

Mtra. María Elena Contreras Garfias
 Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
 PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

Datos del Alumno

Nombre :	
Matrícula :	Licenciatura :
Domicilio :	
Teléfono :	Celular :
Correo Electrónico :	CURP :





Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto :							
Lugar donde se realizó el Servicio Social :							
Dependencia :							
Entidad Federativa :							
Municipio :	Localidad :						
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: _____ Tipo: _____

Orientación: _____

FIRMAS	
 Asesor Interno Nombre, firma y No. Económico	 Asesor Externo Nombre, firma y No. Económico
 Alumno Nombre, firma	 Vo. Bo. de la Comisión Nombre y firma de la persona que autoriza



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Ciudad de México a 9 de diciembre de 2021.

**ASUNTO: *Notificación de término
de proyecto de servicio social***

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos
PRESENTE:

Por este medio informo de la terminación del proyecto específico de Servicio Social: ***“Revisión monográfica de lubricantes en formas farmacéuticas sólidas orales”***, que realizó la alumna: Salma Natalia Rivera Islas, matrícula 2162029087, en el laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada de la UAM-Xochimilco, durante el periodo comprendido del 19 de abril de 2021 al 19 de octubre de 2021, cumpliendo un total de 480 horas.

Sin otro particular de momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE:

Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón
ASESOR, No Eco. 38889

Ccp: Responsable del Servicio Social del D.S.B.

Ciudad de México a 9 de diciembre de 2021.

**ASUNTO: Notificación de término
de proyecto de servicio social**

**Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos
PRESENTE:**

Por este medio informo de la terminación del proyecto específico de Servicio Social: **“Revisión monográfica de lubricantes en formas farmacéuticas sólidas orales”**, que realizó la alumna: Salma Natalia Rivera Islas, matrícula 2162029087, en el laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada de la UAM-Xochimilco, durante el periodo comprendido del 19 de abril de 2021 al 19 de octubre de 2021, cumpliendo un total de 480 horas.

Sin otro particular de momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE:



**Q.F.B. Oscar Miranda López
Gerente Técnico HELM de México
Cédula profesional:4522318**

Ccp: Responsable del Servicio Social del D.S.B.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

NOMBRE: SALMA NATALIA RIVERA ISLAS

NOMBRE DEL PROYECTO:

**“REVISIÓN MONOGRÁFICA DE LUBRICANTES EN FORMAS
FARMACÉUTICAS SÓLIDAS ORALES”**

PROYECTO GENERICO CORRESPONIENTE:

**OBTENCIÓN DE MATERIAS PRIMAS, PRINCIPIOS ACTIVOS
MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIÓLOGICOS**

ASESOR RESPONSABLE INTERNO:

DR. JORGE ESTEBAN MIRANDA CALDERÓN

ASESOR RESPONSABLE EXTERNO:

QFB. OSCAR MIRANDA LOPEZ

ÍNDICE

1. RESUMEN
2. INTRODUCCIÓN
3. MARCO TEÓRICO
 - 3.1. FORMAS FARMACÉUTICAS
 - 3.2. VÍAS DE ADMINISITRACIÓN
 - 3.3. FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS
 - 3.4. CÁPSULAS
 - 3.5. COMPRIMIDOS
 - 3.6. PREFORMULACIÓN
 - 3.7. MANUFACTURA DE LOS COMPRIMIDOS
 - 3.8. EXCIPIENTES
 - 3.8.1 DILUYENTES
 - 3.8.2 AGLUTINANTES
 - 3.8.3 DESINTEGRANTES
 - 3.9. LUBRICANTES
 - 3.10. TIPOS DE LUBRICANTES
 - 3.11. CARACTERÍSTICAS DE LOS LUBRICANTES MÁS UTILIZADOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA
 - 3.12. ESTEARATO DE MAGNESIO
 - 3.13. ESTEARIL FUMARATO DE SODIO
4. OBJETIVOS
 - 4.1 OBJETIVO GENERAL
 - 4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO
5. JUSTIFICACIÓN
6. HIPÓTESIS
7. EVALUACIÓN DEL ESTEARATO DE MAGNESIO Y ESTEREAIL FUMARATO DE SODIO EN LA INDUSTRIA.
8. CONCLUSIONES
9. AGRADECIMIENTOS
10. REFERENCIAS

1. RESUMEN

Los lubricantes son pieza clave para una buena elaboración final de las tabletas, uno de los principales objetivos de los lubricantes es reducir y en algunos casos eliminar por completo la fricción entre la mezcla para comprimir. Históricamente se tiene registro de utilizar grasas animales como lubricantes con el fin de reducir la fricción en el transporte, sin embargo, el desarrollo de la tribología (viene del termino griego tribos que significa frotamiento o rozamientos y logos, que viene ser ciencia, por tanto, la traducción literal será “la ciencia del frotamiento”), Linares, O. (2010), viene cuando Frank P. Bowden estableció una investigación durante la segunda guerra mundial. (Kanher, P. R., et al. (2017). desde entonces, se han realizado estudios sobre la importancia de la lubricación en muchos procesos, específicamente en este trabajo se resume la importancia de los lubricantes utilizadas en la elaboración de formas farmacéuticas y se dan algunos ejemplos de los rubricantes más utilizados incluyendo una breve comparación con respecto al lubricante más utilizado en la industria farmacéutica (estearato de magnesio) y el estearil fumarato de sodio.

2. INTRODUCCIÓN

Existen diversas formas de dosificación de fármacos, las más aceptadas para el paciente son las sólidas, estas incluyen capsulas y tabletas principalmente. Las formas farmacéuticas orales en estos casos contienen principalmente ingredientes farmacéuticos activos y excipientes Jójárt, I., et al. (2009). Los excipientes es aquella parte de la formulación que no poseen actividad farmacológica, cada excipiente agregado a la formulación se debe estudiar a fondo, así como el principio activo, con el fin de conocer sus propiedades y que tan compatibles serán para la formulación propuesta.

La lubricación normalmente se agrega a la formulación en la parte final del proceso, esto con el fin de reducir la fricción que es un componente esencial de cada formulación de tabletas o capsulas, ya que se requiere un lubricante para asegurar el éxito de la manufactura. En la industria farmacéutica la aplicación del lubricante es esencial, así como la tribología en el desarrollo de fármacos se ha vuelto importante para el desarrollo de estos. Wang, J.; Wen, H.; Desai, D. (2010).

Los lubricantes farmacéuticos son los excipientes que se agregan en la formulación en muy pequeñas cantidades (normalmente de 2.5 %- % 0.1% p/p) para mejorar las propiedades de los procesos. Los lubricantes también pueden mejorar la fluidez de las mezclas y operaciones.



Es importante conocer todos los retos a los que se enfrentan cuando se planea hacer una formulación de un medicamento, las complicaciones que se pueden presentar y como podrías evitar estas complicaciones es importante para industria farmacéutica.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. FORMAS FARMACÉUTICAS

La forma farmacéutica se considera como el producto resultante del proceso tecnológico que confiere al medicamento características adecuadas para su administración correcta, dosificación y eficacia terapéutica. Debido a que la forma farmacéutica se define por la combinación de la forma en la que el producto farmacéutico es presentado por el fabricante y la forma en la que es administrada (M. del Carmen Lozano, 2012). Las formas farmacéuticas pueden clasificarse tal cual se muestra en la tabla 1:

Tabla 1. Formas farmacéuticas para las distintas vías de administración

Vía de administración	Formas farmacéuticas	Ejemplo
Oral	Soluciones, jarabes, suspensiones, emulsiones, polvos, granulados, capsulas comprimidos	
Rectal	Supositorios, pomadas, cremas, polvos, soluciones	




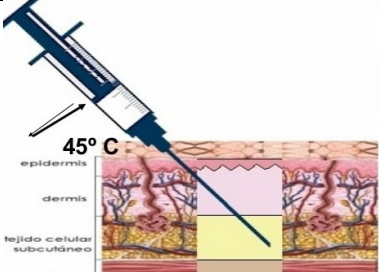
Tópica	Pomadas, cremas, pastas, lociones, geles, aerosoles tópicos	
Parental	Inyecciones, implantes, irrigación y soluciones para diálisis	
Respiratoria	Aerosoles, inhalaciones, aerosoles, gases	
Nasal	Soluciones inhalatorias	
Oftálmica	Soluciones, pomadas, cremas	
Otica	Soluciones, suspensiones, pomadas, cremas	

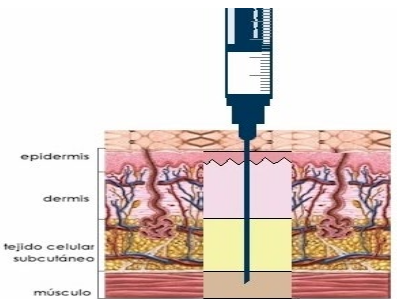
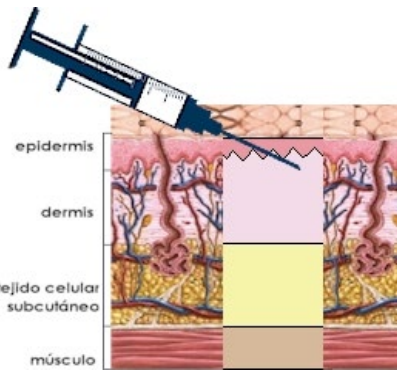
(Aulton, 2004)

3.2 VIAS DE ADMINISTRACIÓN

Se denomina vía de administración al sitio donde se coloca un compuesto farmacológico. Estas vías de administración van a depender de las necesidades del paciente, ya que el medicamento puede ser administrado por varias vías de administración. En la tabla 2 se describen las principales vías de administración

Tabla 2. Diferentes vías de administración

Vía de administración	Concepto	Ejemplo
Vía oral	Es la administración de un fármaco por ingestión. Constituye la vía más común de administración.	
Vía sublingual	Fármacos colocados debajo de la lengua, se absorben a través de la mucosa.	
Vía intravenosa	Es la introducción del fármaco de forma directa en la luz de una vena	
Vía subcutánea o hipodérmica	Introducción de un fármaco debajo de la piel en el tejido subcutáneo	

<p>Vía intramuscular</p>	<p>Introducción de un fármaco en el tejido muscular vascularizado</p>	 <p>epidermis dermis tejido celular subcutáneo músculo</p>
<p>Vía intradérmica</p>	<p>Introducción de un fármaco por medio de una inyección en pequeñas cantidades, a nivel de la dermis</p>	 <p>epidermis dermis tejido celular subcutáneo músculo</p>

3.3 FORMAS FARMACÉUTICAS ORALES

En la actualidad hay varias razones para la continua popularidad de las formas farmacéuticas orales. La vía de administración oral es quizás el método menos invasivo de administración de medicamentos; además de ser una vía de administración que el paciente comprende y acepta, tiene la ventaja que el paciente puede administrarse el medicamento sin ninguna complicación, por otro lado, para la industria las formas sólidas ofrecen múltiples ventajas; la utilización de tecnología, generalmente es la forma más estable para el principio activo, son compactas y se puede modificar la apariencia para la identificación de una marca. (Gibson M., 2009)

La vía de administración preferida por el paciente ha sido sin duda la vía oral, entre las ventajas se encuentra, la fácil administración, la forma farmacéutica preferida del paciente, la estabilidad, una dosificación exacta y la manufactura económica. Las formulaciones sólidas más comunes para la vía oral son las capsulas y los comprimidos.

