lubricant properties of magnesium stearate", J. Pharm. Sci., 77(7) 625-629 (1988).
21. *Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos*, 5a. edición. México (1988), pág. 289-290, 295-304.
22. Florey, K., *Analytical Profiles of Drugs Substances*, Vol. 18, Academic Press, Inc., USA (1989), pp 156-185.
23. Ford, J. L. and Timmins P., *Pharmaceutical Thermal Analysis Techniques and Applications*, John Wiley & Sons, New York (1989), pp 238-246.

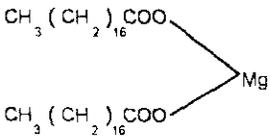
24. Gary, D. C. and O'Reilly E. J., *Instrumental Analysis*. 2nd ed., Allyn and Bacon, Inc., USA (1986), pp 523-556.
25. Giron, D., "Thermal analysis in pharmaceutical routine analysis", *Acta Pharm. Jugosl.*, 40 95-157 (1990).
26. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Society of Great Britain-Academy of Pharmaceutical Science, USA (1983), pp 45-48, 49, 50, 138-140, 142-144, 173-175, 253-256, 321-324.
27. Hogan, E. J., "Hidroxiopropilmetilcelulosa sustained release technology", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 15 (6), 975-999 (1989).
28. Jespersen, N., *Thermal and Calorimetric Methods of Analysis*, in *Instrumental Analysis*, by Christian G. D. and O'Reilly J. E., 2nd ed., Allyn and Bacon, Inc., USA (1986), pp 523-545.
29. Junghäni, S. H. et al., "The measurement of die wall forces to determine the minimum concentration of lubricant needed for tablet formulations", *Acta Pharm. Technol.*, 30(3), 224-230, (1984).
30. Kim, K. H. et al., "Application of differential scanning calorimetry to the study of solid drug dispersions", *J. Pharm. Sci.*, 74 (3), 283-289 (1985).
31. Kirk-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, 3th ed., Vol. 4, John Wiley & Sons, USA (1978), pp 881.
32. Lachman, L., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lea & Febinger, Philadelphia (1976), pp 306-307.
33. Law, S. L. et al., "Compatibility study of propoxyphene HCl solid mixtures using differential scanning calorimetry", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 14(10), 1465-1470 (1988).
34. Lerk, P. C. and Sucker H., "Interaction of magnesium stearate and talc upon tableting mixtures, I: Effect on ejection force after compactation", *Acta Pharm. Technol.*, 34(2), 68-71 (1988).
35. Lindenbaum, S., "Calorimetry in Pharmaceutical Research and Development", in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, by Swarbrick J. and Boylan J. C., Marcel Dekker, New York (1988), pp 233-248.
36. Matsuda, Y. and Tatsumi E., "Physicochemical characterization of furosemide modifications", *Int. J. Pharm.*, 60, 11-26 (1990).
37. Mettler, *Thermal Analysis Systems Bulletin*. (1990)
38. Miller, A. T. and York P., "Pharmaceutical tablet lubrication", *Int. J. Pharm.*, 41, 1-19 (1988).
39. Mitchell, K. et al., "The influence of substitution type on the performance of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose in gels and matrices", *Int. J. Pharm.*, 100, 143-154 (1993).
40. Moody, G. et al., "Tablet lubricants I: Theory and modes of action", *Int. J. Pharm.*, 9, 75-80 (1981).
41. Ozil, P., *Le Logiciel Echip Version 6 Sous Windows: De l'élaboration des plans d'expériences à l'interprétation des modèles*, ENS, France (1993), pp 19-37.
42. Peck, G. E., et al., "Tablet Formulation and Design" in *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, by Lieberman A. H. et al., Vol. 1, 2nd ed., Marcel Dekker, USA, pp 75-81.
43. Química Amtex, *Información Técnica Sobre Carboximetilcelulosa (CMC)*, Boletín, (1988).
44. Rawlings, E. A., *Bentley's Textbook of Pharmaceutics*, 8th ed., Bailliere Tindall, London (1977), pp 305-309.
45. Roblot, L. et al., "Distribution of magnesium stearate on the surface of lubricated particles" *Int. J. Pharm.*, 31, 131-136 (1985).
46. Roblot, L. et al., "Effect of lubricant level and applied compressional pressure on surface friction of tablets" *J. Pharm. Sci.*, 74 (6), 697-699 (1985).
47. Sadek, H. M., et al., "A systematic approach to glidant selection", *Pharm. Technol.*, 6(2) 43-62 (1982).

