



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

RECUBRIMIENTO DE NUCLEOS
CON LACAS DISPERSADAS
EN SOLVENTES ORGANICOS

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a

PATRICIA VAZQUEZ LIMON

1 9 8 2



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

<i>Introducción</i>	1
<i>Generalidades:</i>	
<i>Objetivos del Recubrimiento</i>	4
<i>Procedimientos para Recubrir</i>	5
<i>Núcleo y condiciones que debe reunir para ser recubierta</i>	6
<i>Clasificación del Recubrimiento</i>	8
<i>Equipo, Accesorios e Instalaciones</i>	10
<i>Métodos de Recubrimiento:</i>	
<i>Recubrimiento por el Método Clásico</i>	12
<i>Etapas del Proceso</i>	13
<i>Equipo</i>	13
<i>Variables del Proceso</i>	14
<i>Recubrimiento por Película</i>	16
<i>Materiales</i>	19
<i>Equipo</i>	27
<i>Aplicación de la Película</i>	30
<i>Métodos de Aplicación</i>	32
<i>Etapas del Proceso</i>	37
<i>Impermeabilización de Núcleos</i>	45
<i>Medidas de Seguridad para el Uso de Solventes Orgánicos</i>	49
<i>Parte Experimental:</i>	
<i>Plan de Trabajo</i>	51
<i>Tabletas Prueba</i>	59

<i>Recubrimiento</i>	63
<i>Resultados de las Formulaciones Probadas:</i>	
<i>Tabla I</i>	67
<i>Tabla II</i>	70
<i>Tabla III</i>	77
<i>Conclusiones</i>	78
<i>Bibliografía</i>	82

I N T R O D U C C I O N

I N T R O D U C C I O N

Con la exposición del siguiente trabajo, pretendo dar a conocer las técnicas de recubrimiento por película, este método - es poco usado, debido principalmente al alto costo inicial de - las instalaciones requeridas; este alto costo es sólo aparente, ya que el ahorro de tiempo en este proceso, comparado con el --grageo convencional o tradicional, lo hace ser más adecuado.

Ciertas desventajas básicas de la cubierta azucarada como el largo tiempo de proceso necesario en el recubrimiento, motivaron la investigación de otros tipos de cubiertas para table--tas, (Doerr, Serles y Deardorff)⁽¹⁾ han descrito un procedimiento para recubrir tabletas empleando polímeros celulósicos. En este método se ocluyen las tabletas con goma laca y se aplican después varias capas del polímero celulósico en soluciones alcohólicas y seguidamente se pulen con cera.

El proceso de recubrimiento por película ha sido desarro--llado recientemente, comparado con el recubrimiento de azúcar. El mayor número de recubrimientos por película se preparan por la acumulación de una película o películas, resultantes de polímeros, que al ser aplicadas, no representan más de un 2 o 4% --por peso de la tableta final recubierta.

El recubrimiento por película en el amplio campo de la In--dustria Farmacéutica, no tiene que ser restringido a tabletas --

solamente, sino también se puede pensar en otras formas como --
son: perlas, cápsulas, gránulos, microesferas y polvos.

Los Laboratorios Abbott en 1954 fueron los primeros en --
aprovechar comercialmente esta técnica, creando una línea com--
pleta de Filmtabs (marca registrada) para tabletas recubiertas
con una película. En este mismo año (1954) Spradling⁽²⁾ obtuvo
dos patentes asignadas a The Upjohn Company, de cubiertas de ti
po de película para las grageas.

Desde entonces la utilización de este tipo de recubrimien--
to crece rápido y es extensamente aceptado.

El método de recubrimiento por película puede ser conside--
rado como una combinación de ciencia y arte. Se han hecho nume--
rosos estudios considerables sobre esta materia, no sólo por la
Industria Farmacéutica, sino por otras industrias interesadas --
en realizar recubrimientos.

El recubrimiento de tabletas por película ha aumentado, ga--
nando aceptación en la Industria Farmacéutica; un número gran--
de de productos recubiertos de esta manera, han llegado al mer--
cado. Numerosos reportes describen nuevas y útiles composicio--
nes de recubrimiento de película, apareciendo en la literatura
científica y en patentes.

Las ventajas de esta técnica de recubrimiento incluyen (en
tre otras): rapidez y comodidad de operación, aunque la instala--
ción al inicio de las operaciones, resulta alta en su costo, al

pasar el tiempo, resulta rentable comparándolo con otros sistemas, por las cualidades que iremos mencionando en el presente trabajo.

GENERALIDADES

GENERALIDADES

El recubrimiento de tabletas es una operación unitaria en la que una capa del espesor señalado de una composición apropiada se coloca sobre la superficie de una tableta.

Este recubrimiento se emplea por varias razones:

- a).- Para mejorar la apariencia de la tableta, evitando así, posibles rechazos por parte del paciente.
- b).- Para enmascarar olores y sabores desagradables.
- c).- Para proteger los ingredientes frente al medio ambiente -- (humedad, luz, aire).
- d).- Para facilitar la administración del fármaco, ya que una superficie suave y deslizante permite que pase con facilidad por las gargantas rebeldes.
- e).- Para regular el sitio de acción del fármaco.
- f).- Evitar incompatibilidad cuando dos o más principios activos son incompatibles en la misma forma dosificada, es decir, sirve para separar dos ingredientes incompatibles ubicando uno en la tableta y otro en el recubrimiento.
- g).- Prevenir la formación de polvos y facilitar así las operaciones de empaquetado.
- h).- Facilitar la identificación del producto (uso de películas coloreadas en caso de un mismo producto en varias dosificaciones, logotipos, impresos durante el troquelado, etc.) -

Procedimientos para Recubrir:

Los procedimientos utilizados para cubrir son diversos, y cada técnico, cada industria, aplica los sistemas que su experiencia, capacitación y posibilidades señalan como los más adecuados. Los principales son:

- Método clásico, con azúcar. Después del barnizado, soluciones de jarabe con cargas y materiales diversos, cubren redondean y colorean el comprimido. El pulido final es con cera.
- Recubrimiento por película. Método rápido en que polímeros seleccionados, disueltos en solventes adecuados y elegidos entre los de gran poder de adherencia, producen en pocas manos o capas una fina película que, al redondear los perfiles y bordes del comprimido los cubren totalmente y los hacen deslizables. Algunas formulaciones hacen superfluo el lustrado.
- Recubrimiento por compresión. Diferente a los anteriores trabaja siempre en seco y usa sólo la tecnología de los comprimidos, incluyendo las prensas para que quede al final un comprimido como núcleo dentro de otro mayor.
- Recubrimiento electroestático. Poco difundido y sin resolver aún sus problemas más básicos, se fundamenta en los mismos principios que la pintura en seco o por electrodeposición.