Los comprimidos (también llamadas tabletas) y las capsulas son muy versátiles, en la actualidad se han diseñado diferentes tipos de liberación para satisfacer las necesidades terapéuticas específicas.

3.4 CÁPSULAS

Las capsulas, como forma farmacéutica, están constituidas principalmente de gelatina, las cuales se llenan con sustancias solidas o liquidas y se administran por deglución. Actualmente las capsulas es la forma de dosificación más utilizada después de los comprimidos, entre sus ventajas se encuentran:

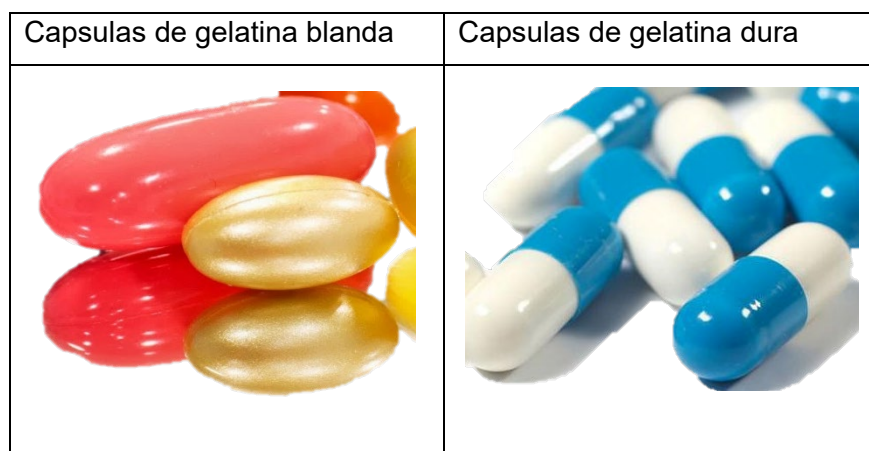
- Enmascarar el sabor y olor de los principios activos
- Protegen al principio activo de agentes externos (polvo, luz, aire)
- Resistencia física, que además se incrementa mediante el envasado en blíster.
- Proporcionan estabilidad al fármaco, debido al bajo número de componentes que la conforman

Sin embargo, las cápsulas presentan un mayor costo de producción a nivel industrial en comparación a los comprimidos, además que se encuentran algunas dificultades cuando se intenta conseguir una uniformidad de peso (especialmente cuando se tratan de las capsulas rígidas). (Vila Jato Jose Luis, 1999)

CLASIFICACIÓN

Según Alpízar R., et al., las capsulas se pueden clasificar en dos formas. La primera será dependiendo del acabado final de la cápsula, en las que se encuentran las cápsulas de gelatina blanda y cápsulas de gelatina dura (tabla 3). La segunda clasificación va a depender del tipo de liberación que tenga la cápsula (liberación inmediata y liberación controlada)

Tabla 3. Clasificación de las cápsulas según el acabado final



CÁPSULAS DE GELATINA DURA

Las capsulas de gelatina dura consta de dos partes como se puede ver en la imagen 1. La de mayor longitud (cuerpo o caja) su función es alojar al principio activo, mientras que la parte más corta actúa como la tapa para el cierre de la cápsula. En las cápsulas de gelatina dura hay diferentes tamaños numerados del 000 (siendo este el mayor) al 5 (el más pequeño) (Vila Jato Jose Luis, 1999).









Nº	Tamaño real	Volumen (ml)
5		0,13
4		0,20
3		0,27
2		0,37
1		0,48
0		0,67
00		0,95
000		1,36

Figura 1. Representación de las cápsulas de gelatina dura.

CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA

Las cápsulas de gelatina blanda están conformadas por una sola pieza, así como las cápsulas de gelatina dura están poseen diferentes tamaños y formas. Se utilizan sobre todo cuando el principio activo es insoluble en agua lo que provoca una baja biodisponibilidad o cuando se requiere un tratamiento diferente para proteger el principio activo contra la oxidación o hidrólisis. (Navascués I., Hernández F., 2003)

3.5 COMPRIMIDOS

Los comprimidos o también llamados tabletas son preparaciones sólidas fabricadas por compresión mecánica de materiales pulverulentos, que contienen una dosis por unidad, de uno o más fármacos adicionados y de aditivos. Para poder ejercer su efecto terapéutico los comprimidos deben disgregarse en los fluidos internos y luego los fármacos activos que los componen, disolverse en los mismos para que entonces se produzca la transferencia al medio interno. Excipientes tales como diluyentes, aglutinantes y lubricantes, generalmente son necesarios en la formulación para facilitar el proceso de manufactura y brindar propiedades mecánicas adecuadas en el comprimido. En este punto es importante la elección de los excipientes adecuados para optimizar el desarrollo de una formulación deseada, asegurándose de que no afecten la estabilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y evitar incompatibilidades. (FEUM, 2011) (Juan F. Pinillos M., e. a. 2009).

Los comprimidos son la forma farmacéutica más popular debido a las ventajas que ofrecen al fabricante y al paciente, entre las que se pueden destacar las siguientes: la dosificación tiene mayor precisión en comparación con otras formas farmacéuticas orales; las características organolépticas desagradables pueden enmascarse mediante recubrimientos o correctivos de sabores y colores; son de fácil manejo y administración debido a su tamaño y estructura compactada; la versatilidad de formas, colores, marcas permiten que sean fáciles de identificar; poseen elevada estabilidad, física, química y microbiológica. (Rang, H, Dale. 2012)

3.6 PREFORMULACIÓN

Cualquier principio activo que se quiera sacar al mercado para comercializar debe pasar por una serie de pasos, en la que implica la participación conjunta de varias disciplinas. El objetivo principal de la preformulación es desarrollar una investigación rigurosa sobre el fármaco que sirva como un sistema de parámetros donde se demuestre que el principio activo puede ser utilizado, así como también los excipientes a utilizar, los estudios de preformulación deben contar con la información necesaria para desarrollar un medicamento seguro, eficaz y estable, para cumplir con estos requerimientos se debe tomar en cuenta:

- Características del principio activo
- Dosis y forma de dosificación
- Ensayos de compatibilidad y estabilidad
- Datos biofarmacéuticos y farmacocinéticos
- Salud y prevención de accidentes (M. del Carmen Lozano, 2012)

Cuadro 1. Puntos a considerar para la elaboración de la preformulación. (Villa Jato Jose Luis, 2001).

Consideraciones previas	<ul style="list-style-type: none"> • Propiedades farmacodinámicas (efecto terapéutico, efectos tóxicos, reacciones adversas, dosis, características farmacocinéticas) • Características de los pacientes (aceptación, comodidad y costo del medicamento)
Consideraciones biofarmacéuticas	<ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilidad • Vía de administración adecuada
Características fisicoquímicas y farmacotécnicas	<ul style="list-style-type: none"> • Propiedades del cristal y polimorfismo • Identidad y pureza • Tamaño de partícula • Solubilidad y permeabilidad

	<ul style="list-style-type: none">• Estudios de compatibilidad fármaco-excipiente• Estabilidad• Compactibilidad
--	---

Se ha estimado que menos del 20% de los materiales farmacéuticos utilizados pueden comprimirse directamente en tabletas, esto debido a la falta de flujo propiedades de cohesión y lubricación, por lo tanto, es importante conocer los demás materiales que se utilizaran en la formulación para evitar problemas como una laminación, pegado, fragilidad, excesiva dureza, es por eso que se suma importancia conocer los componentes de la formulación, así como las cantidades que se requieren para llegar a tener comprimidos satisfactorios.

La calidad de los comprimidos no solo depende de los principios activos utilizados, así como tampoco de la manufactura de estos, es un conjunto de principio activo-excipiente, por lo tanto, es de importancia conocer la función de cada excipiente ya que se podría lograr un producto de calidad. (Samayoa, S. Liliana y Villafuerte R. Leopoldo (2013).

Según Samayoa, S. Liliana y Villafuerte R. Leopoldo (2013), se realizó un estudio donde evaluaron la importancia de los excipientes y obtuvieron un mejor resultado en mezclas con un lubricante y se comprobó que la utilización correcta de cada excipiente hace la diferencia para un mejor producto de mejor calidad.

3.7 MANUFACTURA DE LOS COMPRIMIDOS

La selección para el proceso de manufactura de los comprimidos va a depender de la investigación vista en la preformulación para poder seleccionar el mejor método de manufactura para el fármaco.

La unidad mecánica básica para la compresión de las tabletas se compone de un punzón superior y otro inferior que encajan por encima y por debajo de la matriz. Una vez que el material ha llenado esa cavidad, la tableta se forma por la presión aplicada por ambos punzones, estos procesos se realizan en máquinas que se llaman tableteadoras. (Rojas Johan et al. (2014).

La compactación consiste en procesos simultáneos de compresión y consolidación de un sistema de dos fases. El termino compactación generalmente se utiliza para describir una situación en la cual los materiales se someten a alguna fuerza mecánica.

La comprensibilidad se entiende como la capacidad que posee un material para poder formar los aglomerados fuertes después de su compresión, mientras que la comprensibilidad es la capacidad que tienen los polvos para poder deformarse cuando se someten a una fuerza mecánica. (Samayoa-Sandoval, Liliana, & Villafuerte-Robles, Leopoldo. (2013)

Cuando se aplica la fuerza de los de punzones sobre el lecho de polvo se pueden generar distintos casos, por ejemplo, un reordenamiento de las partículas, o una deformación de las partículas. El producto final va a depender de la deformación de las partículas, la cual depende a su vez de la distancia interparticular y de la superficie de contacto. Oficialmente, la deformación es elástica, pero por el incremento de la fuerza de los punzones este puede dar lugar a que deje de ser elástica y se convierta en plástica (Vila Jato, 2001). (Figura 1)