48. Sallam, E. et al., "The use of differential scanning calorimetry (DSC) for direct determination of drug content in dosage forms", 5éme Congrès International de Technologie Pharmaceutique, 489-500 (1989)
49. Schrank, J. H., "Studies in quantitative determination of lubricant properties for tableting processes", Pharm. Tech., September, 71-83 (1983).
50. Skoog, A. D., Principles of Instrumental Analysis, 3th ed., Saunders College Publishing, USA (1985), pp 713-720.
51. Staniforth, J. N., "Use of hydrogenated vegetable oil as a tablet lubricant", Drug Dev. Ind. Pharm., 13(7), 1141-1158 (1987).
52. Staniforth, J. N. et al., Aspects of Pharmaceutical Tribology, in Pharmaceutical Technology: Tableting Technology Vol. 2 (Compression) by Wells and Rubinstein, Ellis Horwood, Great Britain (1993), pp 189-205.
53. Steffens, K. J. and Koglin J., "Investigation of the mechanical properties of magnesium stearate using high-speed extrusion", 6éme Congrès International de Technologie Pharmaceutique, 250-259 (1990).
54. Treupel, R. L. and Puisieux F., "Distribution of magnesium stearate on the surface of lubricated particles", Int. J. Pharm., 31, 131-136 (1986).
55. The United States Pharmacopeia XXII, USA (1989), pp 597, 598.
56. Van, T. E. C. et al., Compatibility study between doxylamine succinate with other drugs and excipients using differential scanning calorimetry", Drug Dev. Ind. Pharm., 16 (14), 2125-2133 (1990).
57. Veiga, M. D. et al., "Thermal behavior of drugs from binary and ternary systems", Int. J. Pharm., 89, 119-124 (1993).
58. Velasco, P. E. y Aguilar R. M. G., Fabricación de comprimidos de furosemida de liberación controlada: Efecto del lubricante. FES Cuautitlán UNAM. Edo. de México, México. Tesis de licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo (1993), pág.111 .
59. Verhoeven, J. et al., "A controlled-release matrix of furosemide: Design, in vitro evaluation, pharmacological and pharmacodynamic evaluation", Int. J. Pharm., 45, 65-77 (1988)
60. Wada, Y. and Matsubara T., "Pseudopolymorphism and lubricating properties of magnesium stearate", Powder Tech., 78 (2), 109-114 (1994).
61. Wan, L. S. C. et al., "The effect of hydroxypropylmethylcellulose on water penetration into a matrix system", Int. J. Pharm., 73, 111-116 (1991).
62. Wan, L. S. C. et al., "Uptake of water by excipients in tablets", Int. J. Pharm., 50, 147-153 (1989).
63. Wendlandt, W. W., Thermal Analysis, 3rd ed., John Wiley & Sons, USA (1964), pp 419-424.
64. Welis, J. I., Pharmaceutical Preformulation; The Physicochemical Properties of Drug Substances. John Wiley & Sons, USA (1988), pp 215-219.
65. Willard, H. H., Métodos Instrumentales de Análisis, CECSA, México (1978), pág. 533-543.
66. Young, W. R., "Accelerated temperature pharmaceutical product stability determinations", Drug Dev. Ind. Pharm., 16(4), 551-569 (1990).

APENDICE

Propiedades del principio activo y excipientes

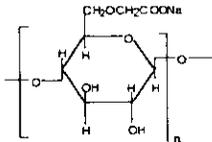
Nombre y Fórmula	Función
<p>FUROSEMIDA [22]</p> <p>Fórmula empírica $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$</p> <p>Fórmula estructural</p> 	<p>La furosemida es un diurético muy potente, de acción inmediata, que actúa predominantemente en la porción ascendente del asa de Henle</p>
Descripción y propiedades generales	
<p>Polvo de blanco a amarillo ligero, inodoro, casi insípido. P.M. 330.77 g/mol, p.f. 208°C.</p> <p>Solubilidad. Es ligeramente soluble en agua, cloroformo y éter. Soluble en acetona, metanol, dimetilformamida y en soluciones de hidróxidos alcalinos. El pH de soluciones acuosas está entre 8.9 a 9.3.</p> <p>Estabilidad. Las inyecciones de furosemida deben de almacenarse a temperatura de 15-30°C y protegerse de la luz. La exposición de las tabletas de furosemida a la luz pueden causar que se decoloren.</p>	