Los dos primeros son los que más se utilizan. Tienen variantes que, por la relevancia que han adquirido, se conocen con denominación propia:

- Recubrimiento en lecho fluidizado. Cualquiera de los dos primeros procedimientos puede llevarse a cabo en equipos tipo Wurster, como para el caso de la granulación.
- Recubrimiento automático. Los dos métodos de impregnación con líquidos y secado, pueden automatizarse, eliminando - el factor humano y normalizando las condiciones de trabajo, con el resultado de una mayor uniformidad en las capas y una mejor presentación.

Comprimido - Núcleo.

No sirve cualquier comprimido para la operación de cobertura. Las características geométricas, como forma u tamaño, y físicas, como densidad, superficie y resistencia mecánica, son de importancia, y fijan además, el procedimiento a seguir.

Condiciones que debe reunir el comprimido a revestir:

- Biconvexo, lo que favorece que los núcleos rueden con facilidad como cuerpos independientes; con el máximo diámetro que permita el peso, para que el borde esté reducido al mínimo, ya que ésto facilitará su fácil y rápido recubrimiento; cuando se trata de tabletas con bordes más gruesos y curvatura más grande, se requieren cantidades mayores de recubrimiento, para lograr los bordes redondeados que exige el mercado por razones de estética.
- Dureza, (por lo menos más de 3 Kg.) aunque no de mayor tiempo de desintegración. Esto compete a una formulación del comprimido ideada especialmente, con cantidades adicionales de desintegrante.

Deberán ser lo suficientemente duras para resistir el ri
gor del proceso de recubrimiento y a minimizar la tenden
cia del disolvente usado en el proceso a ser absorbido -
por el núcleo.

- Libre de polvo, y lecho sin trozos, astillas o láminas.
- Seco, toda pieza a recubrir, sea comprimido, cápsula, --
píldora, gránulo, cristal, etc., deberá estar seca, ya -
que el mayor enemigo de la firmeza y duración de las cu-
biertas es la humedad interna.

Conviene aclarar que el método de película fina permite --
por su sistema de aplicación y teniendo en la formulación un --
adherente, recubrir cualquier superficie no importando su grue-
so o la forma del núcleo, aunque lo ideal en cualquier proceso
es ajustarse a las especificaciones mencionadas anteriormente.

Clasificación del Recubrimiento:

El recubrimiento puede ser clasificado generalmente como entérico y no entérico, dependiendo de la solubilidad del material en jugo gastrointestinal. Según el material usado pueden ser:

No entérico. - En el que se usa sustancias solubles a pH ácido, asegurando un mínimo efecto de recubrimiento; como por ejemplo: metil celulosa, hidroxietil celulosa, dihidroxipropilmetil celulosa, polivinilpirrolidona (PVP) y ciertos derivados acrílicos y polietilenglicoles de alto peso molecular.

Entérico. - Es el que resiste la acción de fluidos estomacales y se desintegra y disuelve a nivel de intestino a un pH aproximado a 8. Las cubiertas producidas por este método son solubles a un pH alto, lo que asegura la protección del núcleo contra los ácidos estomacales. El material más usado para este fin es el acetofalato de celulosa (APC) que se disuelve primordialmente en el intestino grueso, o bien la hidroxipropilmetil celulosa ftalato, que por su menor pH permite ser usado para sustancias que tengan que ser absorbidas en el intestino delgado; o bien, resinas acrílicas como las de tipo "Kudragit" que sean solubles a pH alto.

Razones para el recubrimiento entérico:

- a).- Prever la digestión gástrica o descomposición del fármaco.*
- b).- Proteger al estómago de posibles irritaciones.*
- c).- Prevenir disolución del fármaco antes de llegar al intestino.*
- d).- Prever náuseas y vómitos causados por el fármaco.*
- e).- Prevenir obstáculos de digestión gástrica por el fármaco (tales como medicamentos alcalinos).*
- f).- Dar acción retardada del fármaco (barbitúricos).*
- g).- Liberar la medicación en el tracto gastrointestinal para obtener absorción en duodeno y yeyuno.*

Equipos, Accesorios e Instalaciones.

De los diversos equipos necesarios para proceder al recubrimiento, en los métodos clásico por azúcar y por película (y que utilizan soluciones) el más importante es la paila conocida también como copón, bombo, turbina, etc. Se trata de un recipiente en forma de elipsoide de revolución (geóide), capaz de girar sobre su eje y en el que se colocan los comprimidos a recubrir. Al girar, por fuerza centrífuga y por fricción, el lote adopta una posición de talud, y al rodar, los comprimidos ascienden en el sentido del giro, hasta cierta altura para luego caer (por gravedad) en cascada. Sobre esa masa móvil se vierten las soluciones cubrientes, se remueve la masa para una distribución uniforme y luego se procede al secado o evaporación del líquido vehículo, por medios térmicos (inyección de aire caliente).

Las pailas se construyen de metal, en general acero inoxidable; las hay de cobre, preferido por algunos, dado que el material debe ser buen conductor del calor. Como los metales pueden perjudicar los núcleos e incluso mancharlos, se aísla siempre la pared, con soluciones de laca o plástico, dos o tres aplicaciones, secándose luego cuidadosamente por inyección de aire caliente y rotación.

Su forma es variable, las hay como peras, manzanas, cebollas, esféricas, poligonales, etc.

Las pailas están inclinadas sobre su eje en un ángulo que será regulable a voluntad, así como también lo debe ser la velocidad de rotación. Cada tipo de comprimido y cada volumen -

del lote requieran condiciones diferentes, y aún dentro de un lote en las distintas etapas las velocidades óptimas son diferentes.

La fuente de aire (frío y caliente) así como las instalaciones para la eliminación del aire húmedo de dentro de las pallas son equipos accesorios principales en la operación. En general pueden ser colocados en ductos metálicos articulados sobre la boca de la palla. Se vigilará la instalación del aire, el cual se filtrará previo a su ingreso a la palla. El aire sin filtrar motea la superficie terminada con puntos negros.

Entre etapas los comprimidos terminan de secarse en estufa.

Instalaciones complementarias son: área de cocimiento de soluciones, jarabes y suspensiones; instalaciones para filtración y molino coloidal para dispersiones, todas ellas separadas de la sala de pallas. La sala de lustrado estará igualmente aparte, ya que el trabajo de ella se empaña con mínimas cantidades de polvo. La zona de estufas tendrá los ductos de captación y salida fuera y lejos del lugar de recubrimiento y sus accesos.

Grageo Tradicional.

El grageo tradicional con azúcar es uno de los procesos más antiguos conocidos en el campo de la farmacia.

En el proceso de recubrir núcleos y tabletas posiblemente fué el azúcar uno de los primeros materiales empleados, tanto por la buena apariencia que se obtiene al darle pulimento, como la facilidad de colorear esa cubierta; se empezaron a utilizar como materiales recubridores, la gelatina y el azúcar debido a su facilidad de consecución y a su bien demostrada baja toxicidad mediante el uso doméstico; se usó entre otros materiales el tolú, pero se prefirió siempre el uso del azúcar.