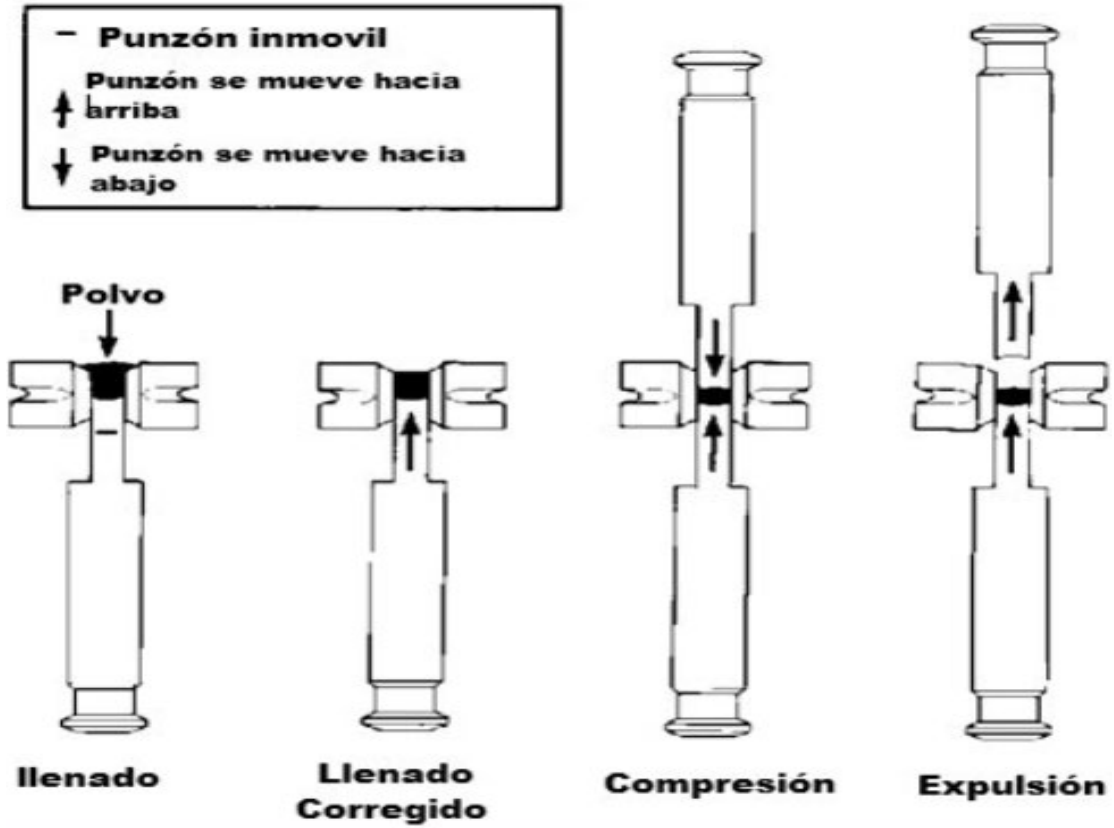


Figura 1. Funcionamiento de los punzones en una tableteadora.

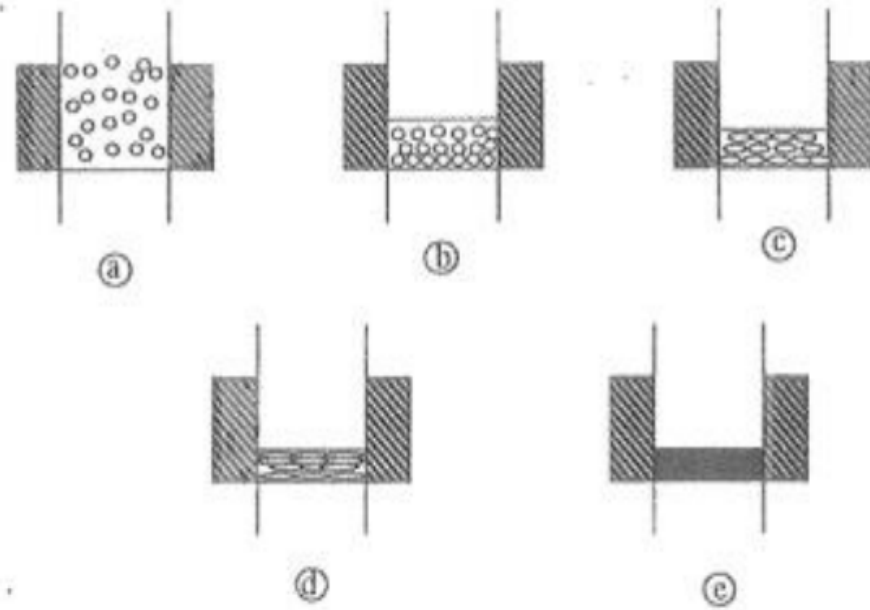


Figura 2. Etapas de la consolidación de los comprimidos. (Vila Jato. 2001).

Si la fuerza de compresión de los punzones no es la adecuada, el comprimido tiende a la recuperación elástica o hasta laminarse. Esto es potenciado por el aire que queda atrapado entre las partículas. (Villar A. Julieta. 2017)

En un equipo para comprimir va a constar de varias etapas:

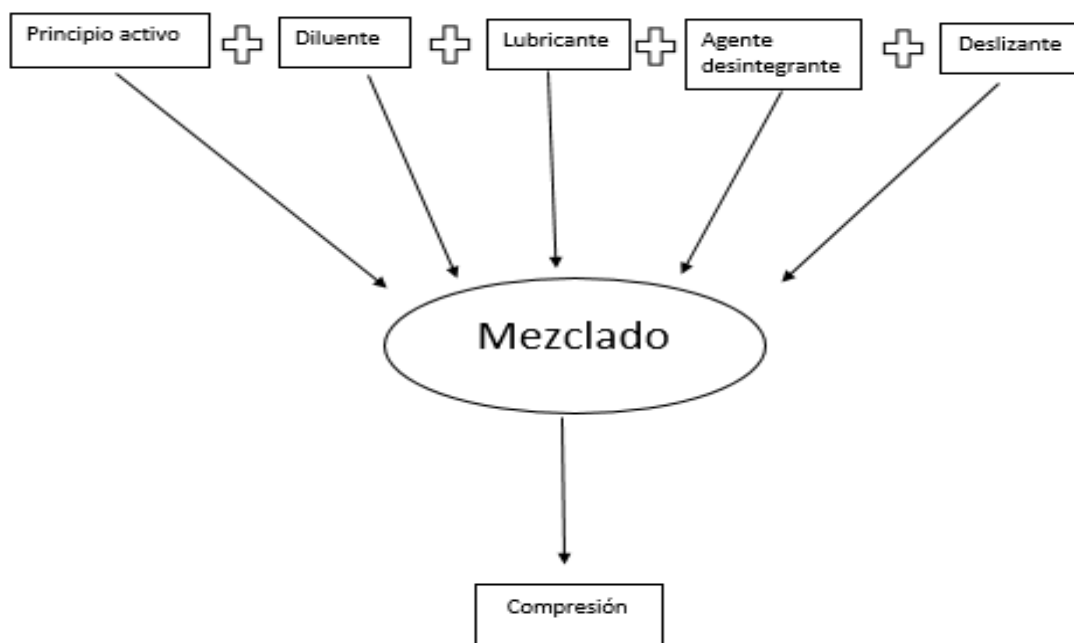
- Tiempo de consolidación: es el tiempo necesario para poder conseguir la máxima fuerza de la tableteadora
- Dwell time: el tiempo de aplicación de la fuerza máxima
- Tiempo de contacto: el tiempo de compresión y descompresión
- Tiempo de eyección: duración de la eyección
- Tiempo residual: el tiempo en el que el comprimido ya formado está dentro de la matriz (Viscasillas Anna, 2008).

Actualmente se utilizan 3 métodos para la manufactura de los comprimidos:

- **Compresión directa**

Compresión directa es el proceso más simple para la producción de tabletas, consiste en tres pasos principales: mezcla de polvo, lubricación y compresión, por ende, es más económica con relación a la granulación, debido a que se reduce el tiempo de ciclo y se simplifica en términos de requisitos de buenas prácticas de fabricación. (Esquema 1). La compresión directa también es más adecuada para principios activos que son sensibles a la humedad o que son inestables a alta temperatura. (Gajera, B., Dugar, R., & Dave, R. (2016).

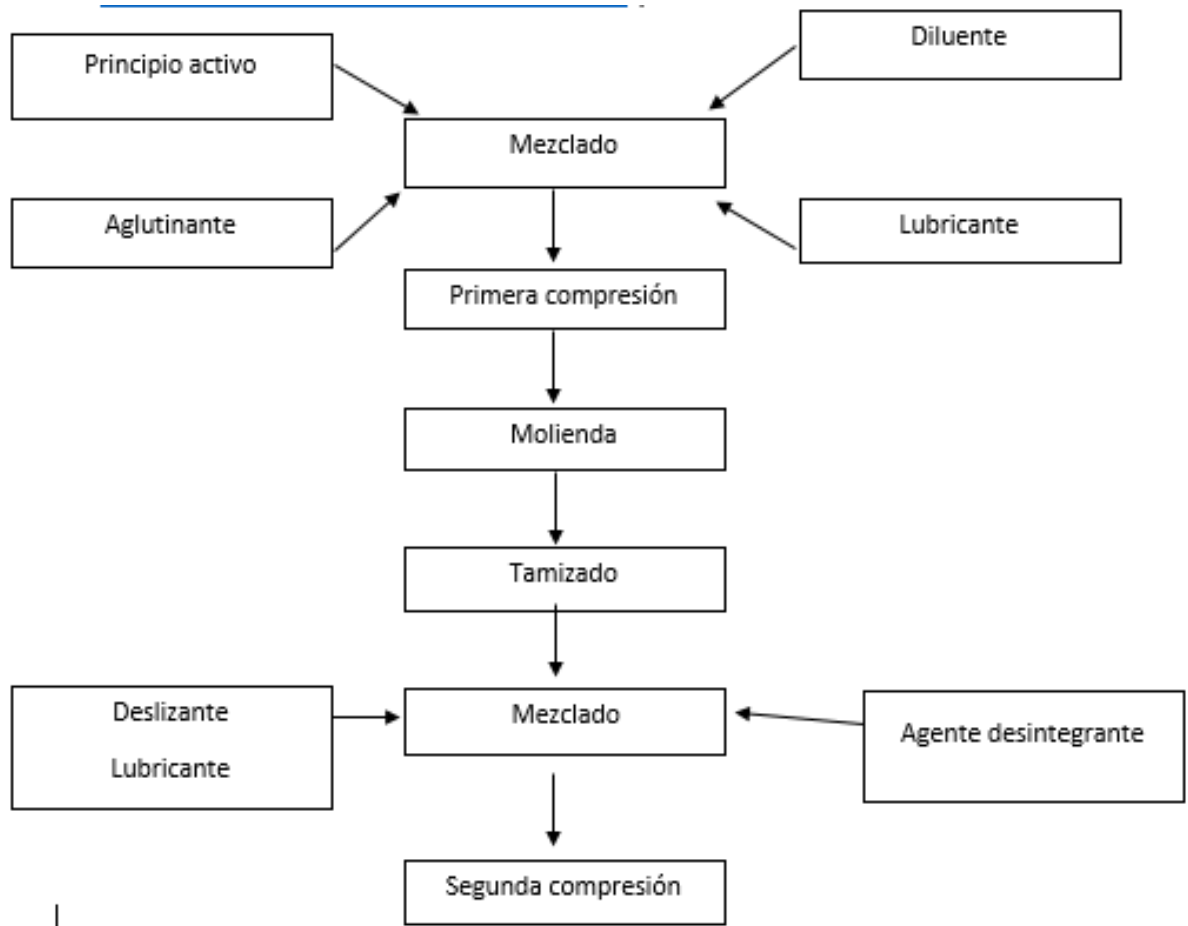
La compresión directa tiene múltiples ventajas sobre los otros métodos para la manufactura de comprimidos, tales como el costo, ya que no requiere de tantos número de operaciones unitarias, así como también el costo en energía, espacio, mano de obra y tiempo, otra ventaja muy importante es que es más adecuado para la humedad así como para el principio activo que pueden ser sensibles al calor ya que elimina los pasos de humectación y secado y con esto aumenta la estabilidad de los principios activos utilizados así como de los excipientes, al igual que reducir crecimiento microbiano por ausencia de agua. (Iqbal, Mohammad Kashif. 2018).