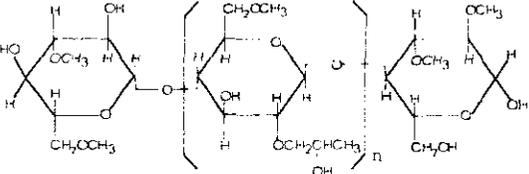
Nombre y Fórmula	Función
<p>ESTEARATO DE MAGNESIO [26]</p> <p>Fórmula empírica $C_{36}H_{70}MgO_4$</p> <p>Fórmula estructural</p> 	<p>Lubricante, deslizante o antiadherente en tabletas y cápsulas en concentraciones de 0.25 a 2.0 %.</p> <p style="text-align: center;">COMENTARIO</p> <p>Debido a su naturaleza hidrófoba, el estearato de magnesio puede retardar la disolución de un fármaco de una forma de dosificación sólida, y por lo tanto es recomendable utilizar una concentración lo más baja posible. Hay a menudo variaciones considerables entre lotes de estearato de magnesio, pero no ha sido posible correlacionarlas con la lubricidad observada. Existe evidencia que la naturaleza hidrofóbica del estearato de magnesio puede variar de lote a lote debido a la presencia de impurezas solubles en agua. Los lotes que contienen solamente una baja concentración de estas impurezas (principalmente estearato de sodio) han mostrado retardar la disolución de un fármaco en mayor medida que cuando se usan lotes que contienen más de estas impurezas</p>
Descripción y propiedades generales	
<p>Polvo fino, blanco de baja densidad. Su olor y sabor son ligeros pero característicos, y fácilmente se adhiere a la piel. P.M. 591.3 g/mol, p.f. 88.5°C.</p> <p>Solubilidad. - Es insoluble en agua, alcohol y éter. Ligeramente soluble en alcohol caliente y benceno</p> <p>Densidad (He): 1.03 - 1.08 g/cc, volumen aparente: 3.0 - 8.4 cc/g, Volumen compactado 2.5 - 6.2 cc/g. Absorción de humedad: imperceptible.</p> <p>Formas polimórficas: Un trihidrato y un dihidrato, la forma laminar se ha aislado, el dihidrato posee las mejores propiedades como lubricante.</p> <p>Fluidez: Flujo pobre, por ser un polvo cohesivo</p> <p>Incompatibilidades.- Sustancias ácidas, sustancias alcalinas, sales de hierro. Evítese mezclar con materiales fuertemente oxidantes. Úsese con precaución con fármacos que son incompatibles con bases.</p> <p>El estearato de magnesio está descrito como un polvo inerte. Clasificado como no peligroso no es considerado peligroso para la salud bajo condiciones normales de uso.</p>	

Nombre y Fórmula	Función	
<p>ACEITE DE CASTOR HIDROGENADO [8, 26]</p> <p>Fórmula empírica $C_{57}O_9H_{110}$</p> <p>Fórmula estructural</p> $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{OH} \\ \parallel \quad \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3 \\ \text{O} \quad \text{OH} \\ \parallel \quad \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3 \\ \text{O} \quad \text{OH} \\ \parallel \quad \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3 \end{array}$	<p>USO</p> <p>Agente de recubrimiento</p> <p>Matriz de fármacos de liberación retardada</p> <p>Lubricante de punzones</p>	<p>CONCENTRACIÓN</p> <p>5-20%</p> <p>5-10%</p> <p>0.1-2%</p>
Descripción y propiedades generales		
<p>Polvo fino blanco, precipitado o molido, impalpable, de baja densidad. El olor y sabor son ligeros pero característicos. El polvo es untuoso y se adhiere a la piel fácilmente. P. M. 934 aproximadamente. p.f. 85-88°C. Contenido de humedad: menor de 0.1% Insoluble en agua, soluble en acetona, tetracloruro de carbono y cloroformo (10%).</p>		

Nombre y Fórmula	Función	
<p>DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL) [26]</p> <p>Fórmula empírica SiO_2</p>	<p>Desecante para materiales higroscópicos. Agente dispersante absorbente para líquidos en polvos o supositorios. Deslizante y antiadherente en el proceso de tableteo y encapsulación (0.1-0.5%). Suspensor y espesante fixotrópico en geles y preparaciones semisólidas (2-10%). El incremento de la viscosidad depende de la polaridad del líquido (los líquidos polares generalmente requieren mayor concentración que los líquidos no polares). En ungüentos, la viscosidad no depende de la temperatura. Estabilizador de emulsiones (1-5%). En aerosoles, promueve la suspensión de las partículas, elimina la obstrucción de la salida del spray (0.5-2%).</p>	
Descripción y propiedades generales		
<p>Polvo amaro, blanco azulado, no arenoso, inodoro, insípido, ligero, desmenuzado, submicroscópico Densidad 0.22 g/cc. Contenido de humedad 3.8%. Tamaño de partícula 7-16 nm. Insoluble en agua purificada; forma una dispersión coloidal; soluble en soluciones calientes de hidroxidos, insolubles en ácidos, excepto en fluorhídrico, insoluble en solventes orgánicos El aerosil es higroscópico, absorbe grandes cantidades de agua sin licuarse. El uso del aerosil como excipiente puede causar consecuencias clínicas solo para las preparaciones de dietilstilbestrol Seguridad: la inhalación prolongada del polvo puede causar fibrosis de los pulmones (silicosis). Tales incidentes no han sido reportados. Las aplicaciones intraperitoneal y subcutáneas pueden producir reacciones del tejido local y/o granulomas. El dióxido de silicio coloidal no debe ser administrado parenteralmente.</p>		