El recubrimiento no se limitó sólo a buscar un mejor aspecto estético, sino a aumentar la adhesión de las partículas, a redondear bien el núcleo, a dar la protección gástrica, por lo cual se emplearon otros materiales, considerando también la influencia que tienen los aditivos sobre la actividad farmacológica y la estabilidad, en especial cuando los principios activos son parte de la composición de la tableta.

Los detalles del método al azúcar y similares, los han descrito en forma minuciosa Clarkson⁽³⁾ y Rowell⁽⁴⁾, habiendo además infinidad de variantes.

Pasos a seguir en el proceso de recubrimiento con azúcar:

- 1).- *Sello: imparte un grado suficiente de impermeabilidad con lo que se evita la penetración de la humedad en el recubrimiento subsecuente con jarabes acuosos y ofrece una base firme y continúa (no porosa), además de ser un elemento importante del control del tiempo de desintegración.*
- 2).- *Engrosamiento: da forma y redondea los bordes de las tabletas.*
- 3).- *Alisamiento: corrige las deficiencias de la etapa del engrosamiento y deja la superficie dura y lisa para la coloración.*
- 4).- *Coloración: recomendable para identificar el producto e impartir una presentación elegante.*
- 5).- *Pulido: imparte lustre atractivo y evita que el producto se vea opaco, y que las grageas tiendan a pegarse entre sí, manchando los materiales de envoltura y produzcan polvo.*

Equipo:

Cada bombo de recubrimiento debe estar provisto de un sistema de aire frío y caliente y un sistema extractor o de escape para remover la humedad y el fino polvo generado durante el proceso.

Otro equipo necesario es un tanque con chaqueta de vapor para la preparación de los líquidos usados.

VARIABLES DEL PROCESO.

Este método de recubrimiento sigue siendo considerado como un arte debido a la multitud de variables que comprende el proceso.

La operación será efectuada controlando la temperatura, humedad y polvos, el núcleo, la paila (ángulo de inclinación y velocidad, presencia de costillas de remoción o baffles), los materiales de recubrimiento y su manera de aplicarse y secarse son variables importantes que se deben controlar.

Chilson⁽⁵⁾ menciona algunas cosas interesantes: un operario que utilizaba temperaturas y humedades variantes que proveían de hornos de secamiento, y que aún así, producía excelentes tabletas, sin embargo, su vida se complicó, cuando tuvo que trabajar en condiciones controladas de temperatura y humedad. Otro operario solía mezclar aire frío con caliente y "a ojo de buen cubero" establecía que humedad y que temperatura eran las adecuadas para su trabajo. No hace mucho tiempo, un operario que siempre había producido un excelente trabajo empezó a tener serias complicaciones cuando se modificó la inclinación de la paila, ya no pudo determinar los períodos de secamiento ya que la paleta de madera que había venido usando para remover la mezcla de las tabletas no le producía la misma sensación de resistencia de una colada a otra.

En fin, la realización del procedimiento clásico o tradicional con azúcar es fatigosa; en general, una operación bien conducida dura entre tres y cuatro días. Por medio de la automatización es posible reducir dicho lapso de manera sensible,

pero aún así, las exigencias del mercado actual, han conducido a la búsqueda de soluciones más expeditas para la cobertura de los comprimidos.

Recubrimiento por Película.

Ciertas desventajas básicas de la cubierta azucarada, -- siendo la de mayor significación el muy largo tiempo, necesario en el recubrimiento, motivaron la investigación de otros tipos de cubiertas para tabletas. Doerr, Serles y Deardorff⁽⁶⁾ han descrito un procedimiento para recubrir tabletas empleando grandes polímeros celulósicos, este proceso fué patentado en E.E.U.U. en 1957.

En 1954 los Laboratorios Abbot⁽⁷⁾ crearon una línea completa de Filmtabs (marca registrada) para tabletas recubiertas con una película. Así mismo, en este año Spradling⁽²⁾ obtuvo dos patentes asignadas a The Upjohn Company, de cubiertas de tipo de película para las grageas.

Desde entonces al presente, son numerosísimas las publicaciones que se ocupan de estos argumentos.

El recubrimiento por película es un método eficiente y económico; ha sido estudiado no solo por la Industria Farmacéutica, sino por las industrias interesadas en realizar recubrimientos como por ejemplo el recubrir algunos comestibles -- prolongando así la vida de éstos.

La impermeabilización de los comprimidos por medio de una película fina puede ser considerada en esta categoría, ya que el término de recubrimiento por película se ha utilizado también para denominar al barnizado de centros. Sin embargo, -- el método de recubrimiento por película, no ha podido imponer

se, pese a las ventajas que ofrece, entre otras, la posibilidad de producir más en la misma unidad de tiempo con las mismas máquinas.

Este método tiene las siguientes ventajas:

- 1) Menor número de etapas.
- 2) Disminución del tiempo de recubrimiento.
- 3) Ahorro considerable en mano de obra y materiales de recubrimiento, con la consiguiente reducción de costos.
- 4) Escaso aumento en el peso del comprimido, por lo tanto hay reducción en los costos de envase.
- 5) Consiguiente reducción del peso y volumen de los lotes.
- 6) Ausencia de agua en toda la operación.
- 7) Protege contra el aire, la luz y la humedad.
- 8) Enmascara eficazmente el sabor y el mal olor.
- 9) Durabilidad y resistencia a romperse y a agrietarse.
- 10) Gran versatilidad ya que la película puede ser transparente u opaca, gastroresistente o no, incolora o coloreada.
- 11) Posibilidad (en las transparentes) de apreciar las marcas del núcleo.
- 12) Permite identificación monograbada del producto. Las grageas resultantes conservan su forma original, esto es, conservan las ranuras y emblemas que se hallaban en la tableta comprimida.

- 13) Escaso aumento del tiempo de desintegración del núcleo.
- 14) Posibilidad de modificar a voluntad el perfil de disolución (películas insolubles, permeables, solubles, gastrorresistentes, etc.)
- 15) Posibilidad de automatización.

Desventajas:

- 1) La toxicidad de los solventes usados y la inflamabilidad de algunos de ellos que nos conducen a tomar precauciones especiales.
- 2) La superficie que deben poseer los núcleos, debe ser lisa y uniforme, ya que dado el espesor pequeño de la película todos los defectos del núcleo se transmiten al exterior, pudiendo quedar una película dispareja.
- 3) Inversión en un equipo más caro, lo cual se justificaría en este caso contra tiempo de máquina-hombre y costo de materias primas a usar.

Materiales para película de Revestimiento.

Las soluciones empleadas en este tipo de recubrimiento -
llevan:

Filmógeno (formador de la película)
Carga (fijadora de color y formadora de cuerpo)
Color (laca aluminica)
Plastificante (imparte flexibilidad a la película)
Corrector eventual de sabor-olor
Agentes Surfactantes o Superficiales
Disolvente

Filmógeno.