Esquema 1. Compresión directa. (Manzano Y., Oscar A., Morales D., Marco., T).

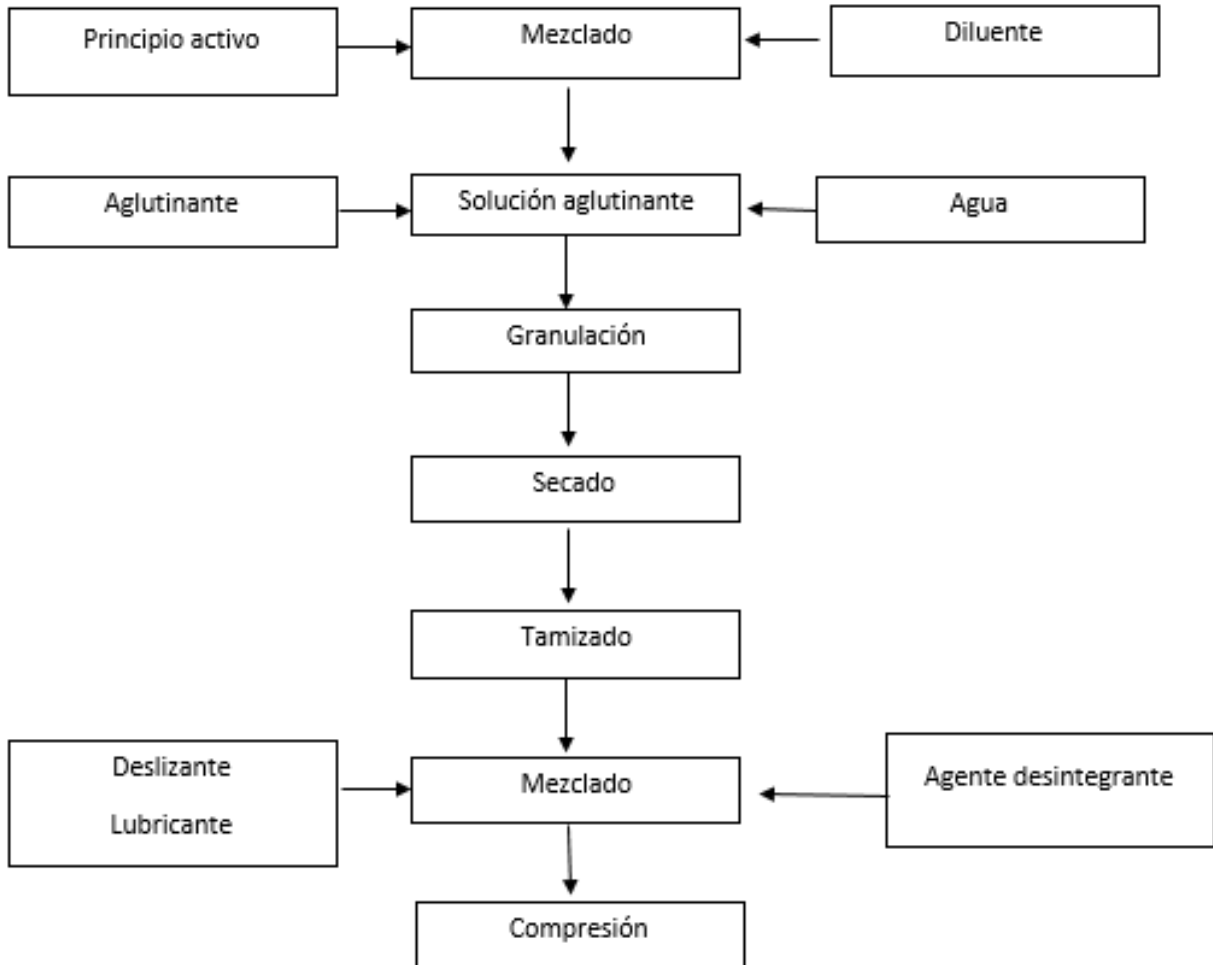
La granulación se utiliza cuando las propiedades de los polvos no son adecuadas para la compresión directa, se requiere un paso de granulación previa para mejorar la compactibilidad de los comprimidos, el flujo de los materiales, así como la uniformidad del contenido. En la granulación se utilizan dos vías:

- **Granulación por vía seca:** Este método, como su nombre lo menciona, es en seco, en donde se agregan una mezcla de polvos por medio de un estímulo mecánico, posteriormente son triturados y tamizados para tener el tamaño del granulo esperado, posteriormente se agrega el lubricante y desintegrante, se mezcla y se comprime, este método de granulación se utiliza cuando el fármaco es sensible a la humedad o para aquellos materiales que no comprimen según lo esperado después de implementar la granulación por vía húmeda. Este método es una doble compresión del comprimido. (Esquema 2). (Castro R Juan S., 2019).



Esquema 2. Granulación por vía seca.

- **Granulación por vía húmeda:** En la vía húmeda la granulación se basa en la adición de un aglutinante disperso en un líquido. Casi siempre se emplea agua; a veces, alcohol etílico u otro disolvente orgánico (Navascués, 2002), requiriendo del secado del material.



Esquema 3. Granulación de por vía húmeda

Como ya se mencionó anteriormente existen varios defectos durante el proceso de compactación de las tabletas. Estos defectos se han agrupado en dos categorías: 1) relacionados con los equipos, espacio y condiciones ambientales, 2) relacionados con la formulación de las tabletas (ingredientes, gránulos obtenidos, sobre humectación, sobre lubricación, etc.). Los defectos de las tabletas se pueden clasificar en

- Laminación: esta ocurre cuando la eyección desde el punzón superior de la tableteadora arranca la parte superior de la tableta.
- Pegado: esta ocurre cuando una parte o todo el comprimido se pega en los punzones, la causa es la excesiva humedad.
- Fragilidad: esta ocurre cuando la forma y tamaño de los gránulos posee una forma muy irregular
- Excesiva dureza: Ocurre cuando hay un exceso de aglutinante, poca porosidad y una sobre humectación en los gránulos obtenidos.

Es de suma importancia realizar una preformulación para que estos defectos se disminuyan, un exceso de cualquier excipiente en la formulación podría causar muchos problemas en el momento de la compactación de los comprimidos.

3.8 EXCIPIENTES

La FEUM describe a los excipientes como toda sustancia de origen natural o sintético que se presenta en una preparación farmacéutica sin propósito terapéutico. Es muy importante diferenciar el principio activo de los excipientes, el principio activo es toda sustancia química o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural o sintético, que posee un efecto farmacológico específico.

Los excipientes son necesarios para suministrar los principios activos, sin embargo, un mal uso de excipientes puede dañar toda la formulación, como ya se mencionó anteriormente; en la preformulación se debe estudiar la compatibilidad fármaco-excipiente, así como una evaluación costo-beneficio.

La selección de excipientes durante el desarrollo de un producto farmacéutico está enfocada en características como es la funcionalidad, costo, aceptación por las autoridades sanitarias, disponibilidad, eficacia. La selección requiere un balance ante estos puntos, así como también se incluye el desempeño esperado. (Villafuente, R., 2011).

Los excipientes son los componentes principales de las formas farmacéuticas. Las formulaciones farmacéuticas pueden presentar un desafío para el rendimiento del producto. Es importante conocer y comprender los factores que influyen y llegan a afectar el rendimiento del excipiente para poder implementarlo en la formulación.

En los comprimidos se utilizan varios tipos de excipientes

- Diluentes
- Aglutinantes
- Lubricantes
- Desintegrantes
- Colorantes
- Saborizantes

Actualmente se han investigado excipientes multiusos con el objetivo de disminuir costos en el procedimiento de granulación, así como simplificar el proceso de manufactura.

3.8.1 DILUYENTES

Los diluyentes son sustancias con función de relleno, su propósito es ajustar el peso de las tabletas para alcanzar el tamaño adecuado para poder comprimir. Algunos de los diluyentes más utilizados en la industria farmacéutica son la lactosa (excipiente multiusos), el almidón modificado y la celulosa microcristalina (excipiente multiuso). (Alpízar R, Ma. del S., et al. 2009)

3.8.2 AGLUTINANTES

Los aglutinantes son sustancias que se encargan de unir las partículas entre sí, son materiales cohesivos con la capacidad de formar gránulos cohesivos con un contenido mínimo de finos y con esto producir tabletas con buena dureza, así como baja friabilidad. Los aglutinantes se pueden incorporar en polvo seco en un intervalo de 1 a 5% o en solución de 10 a 20%. Entre los aglutinantes naturales más utilizados se encuentran la goma arábiga que produce gránulos muy duros y puedes utilizar hasta un 20% de concentración en el fluido de granulación y la gelatina que forma geles con agua fría, por lo tanto se usa en solución tibia y es un fuerte adhesivo mientras que en los aglutinantes sintéticos más

utilizados se encuentra la polivinilpirrolidona (PVP) que también es conocida con el nombre de povidona, es soluble en agua y algunos solventes orgánicos como el etanol. Otro aglutinante sintético muy utilizado son los derivados de la celulosa. (Manzano, Y., Oscar, A., et al. 2012).

3.8.3 DESINTEGRANTES

Los desintegrantes se encargan de acelerar la disgregación de las tabletas ya sea en el agua o en jugo gástrico, con el propósito de facilitar la disolución y absorción del fármaco. (Manzano, Y., Oscar, A., et al. 2012). La adición de desintegrantes puede ejercer una influencia notable en las características de desintegración y disolución de los comprimidos (Goodman, 1996). Los desintegrantes más utilizados por su buena utilidad y además de bajo costo son: almidón de maíz seco o de papa, la croscarmelosa, la crospovidona y el glicolato sódico de almidón, sin embargo, algunos poseen limitaciones como la celulosa microcristalina que es sensible a la humedad, por eso es de gran importancia elegir de manera correcta el tipo de desintegrante que se va a utilizar, y tomar en cuenta los estudios fármaco- excipiente. (Racines B., Luis., 2013)

3.9 LUBRICANTES

Los lubricantes, también llamados agentes antifricción juegan un papel muy importante en la formulación de un medicamento. Los lubricantes son aditivos que se incorporan para reducir la fricción entre las partículas de los polvos para comprimir. Para la elaboración de los medicamentos es indispensable la lubricación para reducir la fricción entre las superficies de los equipos (Li, Jinjiang; Wu, Yongmei. 2014.). Los lubricantes minimizan las fuerzas de adherencia, cohesión y fricción creadas entre las partículas de polvo, los lubricantes tienen la propiedad para evitar que los polvos se peguen a los punzones y las paredes de las matrices de la tableteadora. (S.A.S. Aly, 2006).

Un lubricante ideal debería actuar reduciendo la resistencia al cizallamiento en la interfaz entre la tableta y la pared del troquel, reduciendo el coeficiente de fricción y, por lo tanto, la fuerza de fricción a una carga determinada. (Timuçin Uğurlu et al. 2014).

Los lubricantes son necesarios para la formación de tabletas, pero pueden causar cambios indeseables en las propiedades de la tableta. El tipo de lubricante, la concentración, el método de lubricación y la forma de incorporar el lubricante afectan la compresión de la tableta. (Morin, G., Briens, L. 2013).