Nombre y Fórmula	Función	
<p>TALCO [26]</p> <p>Fórmula empírica $\text{Mg}_3(\text{Si}_2\text{O}_5)_4(\text{OH})_4$</p>	<p>Lubricante y deslizante en la elaboración de tabletas y cápsulas (1-4%).</p> <p>COMENTARIOS</p> <p>El talco USP varía en composición química de acuerdo a su fuente y método de preparación.</p>	
Descripción y propiedades generales		
<p>Polvo cristalino muy fino, inodoro, impalpable, de blanco a gris; se adhiere fácilmente a la piel, suave al tacto. Humedad adsorbida: < 1%. Insoluble en agua, solventes orgánicos, ácidos fríos y álcalis diluidos. Incompatibilidad con compuestos cuaternarios de amonio. La exposición al polvo no parece ser perjudicial para la salud. No debe ser inhalado.</p>		

Nombre y Fórmula	Función
<p>CARBOXIMETILCELULOSA [26, 43]</p> <p>Fórmula empírica $[C_6H_7O_2(OH)_3-x(OCH_2COONa)_x]$</p> <p>Fórmula estructural</p> 	<p>USO</p> <p>Emulsificante 0.25-1.0%</p> <p>Gelificante 4.0-6.0%</p> <p>Aglutinante 1.0-6.0% en solución o como sólido</p>
Descripción y propiedades generales	
<p>Polvo higroscópico inodoro, de blanco a amarillo ligero o material granular. Temperatura de oscurecimiento 227°C. Densidad aparente 0.75g/cc. Soluble en agua a todas las temperaturas, dando una solución clara, prácticamente insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos.</p> <p>Viscosidad: las soluciones acuosas exhiben comportamiento pseudoplástico. La viscosidad es directamente proporcional al grado de polimerización.</p> <p>Incompatibilidades: con soluciones de ácidos fuertes y con sales de hierro solubles y algunos otros metales tales como aluminio, mercurio y zinc.</p>	

Nombre y Fórmula	Función
<p>HIDROXIPROPILMETILCELULOSA [26]</p> <p>Fórmula empírica $C_8H_{15}O_6(C_{10}H_{18}O_6)_n-C_8H_{15}O_5$</p> <p>Fórmula estructural</p> 	<p>Formador de película en recubrimiento de tabletas (quizás el agente formador de película más comúnmente utilizado). Los de viscosidad baja se emplean en recubrimiento de película acuosa y los de viscosidad alta se utilizan en recubrimiento con solventes. Las concentraciones varían de 2 a 10% dependiendo de la viscosidad del polímero. Como aglutinante en granulaciones 2-5%. Los de alta viscosidad se utilizan para retardar la liberación de fármacos hidrosolubles. Espesante agregado a vehículos para gotas oculares en concentraciones a 0.45-1.0%. Coloide protector el cual previene la coalescencia o aglomeración de las partículas, inhibiendo la formación de sedimentos. Emulsificante, suspensor y estabilizador en geles y ungüentos. Adhesivo en bandas plásticas.</p>
Descripción y propiedades generales	
<p>Polvo granular o fibroso inodoro, insípido, blanco o crema. Densidad aparente 0.25-0.70 g/cc</p> <p>Temperatura de oscurecimiento 190-200°C</p> <p>Formación de gel: transformación reversible de solución a gel al calentarse y enfriarse, respectivamente. Punto de gel 50-90°C, dependiendo de la viscosidad.</p> <p>No compleja con sales metálicas, iones orgánicos para formar precipitados insolubles, de tal forma que presenta menores problemas de incompatibilidad.</p> <p>Soluble en agua fría, formando una solución coloidal viscosa, insoluble en alcohol, éter y cloroformo, pero soluble en mezclas de alcohol metílico y cloruro de metileno. Ciertos grados son solubles en mezclas de cloruro de metileno y alcohol isopropílico y otros solventes orgánicos.</p> <p>Estabilidad: muy estable en condiciones secas. Las soluciones son estables a pH 3.0-11.0. las soluciones acuosas pueden afectarse por microorganismos. Cuando se utiliza como agente viscosante en soluciones oftálmicas, un agente microbiano tal como el cloruro de benzalconio debe de incorporarse.</p>	