Se han estudiado diferentes técnicas para aplicar películas de revestimiento usando diferentes materiales: ceras, lacas, derivados de celulosa; en los últimos 25 años ha habido un marcado avance en el desarrollo de las resinas.

Las características de los polímeros utilizados dependen de la estructura y el tamaño de las macromoléculas.

El material que formará la película debe tener ciertas características:

- 1) Suficiente solubilidad en solventes adecuados para poderlos aplicar en el recubrimiento.
- 2) Soluble entre los límites de pH del conducto digestivo y en ocasiones será preferible que sólo sea soluble en condiciones específicas de pH.
- 3) Que sea capaz de producir película continua de espesor uniforme y estéticamente agradable.

- 4) Carecer de sabor, olor y color, o tenerlo aceptable.
- 5) Ser capaz de aceptar pigmentos y otras cubiertas adicionales
- 6) Ser inerte. No tóxico
- 7) Resistente a las cuarteaduras, a la humedad, a la luz y a los cambios de temperatura.
- 8) De fácil adquisición y bajo costo.

Los agentes formadores de película que se han usado son generalmente polímeros e incluyen:

- 1) Polímeros de vinil: semejantes a la Polivinilpirrolidona, acetato polivinílico y derivados carboxivinílicos.
- 2) Celulosas: semejantes a la metilcelulosa y etilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa y acetofalato de celulosa
- 3) Acrilatos y Metacrilatos.
- 4) Copolímeros: semejantes al ácido vinil-maleico y del tipo del ácido estiren-maleico.
- 5) Gomas naturales y resinas: semejantes a la zeína, gelatina shellac y goma acacia.

Los materiales formadores de película se pueden clasificar según su solubilidad en el tracto gastrointestinal en:

Material no entérico:

Entre los polímeros usados para recubrimiento no entérico podemos citar:

- a).- Hidroxipropilmetilcelulosa
- b).- Hidroxiethylmetilcelulosa
- c).- Etilcelulosa
- d).- Hidroxipropilcelulosa
- e).- Polivinilpirrolidona
- f).- Carboximetilcelulosa sódica
- g).- Polietilenglicoles (serie de bajo o medio peso molecular)
- h).- Polietilenglicoles (serie de alto peso molecular)

Material entérico:

- a).- Acetofalato de celulosa
- b).- Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa
- c).- Acetofalato de polivinilo
- d).- Polímeros de ácido metacrílico (Eudragit ^{MR} solubles a pH altos)

Muchos investigadores consideran que el material ideal para cubierta entérica debe ser:

- 1).- Impermeable a la secreción gástrica
- 2).- Susceptible a la secreción del jugo intestinal
- 3).- No reactivo
- 4).- Estable durante su almacenaje
- 5).- No tóxico, inerte

- 6).- Producir cubierta continua o película uniforme.
- 7).- Económico
- 8).- Fácil de aplicar por un procedimiento sencillo y reproducible
- 9).- De fácil adquisición.

Material Insoluble:

- a).- Etilcelulosa
- b).- Acetato de polivinilo
- c).- Varios acrilatos

Producen recubrimientos insolubles usados para controlar la liberación del fármaco del núcleo, generalmente por un efecto de difusión de membrana.

Una ventaja interesante de la combinación de plastificantes sería el uso de dos capas de diferentes materiales cada una, lo que se ha probado que puede dar la misma protección contra la humedad que una capa única de mayor grosor total.

En estos tipos de recubrimiento pueden ser usados aditivos que modifiquen las propiedades del blindaje, como lo son los desintegrantes o materiales solubles, que permiten producir películas con plastificantes solubles en el estómago.

También pueden usarse pigmentos coloreados y opacantes como el Dióxido de Titanio para mejorar la apariencia.

Carga:

En la carga se encuentran el dióxido de titanio o el talco que balancean el color y lo fijan, además de dar cuerpo a la suspensión recubridora.

Color:

Las tabletas comprimidas, en muchos casos, son recubiertas directamente con soluciones formadoras de la película. Si la tableta es coloreada, puede ser recubierta con solución de película clara como sello.

Los colorantes se agregan a la solución cuando se desea un producto coloreado.

Colorantes: incluyen pigmentos y lacas certificadas y/o adsorbidas en materiales semejantes al hidróxido de aluminio - $Al(OH)_3$

Los pigmentos o adsorbatos (lacas aluminicas) pueden funcionar como opacantes, o pueden ser reemplazados por agentes como el dióxido de titanio o talco.

Plastificante:

Se necesita usualmente un agente plasticida, para impartir flexibilidad a la película; agentes semejantes pueden incluirse en los tipos de grageo convencionales, semejantes al dietilftalato en concentraciones relativamente bajas o materiales -- plasticos como los polietilenglicoles de alto peso molecular -- en altas concentraciones.

Agentes Superficiales o Surfactantes:

Algunas veces se agregan agentes con actividad superficial o surfactantes para mejorar la dispersabilidad de los colorantes y opacantes insolubles en la solución del polímero.

Disolventes:

Su función es facilitar la formación de la película uniforme.

Los solventes usados para los polímeros son frecuentemente no acuosos y las mezclas de solventes orgánicos son usados preferentemente.

Es difícil obtener soluciones saturadas del polímero, cada adición del polímero hace que la solución se vuelva más viscosa y que dificulte excesivamente la disolución del polímero.

Al evaporarse el disolvente aumenta a tal grado la viscosidad de la película resultante que se considera como una solución muy concentrada polímero en disolvente.

Los polímeros son grandes cadenas entrelazadas entre sí por diferentes fuerzas de unión, al entrar en contacto con el disolvente se efectúa una solvatación que provoca un hinchamiento del polímero, y se efectúa una combinación polímero-disolvente.

Puede ocurrir que la atracción polímero-disolvente sea mayor que la atracción disolvente-disolvente y polímero-polímero y es cuando ocurre la disolución.

Generalmente no es adecuado para el recubrimiento, cuando

se produce un hinchamiento al agregar el disolvente, pero esta situación se puede resolver adicionando un disolvente polar.

Se debe considerar muy cuidadosamente el efecto de la velocidad de evaporación del disolvente y el grado de secado de la cubierta, ya que existe un tiempo mínimo en el cual se obtiene uniformidad en el recubrimiento. Cuando es difícil obtener una película uniforme se puede aplicar una solución diluida que aumente el tiempo de recubrimiento y que provoca una mayor uniformidad de distribución sobre la superficie de la tableta.

Los disolventes que deben usarse para refinar el acabado de la cubierta, se escogen con el mismo cuidado que los disolventes usados en el recubrimiento. Se debe cuidar la velocidad del secado para obtener un acabado elegante, si el secado es muy rápido, el acabado queda tosco, y si es muy lento se origina una excesiva solvatación de la cubierta.