Según (formas farmacéuticas solidas) los lubricantes se pueden clasificar en tres grupos:

- Deslizantes: se encargan de permitir el flujo que existe entre granulo-granulo, esto permite que los polvos fluyan de la tolva a la matriz
- Lubricantes: como ya se mencionó anteriormente, se encargan de la reducción de la fricción metal-metal, punzones-matriz y matriz-tableta.
- Antiadherentes: Disminuye la fricción metal-tableta evitando que la tableta se pegue a la matriz o a los punzones.

Los lubricantes serán utilizados para reducir las fuerzas de fricción durante el proceso de manufactura de los comprimidos. Por lo tanto, es importante conocer las teorías de fricción, así como el de desgaste para poder comprender mejor el funcionamiento de los lubricantes. (T.A. Miller, P. York, 1998). Las primeras investigaciones sobre la fricción se le atribuyen a Leonardo Da Vinci, quien fue responsable de introducción el concepto de coeficiente de fricción (se le conoce como la fuerza de fricción y la carga normal). De manera formal la fricción se describe como la resistencia al movimiento que se presenta un cuerpo sobre otro. (Barral Becerra., 2014)

En resumen, los lubricantes son de suma importancia en una formulación ya que mejoran la calidad y la eficiencia de fabricación para los comprimidos (Miller y York, 1998), facilita la formación de comprimidos de la formulación y la expulsión de los comprimidos formados. El lubricante también funciona para mejorar la fluidez y las propiedades de relleno de los polvos.

3.10 TIPOS DE LUBRICANTES

La mayoría de los lubricantes utilizados en la industria se les denomina lubricantes limite. Estos lubricantes son químicamente inertes, inodoros e insípidos. Se pueden clasificar en:

- Sales metálicas de ácidos grasos: Estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de sodio y estearato de zinc son los más utilizados en la industria farmacéutica debido a sus propiedades de flujo para una buena lubricación
- Ácidos grasos, hidrocarburos y alcoholes: Los ácidos grasos contienen un contenido de 10 a 24 carbonos en su estructura; los alcoholes de 12 a 22 carbonos y los hidrocarburos de 16 a 22 carbonos. La buena lubricación va a depender del número de carbonos que posea la estructura, entre más carbonos tenga la eficacia de la lubricación aumentará con este. Un ejemplo es ácido esteárico (C18) ofrece una mayor lubricación que los ácidos decanoico (C10).
- Esteres de ácidos grasos: Se han utilizado diversos esterres de ácidos grasos; estearil fumarato de sodio (1-3%), lauril sulfato de magnesio, behenato de glicerilo
- Matariles inorgánicos: El talco se usa normalmente ya que proporciona cierta lubricidad esencial debido a su hidrofobicidad. Sin embargo, en comparación con otros lubricantes es menos eficaz en la lubricación
- Polímeros inorgánicos: De manera similar como el talco, los polímeros, como es el PEG 4000, se utilizan ocasionalmente cuando algún otro lubricante no satisface del todo en la formulación. (Li, Jinjiang; Wu, Yongmei. 2014).

En la siguiente tabla hay algunos ejemplos de lubricantes utilizados en la industria farmacéutica

Tabla 4. Lubricantes utilizados en la industria farmacéutica

LUBRICANTE	CONCENTRACION EN LA TABLETA (%)	COMENTARIOS
Estearato de calcio	0.5-2.0	Insoluble en agua
Ácido fumárico	5.0	Baja solubilidad en agua
Palmito estearato de glicerol	0.5-5.0	Insoluble en agua
Aceite vegetal hidrogenado	1.0-6.0	Insoluble en agua, en ocasiones puede ser usado con talco
Estearato de magnesio	0.25-5.0	Insoluble en agua, excelente lubricante, reduce la fuerza de la tableta, prolonga los tiempos de desintegración y disolución
Acido esteárico	1.0-3.0	Insoluble en agua
Talco	1.0-10.0	Insoluble en agua pero no hidrofóbico.
Estearato de zinc	0.5-2.0	Insoluble en agua

(Formas farmacéuticas solidas Óscar Arturo manzano)

3.11 CARACTERÍSTICAS DE LOS LUBRICANTES UTILIZADOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

- ESTEARATO DE CALCIO: (Figura 3). Se utiliza principalmente como lubricante en formulaciones farmacéuticas, principalmente en comprimidos y capsulas, aunque posee buenas propiedades como antiadherente y lubricante, tiene malas propiedades deslizantes. En algunos casos y dependiendo de la formulación prevista el estearato de calcio también se utiliza en la industria alimentaria y cosmetológica.

Densidad: 1.064-1.096 g/cm³

Fluidez: 21.2-22.6%

Punto de fusión: 149-160°C

Solubilidad: prácticamente insoluble o insoluble en etanol (95%), éter, cloroformo, acetona y agua. Ligeramente soluble en alcohol, aceites vegetales y minerales calientes.

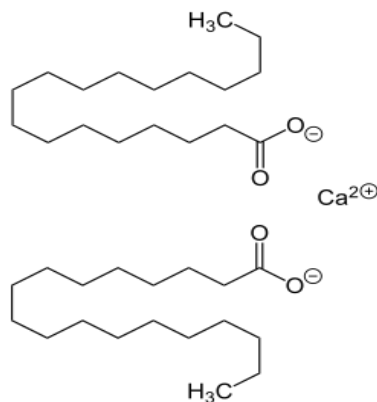


Figura 3. Estructura del estearato de calcio.

- **ÁCIDO FUMÁRICO:** (Figura 4). Utilizado principalmente en preparaciones farmacéuticas líquidas. Está incluido como parte ácida de las formulaciones de las formulaciones de comprimidos efervescentes, aunque este uso está limitado, ya que el compuesto tiene baja solubilidad en agua.

Densidad: 1.635 g/cm³ a 20°C

Punto de fusión: 287°C

Solubilidad: a 20°C en benceno, tetracloruro de carbono y cloroformo es muy poco soluble, al igual que en aceites, en agua se muestra en la siguiente tabla 5.

Tabla 5. Solubilidad en agua del ácido fumárico

Solubilidad en agua del ácido fumárico
1 en 432 a 0°C
1 en 303 a 10°C
1 en 159 a 25°C
1 en 94 a 40° C
1 en 42 a 60°C

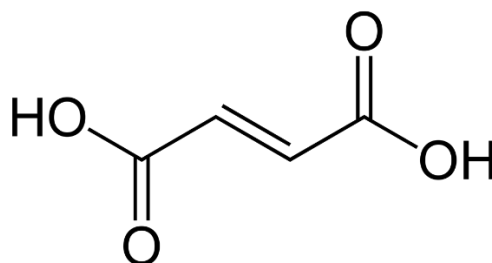
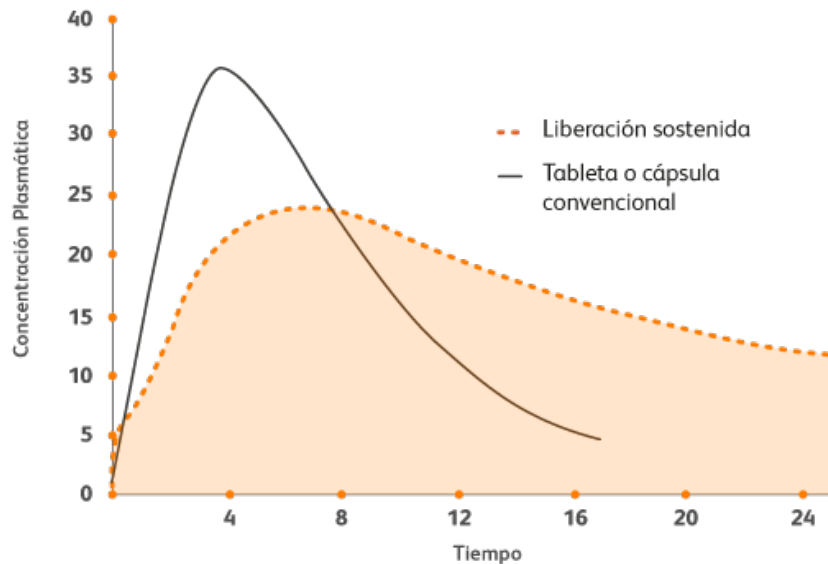


Figura 4. Estructura de ácido fumárico

- **PALMITO ESTEARATO DE GLIEROL:** Se utiliza en formulaciones farmacéuticas de comprimidos, más utilizado como excipiente lubricante, como se mencionó anteriormente los tiempos de desintegración aumentan y la concentración del comprimido disminuye con el tiempo de mezclado, el palmitato estearato de glicerol es incompatible con ketoprofeno y naproxeno. Se utiliza principalmente como matriz lipofílica para comprimidos de liberación sostenida (Grafica 1).



Grafica 1. en donde se compara una liberación sostenida y una liberación convencional.

Imagen sacada de <https://www.pfizerpro.com>

Punto de fusión: 52-55°C

Solubilidad: Fácilmente soluble en cloroformo, diclorometano, y prácticamente insoluble en etanol (95%), aceite mineral y agua.

- **ACEITE VEGETAL HIDROGENADO:** La USP32-NF27 define dos tipos de aceite vegetal hidrogenado; tipo I y II, ambos tienen propiedades únicas, tanto en sus propiedades físicas, químicas y las aplicaciones. El tipo I es aquel que se utiliza como lubricante en formulaciones para comprimidos y capsulas, usualmente el aceite vegetal hidrogenado se utiliza en compañía con talco, sílice o silicato, con la finalidad de que las caras de los punzones de la tableteadora se peguen entre sí, en algunas ocasiones se utiliza como aglutinante en formulaciones de comprimidos.

Densidad: 0.57 g/cm³

Punto de fusión: 61-66°C

Solubilidad: Soluble en cloroformo, alcohol de petróleo caliente y propan-2-ol; prácticamente insoluble en agua.

- **ACIDO ESTEÁRICO:** (Imagen 5). El ácido esteárico es uno de los excipientes más utilizados en la industria farmacéutica, puntualmente, en productos farmacéuticos orales y tópicos. Se utiliza como lubricante en formulaciones de comprimidos y capsulas. Aunque otra característica del ácido esteárico es que también es utilizado como aglutinante o en combinación para un recubrimiento de comprimidos. Y así como el palmito estearato de glicerol se utiliza en formulaciones de comprimidos de liberación sostenida.

Densidad: 0.980 g/cm³

Punto de fusión: 69-70°C

Solubilidad: Fácilmente soluble en benceno, tetracloruro de carbono, prácticamente insoluble en agua.

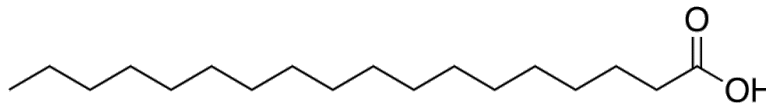
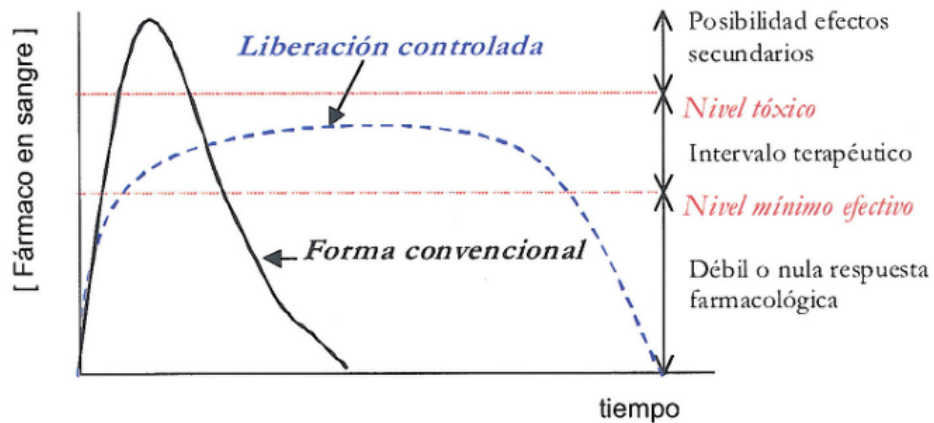


Imagen 5. Estructura del ácido esteárico

- **TALCO:** El talco solía ser un excipiente muy utilizado en formulaciones solidas orales como lubricante, sin embargo, actualmente, se utiliza para una liberación controlada (grafica 2) ya que retarda la disolución en esta. El talco al ser un material natural puede contener microorganismos lo cual debe pasar por un proceso de esterilización cuando se utiliza como polvo, esto es un punto muy importante ya que, por este proceso en manufactura del comprimido, el costo aumenta.



Grafica 2. Liberación controlada

- **ESTEARATO DE ZINC:** La USP 32 lo describe como un compuesto de mezcla de ácidos orgánicos sólidos que se obtiene de grasas, se utiliza comúnmente como lubricante en formulación farmacéuticas de comprimidos y capsulas en concentraciones hasta 1.5% p/p (Imagen 6).

Densidad: 1.09 g/cm³

Punto de ebullición: 277°C

Punto de fusión: 120-122°C

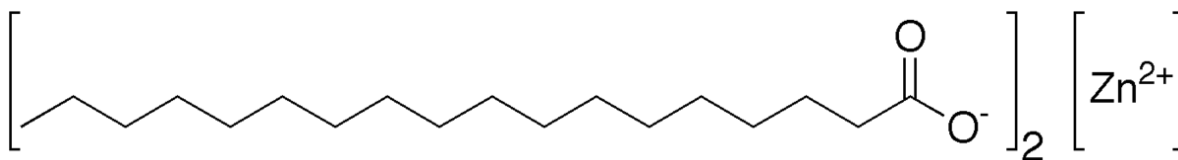


Imagen 6. Estructura del estearato de zinc

CONSIDERACIÓN PARA LA ELECCIÓN DE UN LUBRICANTE

Como ya se ha mencionado anteriormente la elección correcta de los excipientes es muy importante, con respecto a los lubricantes es necesario tomar en cuenta que:

- No represente toxicidad
- Ofrezca baja resistencia al cizallamiento
- Tenga la capacidad de formar una capa duradera que cubra la superficie, así como las partículas de los polvos
- Químicamente sea compatible y estable con el principio activo (Li, Jinjiang; Wu, Yongmei. 2014).

3.12 ESTEARATO DE MAGNESIO

El estearato de magnesio (Imagen 7) es el lubricante más utilizado en fabricación de tabletas. (U.I. Leinonen, H.U. Jalonen, P.A. Vihervaara, et al. (1992).

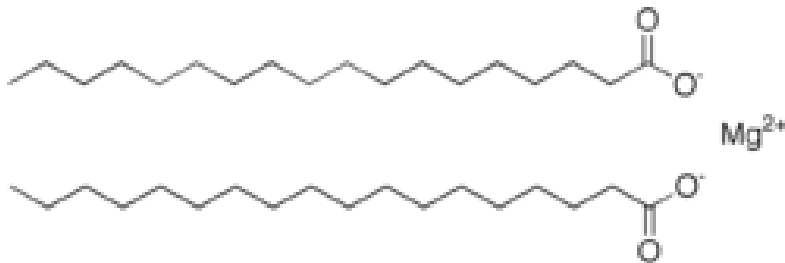


Imagen 7. Estructura del estearato de magnesio.

El USP¹ describe al estearato de magnesio como un compuesto con una mezcla de ácidos orgánicos sólidos que consiste en proporciones variables de estearato de palmitato de magnesio. (Raymond C Rowe et al. 2006).

Es un polvo fino, blanco, precipitado, impalpable de baja densidad aparente y presenta un ligero olor y sabor característico. El polvo es graso al tacto y se adhiere a la piel. Se utiliza

principalmente como lubricante en comprimidos y cápsulas entre las concentraciones de 0.25 y 2.0 %.

El estearato de magnesio puede derivarse tanto de plantas como de animales. Se prepara mediante la reacción química de una solución acuosa de cloruro de magnesio con estearato de sodio, o mediante la reacción de óxido, hidróxido o carbonato de magnesio con ácido esteárico a temperaturas elevadas. Las materias primas utilizadas en la fabricación de estearato de magnesio son ácidos grasos refinados, una mezcla de ácido palmítico y esteárico. (Li, Jinjiang; Wu, Yongmei. 2014).

Propiedades del estearato de magnesio.

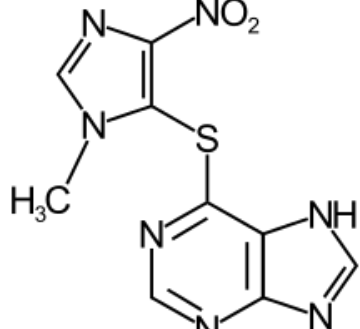
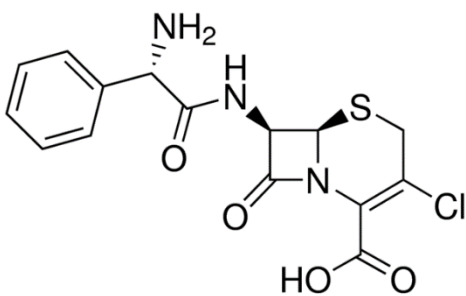
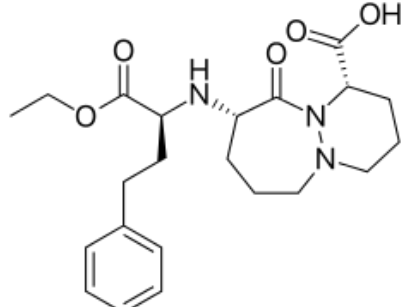
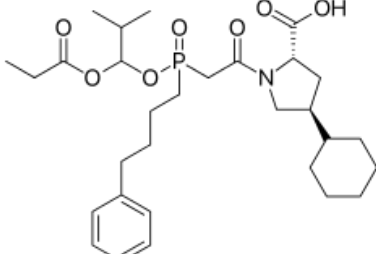
- Formula: $Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$
- Forma cristalina: El estearato de magnesio de alta pureza ha sido aislado como trihidrato, dihidrato y un anhidrato
- Densidad a granel: 0.159 g/cm^3
- Densidad verdadera: 1.092 g/cm^3
- Punto de fusión: 250°C
- Solubilidad: practicante insoluble en etanol (95%), éter y agua. Ligeramente soluble en benceno caliente
- Superficie específica; $1.6\text{-}14.8 \text{ m}^2/\text{g}$

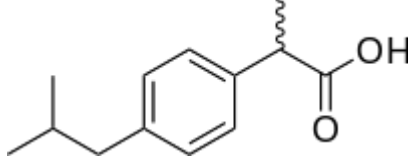
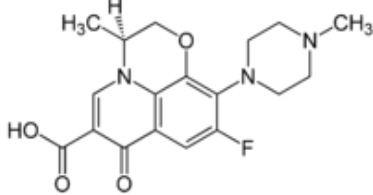
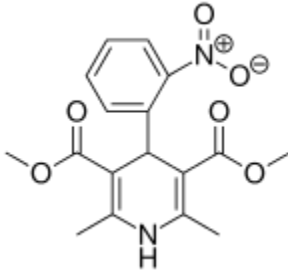
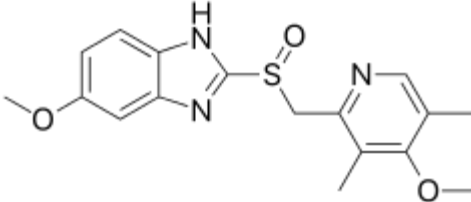
Como ya se mencionó anteriormente el estearato de magnesio es hidrófobo, esto quiere decir que en algunos casos puede retrasar la liberación del fármaco (Raymond C Rowe et al. 2006). Según la bibliografía el estearato de magnesio tiene la capacidad de formar películas sobre otros excipientes cuando una mezcla es prolongada, esto tiene como consecuencia una liberación prolongada del fármaco, una disminución en la dureza de la tableta, así como un aumento del tiempo de desintegración. Uzunović, A., & Vranić, E. (2007).

Con respecto a la eficiencia del estearato de magnesio se espera que mejore al aumentar su área de superficie o al disminuir su tamaño de partícula, ya que el aumento de área de superficie puede proporcionar una mayor cobertura de la superficie.

Los fármacos que se han reportado que son incompatibles con el estearato de magnesio se incluyen en la tabla 6.

Tabla 6. Fármacos incompatibles con estearato de magnesio. (JRS Pharma., 2021)

Fármaco	Estructura
Azatioprina	
Ceflacor	
Cilazapril	
Fosinopril	

Ibuprofeno	
Levofloxacin	
Nifedipina	
Omeprazol	

Las especificaciones farmacopeicas del estearato de magnesio se describen en el cuadro 2.

Cuadro 2. Especificaciones farmacopeicas del estearato de magnesio. (The Handbook of Pharmaceutical Excipients. Rowe, Raymond & Sheske)

Ensayo	Especificación
Densidad	1.08 ± 0.02 g/cm ³
Volumen aparente	3.0-8.4 ml/g
Volumen apelmazado	2.5-6.2 ml/g
Punto de ebullición	88.5 °C
Metales pesados	< 20 ppm

Humedad	3.85 %
Cenizas	< 6%

ESTEARIL FUMARATO DE SODIO

El estearil fumarato de sodio (imagen 8) se ha estado utilizando como suplente en el estearato de magnesio, cuando el estearato de magnesio no es compatible con el principio activo. Se afirma que el estearil fumarato de sodio no posee las desventajas del estearato de magnesio como son la resistencia, desintegración y disolución del comprimido. (Arne W. Hölzer, John Sjögren., 1979)

El estearil fumarato de sodio normalmente se utiliza en una forma más pura, esto puede proporcionar una alternativa cuando los lubricantes como ácido esteárico y estearato de magnesio son incompatibles con el fármaco. Se estima que el estearil fumarato de sodio está incluido en 4 de cada 200 medicamentos como lubricante en formulaciones, esto debido a que es menos hidrófobo y tiene un efecto menos retardante en la disolución de la tableta, esto en comparación del estearato de magnesio. (Li, Jinjiang; Wu, Yongmei. 2014).