El grado de solvatación del polímero influye en la viscosidad de la solución, si la concentración empleada es muy alta se obtiene rápidamente una película gruesa y muchas veces la concentración posible a usarse, se ve limitada por la viscosidad de la solución, ya que ésta debe ser suficientemente fluida para hacer posible que se extienda y produzca una cubierta uniforme.

Cuando el material de recubrimiento se pone por aspersión de soluciones muy viscosas, se reduce la atención que se debe dar a los bombos y se facilita la automatización del proceso.

El tipo de disolvente usado puede influir en el modo en que se forma una película y también modifica la forma de orientación de la cadena de los polímeros y la permeabilidad de la película, y ya seca puede variar de acuerdo al disolvente empleado y las condiciones en las que se hizo el recubrimiento.

El costo, la solubilidad del polímero, seguridad, presión de vapor, toxicidad e inflamabilidad son criterios importantes en la selección del solvente.

Las formulaciones de recubrimiento de película usadas para productos comerciales no son generalmente aprovechables, -- las patentes en la literatura nos describen ejemplos que son -- ilustrativos. Una patente británica describe la mezcla de película de recubrimiento de metilcelulosa, polietilenglicol -- 1000 y un amarillo seco en mezcla de metanol-cloroformo. Una patente de Holanda especifica una suspensión de recubrimiento de hidroxipropilmetil celulosa, dietilftalato, dióxido de tita nio y tartrazina en etanol-cloroformo.

Propiedades Físicas de una Solución o Suspensión de Recubrimiento

Las propiedades de una solución o suspensión de recubrimiento, son importantes para determinar la calidad de la película de recubrimiento incluyendo:

- 1) La habilidad para humedecer y rociar sobre la superficie de la tableta.
- 2) La estabilidad de la dispersión colorante o la solución.

- 3) La compatibilidad del polímero y el plasticida.
- 4) La presión de vapor de la mezcla en cuanto a la influencia de la vía en la cual la película es formada.

Muchas de estas propiedades físicas se pueden usar como prueba, sin tener que recurrir a propiedades físicas complejas, por ejemplo: una gota de la formulación de recubrimiento no puede ser fácilmente dispersada o rociada en la superficie de la tableta para recubrirla, es probable que no quede lisa, uniforme, obteniendo un recubrimiento firmemente adherido e irregular.

Similarmente, una suspensión, la cual contiene, o forma grandes aglomerados de partículas, antes o durante la eliminación del solvente, no provee una uniformidad de color al producto.

Un plastificante que separe, o una mezcla de solventes que evaporan rápidamente, no es probable que se obtenga con esto una película continua ni flexible del tipo deseado.

Equipo:

El equipo usado para este tipo de recubrimiento es semejante al del recubrimiento con azúcar; aunque en este caso, una buena alimentación del aire al recipiente del bombo es indispensable para la buena evaporación de los solventes; dependiendo de la técnica de recubrimiento usada, debe de mantenerse estrictamente regulada, así como un énfasis especial en los equi

pos de dispersión y atomizado y la mecanización de los recipientes es fundamental, lo que permite un gran control durante todo el proceso.

El tanque que contiene la solución o suspensión de recubrimiento debe tener agitación para evitar la sedimentación de las sustancias en el fondo, y para evitar la formación de nata que estropearía el funcionamiento de la pistola rociadora, por tapado.

Los sistemas de rociado pueden ser:

Neumático. - Con el que se producen diferentes tipos de rociado por medio de boquillas que introducen chorros de aire dentro de una corriente líquida; la turbulencia creada, ya sea dentro de la boquilla o en el espacio que rodea su punta, produce el rociado deseado; estas boquillas operan a presiones de 10 a 100 libras por pulgada cuadrada.

Hidráulico. - Forza líquidos a través de boquillas especialmente diseñadas a muy altas presiones cuyo rango es de 250 a 3000 libras por pulgada cuadrada; como en este caso la solución rociadora no entra en contacto con el aire, se minimiza el procesamiento del material recubridor, produciendo además patrones de rociado más fáciles de controlar, por no estar alterados por chorros de aire; otra ventaja más, sería la de una distribución más uniforme del material, por ser las gotas de solución más pequeñas y uniformes.

Los bombos utilizados son de tamaño y carga especial, dependiendo del lote y la cantidad que vayamos a fabricar. Algu

nos bombos están provistos de baffles para provocar la rotación de los núcleos.

La porción dispersada y el tiempo de secado durante el proceso, se determinan experimentalmente.

El uso del equipo se puede programar a base de fotoceldas. Así como programar un diseño y operación automatizada del proceso de recubrimiento por medio de programadores electrónicos.

Aplicación de la Película.

A continuación se describen las posibilidades de aplicación de películas, dándose menor importancia a las sustancias susceptibles de empleo.

Primeramente quisiera trazar una clara línea de separación entre el recubrimiento por película y las capas de barniz. Las capas de barniz se aplican para permitir o impedir la disgregación de un núcleo en ciertas zonas (estómago, intestino), o sea para influenciar el momento de disgregación. Por el contrario, el recubrimiento con películas es un recubrimiento que se aplica con el fin de sustituir la capa de grageado.

Los métodos de aplicación pueden dividirse en:

- Aplicación en pallas de grageado.
- Aplicación en colchón de aire o en capa volante.

La operación en pallas de grageado puede subdividirse en diferentes procedimientos:

- Con el cucharón, pudiendo aplicarse sólo por porciones.
- Con un embudo, pudiendo realizarse en continuo.
- Con automatizadores por compresión de sustancia para operación intermitente o casi en continuo y automática.
- Con automatizadores por aire comprimido, para operación intermitente o casi en continuo y automática.
- Con el plato de centrifugación descrito por Anderson y Sark⁽⁸⁾
- Con el dispositivo de tubo inmerso, para operación en continuo y automática.

Para la operación por el procedimiento de colchón de aire únicamente pueden utilizarse en realidad los sistemas de compresión de sustancia y de aire comprimido.

Las razones para el origen del sistema de recubrimiento por película ya se han descrito anteriormente. Solamente habrá que tener cuidado de que la película no se convierta en un barnizado resistente a los jugos gástricos.

Incorporando plastificantes, colorantes y aromas, y utilizando diferentes agentes disolventes puede obtenerse una gran variedad de soluciones de recubrimiento por película, ya que permiten modificaciones adicionales. Los aromas pueden emplearse en casi cada película, pero no todas las películas permiten la liberación del aroma. De preferencia se emplean esencias de vainilla o de menta, ya que éstas no exigen la presencia de azúcar, sustancia ésta que intensifica el aroma, permitiendo su liberación.

Como colorantes se emplean las lacas, gracias a su mejor poder de recubrimiento y por poder mezclarse con mayor facilidad. Las lacas sin embargo, deberán dispersarse muy bien por ser muy finas las capas de película. Por ello habrá que emplear sólo colorantes que permitan moltenda muy fina. Tales materiales se mezclan primeramente con una parte de la solución, haciendo que pasen a continuación por un molino coloidal, tras lo cual se efectuará la mezcla con el resto de la solución. Particularmente habrá que poner cuidado en que se añada suficiente cantidad de pigmentos blancos, pues de esta forma se intensifica el poder de recubrimiento de los pigmentos en color.