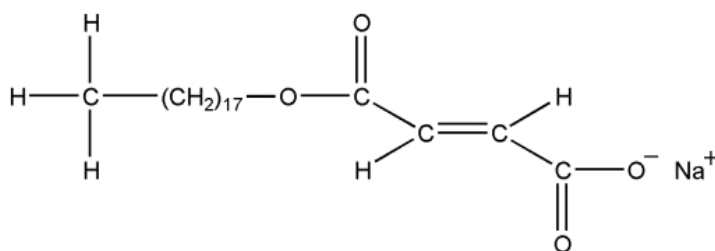


Imagen 8. Forma estructural del estearil fumarato de sodio

PROPIEDADES

- Acidez/alcalinidad: pH: 8.3 (para una solución acuosa al 5% w/w a 90°C)
- Densidad: 1.107 g/cm³
- Densidad (a granel): 0.2-0.35 g/cm³
- Punto de fusión: 224-245°C
- La solubilidad con algunos solventes se muestra en la tabla 8.

Tabla 8. Solubilidad del estearil fumarato de sodio. (Raymond C Rowe et al. 2006).

Solvente	Solubilidad a 20°C (a menos que indique lo contrario)
Acetona	Prácticamente insoluble
Cloroformo	Prácticamente insoluble
Etanol	Prácticamente insoluble
Metano	Ligeramente insoluble
Agua	1 en 20000 en 25°C 1 en 10 en 80°C 1 en 5 en 90°C

Algunos beneficios de utilizar el estearil fumarato de sodio son:

- Tiempos de desintegración más cortos
- Velocidad de disolución más rápida
- Alto grado de compatibilidad con los principios activos
- Robustez a la lubricación excesiva
- Ningún efecto adverso sobre la biodisponibilidad
- Apariencia mejorada de soluciones efervescentes

Algunos principios activos tienen preferencia con el estearil fumarato de sodio se encuentran en la tabla 9.

Tabla 9. Principios activos que tienen preferencia con el estearil fumarato de sodio. (JRS PHARMA, 2021).

Principios activos	Función
Fluvoxamina	Antidepresivo
Zolpidem	Sedativo-hipnotico
Mononitrato de Isosorbida	Analgésico
Tramadol	Analgésico
Roxitromicina	Antibiótico
Buprenorfina	Opioide

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

- Resumir por medio de revisión monográfica en diferentes bases de datos para recopilación de información necesaria con respecto a las formas farmacéuticas solidas orales.

4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Comparar los diferentes lubricantes utilizados en la industria farmacéutica
- Distinguir en qué circunstancias se utiliza el estearato de magnesio y el esteraril fumarato de sodio.

5. JUSTIFICACIÓN

En el presente proyecto se pretende hacer una recopilación de información de los diferentes lubricantes utilizados en la industria farmacéutica, características, ventajas y desventajas, así como una comparación de estos para evaluar cual conviene dependiendo de la formulación del comprimido.

La farmacopea y el formulario nacional de los Estados Unidos de América describe a los excipientes como: "Cualquier componente que se agrega adicionalmente a una formulación de una forma farmacéutica, que es diferente del principio activo". (Villafuere Robles, 2011)

Como se ha mencionado conocer las características de los excipientes y del principio activo es fundamental para la elaboración de una formulación que cumpla con los requerimientos requeridos para tener un producto con toda la calidad deseada. Por ello es importante conocer y entender la función de cada uno de los excipientes, así como cantidades, ventajas, desventajas y compatibilidad con el o los principios activos elegidos.

Los lubricantes o también llamados agentes antifricción son excipientes en donde su función principal será la de reducir o eliminar la fricción entre las mezclas para comprimir, además mejoran la transmisión de la fuerza de compresión en la masa de polvo o en el granulado (dependiendo el método de manufactura), la industria farmacéutica evalúa los excipientes a utilizar, un lubricante por excelencia por su costo y características favorables para la compresión de los comprimidos ha sido el estearato de magnesio, sin embargo,

actualmente han sacado más lubricantes que se podrían utilizar en una formulación. En el presente proyecto se trata de dar a conocer las propiedades de algunos de estos, especialmente el lubricante estearil fumarato de sodio.

6. HIPÓTESIS

Entre los lubricantes más comunes se encuentra el estearato de magnesio que es insoluble en agua, y es uno de los lubricantes por excelencia de la industria farmacéutica. Si bien el estereato de magnesio presenta incompatibilidades con algunos fármacos entonces el lubricante de elección es el estearil fumarato de sodio por sus propiedades y la buena compatibilidad con los principios activos.

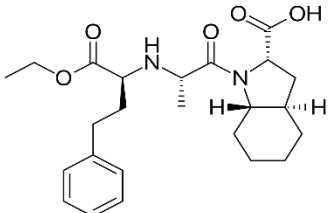
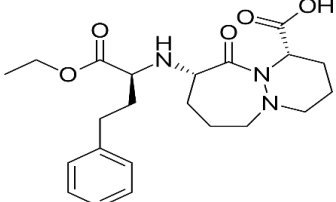
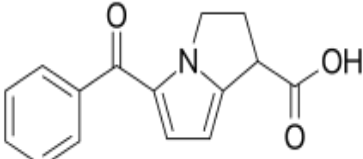
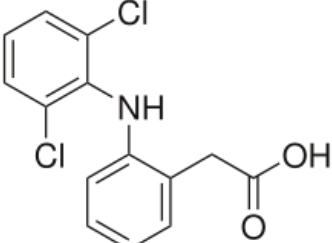
7. EVALUACIÓN DEL ESTEARATO DE MAGNESIO Y ESTEREAIL FUMARATO DE SODIO EN LA INDUSTRIA.

Cuando se menciona al estearato de magnesio es importante recalcar que para su comercialización contiene varias impurezas como el óxido de magnesio y ácido palmítico, esto como ya se mencionó anteriormente es importante considerarlo para realizar la formulación ya que estas impurezas pueden reacción con el principio activo de elección y esto a su vez ocasionar grandes problemas en la estabilidad del producto final. En un estudio realizado por Kararli et. al, la impureza del óxido de magnesio del estearato de magnesio reaccionó con el ibuprofeno, un principio activo que tiene estabilidad con muchos excipientes, sin embargo, en este caso el ibuprofeno reacciona con este en ciertos valores de temperatura y humedad, que como ya se mencionó anteriormente es importante controlar estos parámetros para la comprensión de la tableta. En el estudio el óxido de magnesio reaccionó con el ibuprofeno para formar la sal de magnesio de ibuprofeno, esto ocasiono que la reacción se acelerara al aumentar la temperatura. En otros estudios se demostró que el ketoprofeno con estearato de magnesio forma una mezcla eutéctica, esto quiere decir que se alteró la formulación del ketoprofeno. En muchos otros casos el estearato de magnesio no debe utilizarse ya que puede reaccionar con aminos, puede generar reacciones de oxidación, o en ocasiones aumentar el pH microambiental, creando así una condición alcalina y en consecuencia, acelerar la hidrólisis de algunos principios activos. (Li, Jinjiang; Wu, Yongmei. 2014).

El estearil fumarato de sodio por otra parte, es preferentemente utilizado cuando:

- Se evita el sabor metálico que posee el estearato de sodio.
- En combinaciones con sales orgánicas
- Con principios activos que poseen grupos carbonil y/o carboxilo en su estructura. (Tabla #)
- Con principios activos con grupos sulfos en su estructura. (Tabla 10).
- Cuando el proceso de manufactura es compresión directa de alta velocidad.

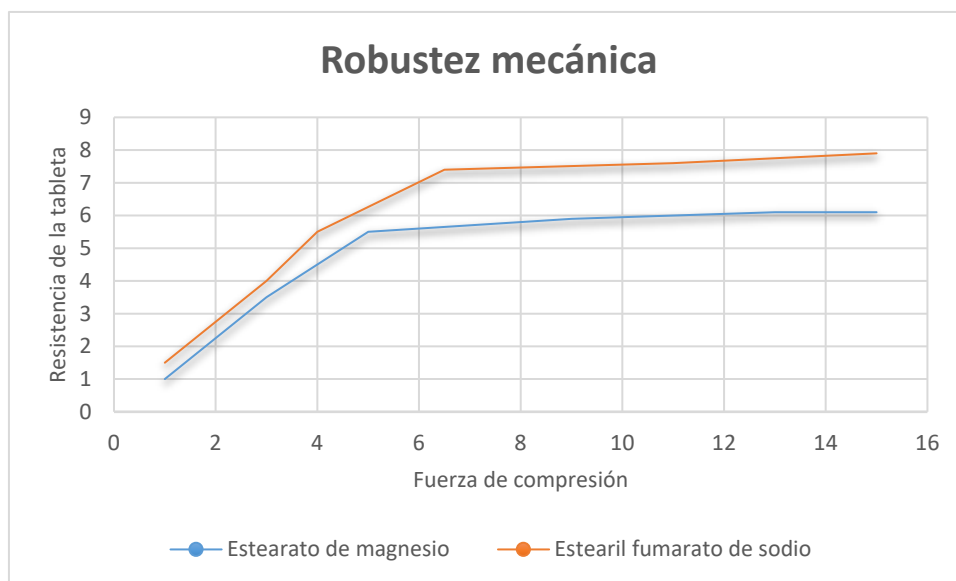
Tabla 10. Ejemplos de fármacos con grupos carbonil y/o carboxilo.

Principio activo	Estructura
Trandolapril	 <p>The structure of Trandolapril consists of a bicyclic core (8-azabicyclo[3.2.1]octane) with a carboxylic acid group at the 2-position. This core is linked via an amide bond to a chiral center that also bears an ethyl ester group and a propylbenzyl side chain.</p>
Cilazapril	 <p>The structure of Cilazapril features a bicyclic core (8-azabicyclo[3.2.1]octane) with a carboxylic acid group at the 2-position. It is linked via an amide bond to a chiral center that also bears an ethyl ester group and a propylbenzyl side chain, similar to Trandolapril but with a different bicyclic core.</p>
Ketorolaco	 <p>The structure of Ketorolaco is a 2-phenylindazole-5-carboxylic acid derivative. It features a benzene ring attached to the 2-position of an indazole ring, which has a carboxylic acid group at the 5-position.</p>
Diclofenaco	 <p>The structure of Diclofenaco is a 2-(2,6-dichlorophenyl)acetic acid derivative. It consists of a benzene ring with chlorine atoms at the 2 and 6 positions, attached to a methylene group, which is further attached to a carboxylic acid group.</p>

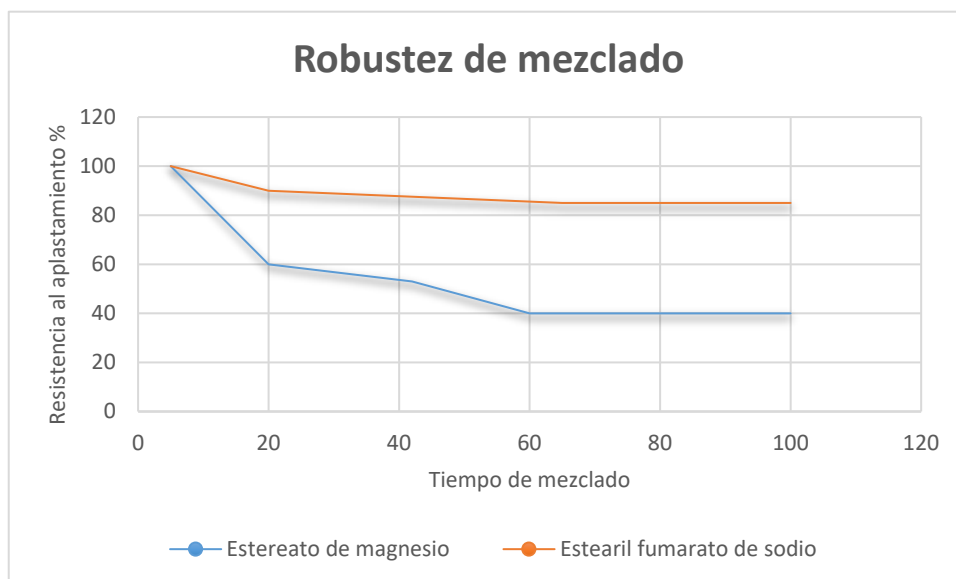
Algunas características que posee el estearil fumarato de sodio en comparación del estearato de magnesio son:

- Crea tabletas más duras sin influir en la liberación del fármaco
- Las fuerzas de expulsión son más bajas
- Menos impacto en los tiempos de desintegración
- Alto grado de compatibilidad con los principios activos
- Ningún efecto adverso sobre la biodisponibilidad de la tableta

En un estudio que realizó la empresa JRS PHARMA, en el que comparan su producto estearil fumarato de sodio con el estearato de magnesio, describen el proceso utilizado y se demuestra que la robustez es mejor utilizando el estearil fumarato de sodio, lo que llevó a mejores rendimientos de producción y una formulación más corta. (Grafica 3). Así como en el tiempo de mezclado, como ya se mencionó anteriormente el estearato de magnesio es sensible en cuestiones de los tiempos de mezcla, incluso mencionan que cuando hay un ligero sobremezclado puede provocar grandes alteraciones, en cambio cuando se habla del estearil fumarato de sodio tiene poco efecto sobre la fuerza de la tableta (Grafica 4). (JRS PHARMA, 2021).



Grafica 3. Comparación del estearato de magnesio contra el estearil fumarato de sodio en cuestión de robustez



Grafica 4. Comparación del estearato de magnesio contra el estearil fumarato en cuestiones de mezclado

8. CONCLUSIONES

En este trabajo se ha revisado la información necesaria para comprender los principales procesos para la elaboración de los comprimidos. Como se mencionó anteriormente todos los excipientes son importantes y necesarios, se ha resumido el papel que juegan los lubricantes en los procesos farmacéuticos y las ventajas que poseen durante estos. Se evaluaron algunos excipientes utilizados en la industria farmacéutica incluyendo el estearato de magnesio que es de elección para la industria farmacéutica, así como el estearil fumarato de sodio. Como se mencionó anteriormente; ambos lubricantes poseen propiedades únicas, ventajas y desventajas y la elección del lubricante no solo va a depender de costo para la industria farmacéutica, sino también de las características de los demás excipientes y principio activa, ya que una mala elección del lubricante o una concentración no adecuada puede causar en la formulación una alteración en la biodisponibilidad del fármaco, es por ello, que la preformulación es muy importante para conocer las propiedades físicas y químicas de los componentes para asegurar el producto esperado.

9. AGRADECIMIENTOS

El autor quiere agradecer por todas sus atenciones, esmero y paciencia al Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón que además de ser mi asesor fue un gran profesor que me me ayudo a comprender y me guio para entender durante este proceso. De igual manera al QFB. Oscar Miranda López, manager de principios activos en HELM de México, S.A y a María de los Ángeles Reséndiz Ramírez, coordinadora de laboratorio de pruebas en HELM de México, S.A por la información brindada.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Arne W. Hölzer, John Sjögren, (1979)., Evaluation of sodium stearyl fumarate as a tablet lubricant., International Journal of Pharmaceutics, volume 2., páginas 145-153., [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(79\)90015-2](https://doi.org/10.1016/0378-5173(79)90015-2)
- Aulton, M. E. (2004). La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Madrid, España: ELSEVIER.
- Barral Becerra Santiago Rene et al., (2014). Prototipo de tribómetro anillo sobre bloque para obtención de curvas de fricción. Universidad Nacional Autónoma de México. (7-9).
- Castro Restrepo Juan Sebastián . (2019). Investigación del efecto de los principales parámetros del proceso de granulación vía húmeda usando la tecnología de alto corte en una formulación de metronidazol tabletas 500 mg. 2021, de Universidad ICESI Sitio web: http://repository.icesi.edu.co/biblioteca_digital/handle/10906/84710
- Gajera, B., Dugar, R., & Dave, R. (2016). Formulation Development and Optimization of Ibuprofen Poloxamer Melt Granules Using Hydrophilic Excipients. British Journal of Pharmaceutical Research, 13(6), 1–19. <https://doi.org/10.9734/BJPR/2016/29048>
- Goodman, G. (1996). Las bases Farmacologicas de la terapeutica. Mexico: Mc Graw Hill.
- Ignacio Navascués. (2002). Notas galénicas Operaciones farmacéuticas con los comprimidos (mezcla, granulación, compresión). Panacé, 3, 7-14.
- Iqbal, Mohammad Kashif. (2018). RECENT ADVANCES IN DIRECT COMPRESSION TECHNIQUE FOR PHARMACEUTICAL TABLET FORMULATION.

- Jójárt, I., & Pintye-Hódi, H. K. (2009). The importance of magnesium stearate in pharmaceutical industry and in the preformulation studies of medicated chewing gums. *Gyógyszerészet*, 53, 527-535.
- Juan F. Pinillos M., C. M. (2009). Elaboración de una formulación farmacéutica a través de un diseño experimental de mezclas. *Revista de la facultad de química farmacéutica*, 16, 338-353.
- Kanher, P. R., Bakhle, S. S., Upadhye, K. P., Dixit, G. R., & Dakhole, A. (2017). Lubricants in pharmaceutical solid dosage forms with special emphasis on magnesium stearate. *World J. Pharm. Res*, 131-146.
- Kararli TT, Needham TE, Seul CJ, Finnegan PM. Solid-state interaction of magnesium oxide and ibuprofen to form a salt. *Pharm Res*. 1989 Sep;6(9):804-8. doi: 10.1023/a:1015983732667. PMID: 2813278.
- Leopoldo Villafuerte Robles. (2011). Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 42, 18-36.
- Li, Jinjiang; Wu, Yongmei. 2014. "Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms" *Lubricants* 2, no. 1: 21-43. <https://doi.org/10.3390/lubricants2010021>
- Linares, O. (2010). Generalidades de la Tribología Fundamentos de la Lubricación, Fricción y el Desgaste. *Reporte técnico*.
- M. del Carmen Lozano, D. C. (2012). Manual de tecnología farmacéutica. Barcelona, España: ELSEVIER.
- Ma. del Socorro Alpízar Ramon, Efrén Hernández Baltazar . (2009). Formas farmacéuticas sólidas. Ciudad de México: Facultad de Química.
- Oscar Arturo Manzano Yescas, Marco Tulio Morales Delgado. (2012). Formas Farmacéuticas Sólidas . 2021, de Grupo Gylsa, S.A de C.V Sitio web: <https://es.calameo.com/read/003652856d2b7034e3786>
- Racines Bermeo, Luis Ricardo (2012). Influencia del almidón pregelatinizado como desintegrante en el perfil de disolución y estabilidad de comprimidos de acetaminofén. Trabajo de investigación para optar por el título profesional de Químico Farmacéutico Carrera de Química Farmacéutica. Quito: UCE. 155 h.
- Rang, H., Dale M., Ritter J., Flower, R., & Henderson, G. (2012). Rang y Dale: Farmacología In (7ed). Madrid: España. Elsevier.
- Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Sian C Owen . (2006). Handbook of Pharmaceutical Excipients. USA : Pharmaceutical Press. Pagina 430-433, 705-708.

- Rojas Johan et al. (2014). Tecnología de producción de formas solidas por el metodo directo. Universidad de Antioquia. Facultado de Quimica Famaceutica. <https://aprendeenlinea.udea.edu.co/lms/moodle/course/view.php?id=973§ion=5>.
- S.A.S. Aly, 2006. The resistance to compression index as a parameter to evaluate the efficacy of lubricants in pharmaceutical tableting. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, volume 16, pages 151-155. [https://doi.org/10.1016/S1773-2247\(06\)50023-1](https://doi.org/10.1016/S1773-2247(06)50023-1)
- Samayoa-Sandoval, Liliana, & Villafuerte-Robles, Leopoldo. (2013). Compactabilidad como un parámetro de funcionalidad del excipiente GalenIQ 720. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 44(3), 34-45. Recuperado en 01 de agosto de 2021, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952013000300005&lng=es&tlng=es.
- T.A. Miller, P. York, 1998. Pharmaceutical tablet lubrication, *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 41, Issues 1–2, 1988, Pages 1-19, [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(88\)90130-5](https://doi.org/10.1016/0378-5173(88)90130-5).
- Timuçin Uğurlu & Mekin Doğa Halaçoğlu (2014) Effects of some lubricants and evaluation of compression parameters on directly compressible powders, *Pharmaceutical Development and Technology*, 19:3, 347-354, DOI: [10.3109/10837450.2013.784443](https://doi.org/10.3109/10837450.2013.784443)
- U.I. Leinonen, H.U. Jalonen, P.A. Vihervaara, et al. (1992). Physical and Lubrication Properties of Magnesium Stearate, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Volume 81, pages 1194-1198. <https://doi.org/10.1002/jps.2600811214>
- Uzunović, A., & Vranić, E. (2007). Effect of magnesium stearate concentration on dissolution properties of ranitidine hydrochloride coated tablets. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 7(3), 279–283. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2007.3060>
- Villar A., Julieta. 2017. Factores que afectan a la comprensión de comprimidos. Facultado de farmacia., Universidad de Sevilla. <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/66472/Villar%20Alvez%2C%20Julieta.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Viscasillas Clerch Anna, 2008. Aportación al diseño de un nuevo excipiente tipo “coprocesed product” para compresión directa. https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/1616/AVC_TESIS.pdf

- Wang, J.; Wen, H.; Desai, D.(2010). Lubrication in tablet formulations. Eur. J. Pharm. Biopharm. (75, 1–15)

No. de páginas: 45

Lugar de realización: Laboratorio 106. Farmacia molecular y liberación controlada. EN MODALIDAD REMOTA

Prácticas realizadas en:

Proyecto genérico: Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos.

Contiene:

- Fotografías Ilustraciones
 Gráficas Mapas
 Tablas Diagramas
 Trípticos

Vo.Bo. Asesor:  _____

Fecha liberación texto completo: 21102021

NOTA: La versión digital de este reporte, solo podrá ser consultada en cualquier Unidad académica de la Universidad, incluyendo a Rectoría General



UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO
División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento de Sistemas Biológicos

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Revisión monográfica de lubricantes en formas farmacéuticas sólidas orales

Rivera Islas, Salma Natalia

2162029087

Asesores

Interno: Jorge Esteban Miranda Calderon

Externo: Oscar Miranda López

08 de Diciembre de 2021