Los plastificantes deberán disolverse siempre previamente con los agentes disolventes, pues en caso contrario pueden originarse estrías en algunos tipos de barniz o resultar soluciones turbias.

A continuación se describen brevemente los diferentes métodos operativos, tal como tienen lugar en la paila de grageado.

Todas las pruebas que se realizan en una paila pequeña, - darán mejores resultados que los que se obtendrán más tarde en una paila grande de grageado.

Esto es particularmente cuando las cantidades aplicadas - han de multiplicarse simplemente para pailas grandes. Stock - ha podido seguir este fenómeno exactamente en el curso de casi dos años en diferentes pailas grandes de ensayos con películas de recubrimiento, habiendo llegado a la convicción de que en la paila de ensayo:

- a).- Es diferente la función centros, pared de paila, y
- b).- Generalmente se trabaja con guantes donde se adhiere una cantidad de material recubridor, difícil de calcular.

En las pequeñas pailas de laboratorio es muy difícil realizar ensayos de pulverización por el tiempo que exige la regulación exacta de la aplicación del pulverizado. La duración - de pulverizado es de sólo unas décimas de segundo. A las pruebas realizadas en pailas pequeñas no deberá concedérseles por ello más importancia de la debida, siendo sólo aconsejables en la fase de primeros tanteos. Aún relativizando el cálculo de - los resultados se comprobará más tarde que el proceso es comple

tamente diferente en una paila grande.

Aplicación por Cucharón:

La aplicación por cucharón es relativamente imprecisa y no ofrece ninguna economía de tiempo. Como quiera que un recu
brimiento por película, cuando está bien aplicado, casi no pre
cisa tiempo de distribución, sin exigir tiempo de lubricado e
imponiendo un tiempo mínimo de secado, podrá aplicarse una pe
lícula después de la otra. Por ello un solo operario podrá --
asistir como máximo dos pailas de grageado. Por lo demás será
también difícil obtener una superficie lisa al aplicarse la so
lución por porciones.

Aplicación por Embudo:

La aplicación de solución por medio de embudo presenta --
otro problema. La solución es cierto que puede penetrar en --
continuo en la paila de grageado, pero en tal caso habrá de --
tener cuidado de que no sedimente en el embudo, peligro que se
corre particularmente cuando se trata de películas coloridas.
Al operarse por cucharón es posible remover la solución antes
de aplicarse la película. Por el procedimiento de embudo esto
será sólo posible si se emplea una removedora. Por lo demás --
será conveniente aplicarle al embudo una tapa hermética para --
evitar evaporaciones prematuras del disolvente que conducirían
a una concentración prematura del barniz.

A fin de que la solución se distribuya convenientemente,
el embudo deberá disponerse de forma tal sobre la paila de gra
geado que enfoque sobre el punto por el que deberán pasar nece

sariamente las grageas en movimiento. Existe la posibilidad de influenciar el paso de las grageas, incorporando en la pala chapas de guía o brazos desmontables. (baffles).

Sistema de Pulverizado por Aire Comprimido.

El sistema de pulverizado por aire comprimido se utiliza por lo general cuando las tabletas han de ser barnizadas o provistas de una película. Habrá que tratar de alcanzar con el chorro de pulverizado la mayor superficie posible, sin que por ello naden las tabletas. La distancia de la pistola de pulverizado deberá ser tal que la solución alcance todavía las tabletas y considerando particularmente el dispositivo succión. Los orificios de tobera serán entre 0.3 y 2.0 mm. La presión es por lo general de 0.5 - 0.6 atm. Por lo demás hay toberas con orificios en diferentes ángulos, por lo que es posible pulverizar una gran superficie.

Tan pronto como la solución salga de la pistola de pulverizado en forma de nieve o hilos finos habrá que controlar la temperatura, ya que debido al disolvente y al aire de pulverización se origina un enfriamiento de vaporización más o menos intenso, condensándose así la solución a la salida de la tobera.

Método por Pistola.

Por el procedimiento de pistola de pulverizado puede operarse en continuo, al igual que en el caso de tobera de pulverización por compresión de la sustancia, donde sin embargo no

se dispone de aire transportador, y donde el chorro de pulverizado puede regularse más exactamente.

Método de Plato de Centrifugación.

La distribución de la solución con plato de centrifugado se realiza mediante una caja con lado abierto hacia la paila de grageado, y en la que gira a gran velocidad un plato sobre el que cae la solución, que, así se centrifuga sobre las tabletas a través del lado abierto de la caja. La solución que corre por los lados limitantes, vuelve a pasar al plato por bombeado de recuperación.

Método por Tubo de Inmersión.

Como último método de recubrimiento por película en la paila de grageado se cita el procedimiento de recubrimiento por tubo de inmersión de un fabricante europeo y que representa el estado más moderno de la técnica de grageado por película. Este procedimiento reúne en casi todas las características de grageado en paila y por procedimiento de colchón de aire. Con este nuevo procedimiento es posible aplicar tanto las soluciones de recubrimiento conocidas como suspensiones de recubrimiento o suspensiones acuosas. La particularidad de este procedimiento es que el aire seco no se aplica sobre la superficie de las grageas que se encuentran en movimiento en la paila, sino que pasa a través de un tubo inmerso casi hasta el fondo de la paila para soplar así sobre las grageas. El aire seco forma un colchón de aire en las grageas, sobre el que

se pulveriza. Por este procedimiento no se forman nieblas de pulverizado y la pared de la paila permanece limpia. El aire seco habrá de escapar a través de las grageas. Estas forman por lo demás una especie de tamiz o capa de filtro para la -- suspensión recubridora. El aire seco que se inyecta podrá reducirse sustancialmente frente a la cantidad de otros procedimientos.

Pese a esto se asegura por este procedimiento un secado - rápido que permite la pulverización en continuo.

El tubo inmerso en la carga de tabletas de la paila sopla $500 \text{ m}^3/\text{h}$ de aire seco. En la salida del tubo se encuentra una tobera de dos pasos, que puede cambiarse.

Descripción General del Proceso.

El proceso de recubrimiento por película consta de tres - pasos:

- 1) Aplicación de la capa de sellado.*
- 2) Aplicación del color.*
- 3) Pulido.*

Se utiliza un bombo de tamaño adecuado, la porción dispersada y el tiempo de secado se determinarán experimentalmente.

Las tabletas al ser cargadas en el bombo, deben estar libres de polvo, éste puede formarse al poner la capa de sellado si las tabletas son blandas o al rodar las tabletas en el bombo. Siempre tenderá a formarse un poco de polvo, pero esto se evita usando el extractor.

Se colocan las tabletas dentro del bombo perfectamente -- limpio y provisto si es necesario con deflectores de hule (baffles). La introducción de las tabletas deberá ser muy cuidadosa para no maltratarlas.

Debe registrarse el peso promedio de los núcleos; y tomar y registrar la temperatura del bombo y ajustarla a 40°- 50° C. Se debe tener en cuenta también la friabilidad de las tabletas.

Revisar si la dureza de los núcleos es suficiente, dejándolos caer a una altura aproximada de 2 m., una alta friabilidad y baja dureza pueden impedir la operación de recubrimiento. Es recomendable una dureza mínima de 3 Kg para el grageo.

Observar si la tableta es porosa, en cuyo caso no brillará. Si los núcleos tienen un exceso de polvo, indicaría que hay muchos núcleos rotos, debiendo ser eliminados.

La posición del bombo debe ser 45° , es la posición más adecuada para cualquier etapa del grageo, ya que elimina la posibilidad de que por el rodamiento, los núcleos tiendan a salirse.

Se determina la velocidad en r.p.m. que debe tener el bombo. Se recomienda tener de 24 a 29 r.p.m. en un bombo grande, en un bombo pequeño para ensayos se recomiendan de 35 a 40 r.p.m. Si la rotación es lenta puede haber aglomeración y las capas quedarán disparejas. Esta velocidad también se regula dependiendo del volumen y capacidad del bombo.

En el caso del grageo o recubrimiento por película no se debe tener una capa formada por la solución recubridora sobre las paredes del bombo, como en el caso de grageo por azúcar, que evita el manchado del núcleo al friccionarse contra las paredes del bombo; ya que en el caso de recubrimiento por película existe el peligro de que la tableta se pegue a esta pared al estar mojada y que se adhiera a ella, y al secar se desprende y se descascare, ocasionando una superficie irregular y de aspecto muy desagradable.

Antes de empezar cualquier aplicación se dejan rodar los núcleos en el bombo y se aplica aire caliente, abriendo el extractor para eliminar el polvo que tengan los núcleos.

Se preparan las soluciones y suspensiones de recubrimien-

to en cantidad suficiente para el lote que se va a fabricar, -
previendo cualquier emergencia se prepara un excedente.

La aplicación se hace con el bombo en movimiento, mante--
niendo cerrados tanto el extractor como el inyector de aire; -
la distancia de aplicación debe permanecer constante durante -
el proceso, (aproximadamente 30 cm en un bombo grande), distan-
cia entre la salida de la pistola y los núcleos. Es muy impor-
tante que el rociado no caiga sobre las paredes del bombo, ya
que tiende a pegar los núcleos a ellas, y al despegarlos se --
rompen favoreciendo la producción de polvo.

El rociado debe aplicarse en la 3a. parte de la cama de -
los núcleos, la que se cuenta a partir de la zona de mayor ve-
locidad en el bombo, y la pistola se fija para que no haya ne-
cesidad de estarla moviendo durante el proceso.

Aplicación de la Capa Protectora (Sello)

Después de tener los núcleos en el bombo, cuidando de to-
das las condiciones antes mencionadas (inclinación del bombo,
temperatura, núcleos libres de polvo, inyector, extractor y --
pistola, etc.), se añade una porción de la solución recubrido-
ra, a tener todos los núcleos mojados, fijando el tiempo nece-
sario para esta aplicación y las sucesivas, se ayuda a obtener
un mojado homogéneo mediante el movimiento con la mano, si es
necesario se aplica una pequeña cantidad de talco, espolvoreán-
dolo sobre los núcleos, todo esto se efectúa con el extractor
e inyector cerrados; ya que los núcleos empiecen a rodar y no

se peguen, se abre el extractor para eliminar el exceso de talco y después se abre el inyector hasta secado completo, una -- vez ya secos los núcleos, se procede a cerrar tanto el extractor como el inyector y se procede a repetir la operación hasta obtener la capa protectora requerida (ya sea sólo para proteger al núcleo o ya sea capa entérica).

Al terminar la aplicación de la capa de sellado, el producto se saca y se deja en charolas de lámina o madera, por el resto del día para asegurar el secado.

Con este primer tratamiento se asegura el impermeabilizado o sellado del núcleo, importante para los procesos sucesivos (por ejemplo en el caso de que el núcleo suelte mucho polvo, con este tratamiento el núcleo queda sellado evitando que al rodar se quiebre o suelte polvo).

Las observaciones más importantes en esta etapa serían:

1.- La temperatura de los núcleos en la aplicación no debe ser muy alta, para evitar la exagerada evaporación del solvente, lo que impediría un buen recubrimiento (25° - 30° C).

Un control práctico es asegurarse de que los núcleos estén mojados en su totalidad.

2.- Se debe evitar un exceso de polvo (talco) sobre los núcleos, pues se adsorbería una mayor cantidad de solución recubridora, lo que provocaría una capa indeseablemente -- gruesa.

3.- Poca cantidad de solución de recubrimiento provoca irregularidades en la capa por no mojarse bien todos los núcleos.

4.- La solución recubridora en cantidad excesiva, provocaría - que los núcleos se peguen entre sí, formando bloques que aún - el polvo secador no podría disgregar, ocasionando la pérdida - del lote.

5.- El polvo secador añadido demasiado tarde, provoca también que las grageas se peguen entre sí, desperfecto que ni aún los movimientos del bombo podrían corregir.

6.- Si el secado no es completo, el sellado no sería completo y más adelante se tendrían serios problemas en el procesado.

7.- Demasiado tiempo de secado con el bombo en rotación provocaría el desgaste de la capa, con la pérdida del sellado subseuente.

8.- Cuando las grageas no ruedan, sino sólo se deslizan, no se logra una capa homogénea, esto puede evitarse con deflectores de hule o bien con breves intervenciones manuales con guantes de hule, tratando de empujar con la palma de la mano, de abajo hacia arriba con dirección hacia el centro del bombo, aunque esta operación puede resultar agotante.

Aplicación del Color.

Se colocan los núcleos en el bombo y se empiezan a rodar, se abre el aire y se mantiene en la cama de los núcleos una -- temperatura entre 30 y 50°C.

La primera aplicación sirve para fijar el tiempo, ya que se aplica una cantidad suficiente para mojar los núcleos, se cierra la válvula de la pistola y se abre el extractor y se --

aplica el aire caliente cuando los núcleos ya no se pegen, -- también se fija el tiempo de secado; después ésto se repite su cesivamente hasta que el producto esté coloreado uniformemente, después de lo cual el tiempo de aplicación puede aumentarse.

Así, se repite la operación, hasta que el producto esté -- totalmente coloreado, con el peso deseado y las capas resistan las pruebas físicas.

El número de aplicaciones del color son variables depen-- diendo del color deseado.

La aplicación deberá ser suficiente para cubrir bien la -- superficie de las grageas, un volumen demasiado grande causa -- una mala distribución del color.

Las primeras aplicaciones del color deberán secarse sin -- aire o con aire no muy caliente, para que el núcleo se impregne y aumente el brillo.

Consideraciones principales en esta etapa:

- 1.- Diferencias de color si las aplicaciones son insuficientes
- 2.- Un volumen aplicado muy grande, produce disolución de parte del material anteriormente depositado, y las grageas aparecerán moteadas, superficie irregular o con áreas blancas.
- 3.- Un secado muy intenso podría ocasionar que la subsiguiente aplicación no moje todas las grageas, en este caso, se cierra el extractor y el inyector de aire, mientras se adiciona la -- suspensión de color, pues se pueden producir defectos en el co

lor.

4.- La presencia de polvo en esta etapa, origina generalmente superficies rugosas o granuladas; protuberancias que se desgastan durante el secado, originando manchas blancas.

5.- Por último, un secado insuficiente provoca la acumulación de humedad y por consiguiente manchas por disolución de las capas anteriores.

Ya coloreadas, las grageas se sacan y esparcen en charolas sobre papel en capas muy delgadas; no se deben de tocar las grageas con la mano.

Estas charolas se dejan en un lugar fresco hasta que se sequen perfectamente.

Pulido o Brillado:

Este paso puede ser omitido, ya que muchas veces el producto después de girar en el bombo, sale con cierto brillo que favorece su apariencia y en este caso el producto pasa a revisión para posteriormente almacenarse y acondicionarse.

En el caso de querer brillar aún más el producto, se puede usar una mezcla que contenga una cantidad de la suspensión coloreada de la usada para dar color, Carbowax 6000, cloruro de metileno y alcohol; agregarla a las grageas y rodarlas. Cuando empieza a salir el brillo, se abre el extractor e inyector, después de algunos minutos, se repite la operación; si el brillo no fuera el requerido y se quiere aumentar, se puede --

agregar una cantidad (suficiente para un buen mojado de las grageas) de solución de pulimento usada para grageo con azúcar, la cual contiene una mezcla de ceras: cera de carnauba y cera blanca, en tetracloruro de carbono o cloroformo, la cual se agrega y se deja que rueden las grageas, hasta adquirir la apariencia deseada; en este paso se abre el extractor cuando las grageas empiecen a girar, hasta que todo el solvente se evapore. En este momento comenzará a producirse el brillo por el contacto de fricción de las grageas entre sí y con las paredes del bombo en presencia de la cera. En unos 20 o 30 minutos se obtiene el brillo adecuado.

Las grageas se sacan del bombo y se pasan a revisión y posteriormente a almacenarse hasta que se acondicionen.

Consideraciones:

- 1.- Al iniciar la operación se debe asegurar la limpieza del bombo, limpiándolo con un trapo humedecido en cloroformo.
- 2.- La temperatura del bombo no debe exceder de 30°C para evitar que la cera se ablande y el brillo desaparezca.
- 3.- Un exceso de cera afecta también a la calidad del brillo, y es difícil de eliminar.
- 4.- Todos los errores o aciertos durante el proceso del lote, se harán evidentes al final de este paso, o sean principalmente: regularidad de la película de recubrimiento, homogeneidad del color y la calidad del pulido o brillado.

5.- Las grageas recubiertas o coloreadas pueden ser sometidas a pruebas de: resistencia al frote, para establecer sus límites de resistencia al descascarado o rompimiento de las capas bajo condiciones rudas de manipulación, permeabilidad y estabilidad, absorción de agua y compatibilidad en general con los ingredientes activos del núcleo.

Impermeabilización de Núcleos:

Métodos y formulaciones similares a las empleadas en el recubrimiento por película, se emplean para la subcubierta y capas de impermeabilizado en el grageo por azúcar, la cubierta es un poco delgada, pero puede usarse, ya que el fin es simplemente para sellar la superficie y no redondear la tableta.

Las tabletas se cubren más fácilmente cuando el roctado es continuo. Esta envoltura se obtiene con un balance entre la porción dispersada y el tiempo de secado, ya que el material en el bombo se mantiene con una humedad constante, con una pérdida mínima del material de cubierta en las paredes del bombo, y el mezclado intenso que nos proporciona una cubierta uniformemente distribuída sobre la superficie de las tabletas.

Cuando se ha aplicado la cantidad deseada de la cubierta, las tabletas se secan en el bombo, hasta que la cubierta ha solidificado completamente, eliminando el solvente, después las tabletas se sacan del bombo para un secado final utilizando un horno.

El roctado continuo requiere un control muy preciso del -

proceso, lo cual no es siempre factible, además este método no es practicable para muchas formulaciones de recubrimiento de película por la adhesividad u otras propiedades físicas del polímero.

Problemas más comunes cuando el rociado es continuo:

- 1.- Un inesperado levantamiento de la cubierta de la mayor parte de la tableta, causada por adherencia a la pared del bombo, por secado preferencial de la pared, como resultado de una impropia distribución del aire para secado, en el bombo.
- 2.- El deslizado de las tabletas, el cual puede ser causado por la pared, la cual está excesivamente húmeda o mojada en una parte del bombo, lo cual no les permite rodar.
- 3.- Cohesión de las tabletas durante la fase de secado, causada por la viscosidad, carácter adhesivo del polímero usado en la cubierta, resultando que hay que escoger las tabletas buenas entre la formación de aglomerados de tabletas.
- 4.- Formación de polvo o escamado de la cubierta durante la fase de secado, asociado con el secado no uniforme de la cubierta del bombo.

Muchos de los problemas antes mencionados pueden ser minimizados por la formación gradual de la cubierta, usando ciclos de tiempo de rociado y tiempo de secado. La cubierta envolvente, con un rociado intermitente, usando suficiente material de

cubierta o de recubrimiento sobre la tableta, para humedecerla uniformemente, permitiendo el rodado y el mezclado hasta que la cubierta ha sido más o menos uniformemente distribuida, y enseguida el secado, hasta el punto en donde las tabletas se muevan y rueden individualmente. Estos ciclos de rociado y secado se repiten hasta terminar con la cantidad deseada de la cubierta.

El recubrimiento por película es con frecuencia secado en un bombo y usando ciclos. Para este secado, el contenido del bombo es movido para exponer nueva superficie a secado, por rotación del bombo en pequeños incrementos de tiempo determinados experimentalmente.

Los recubrimientos intermitentes ofrecen ventajas sobre el recubrimiento contínuo, el cual incluye:

- 1).- Mejor control del operador sobre el proceso.
- 2).- La necesidad de un secado final, muchas veces se elimina.
- 3).- Se obtiene un producto satisfactorio, sin la compra de un equipo costoso e instrumentación para el control del proceso de recubrimiento.
- 4).- La probabilidad de obtener tabletas que no sean aceptadas es considerablemente reducida.

Los polvos, se agregan algunas veces durante el proceso de secado, para prevenir la adhesión y el picado de la cubierta.

Los materiales usados para este propósito incluyen talco finamente dividido, así como sales insolubles de calcio también de partícula muy fina, semejantes a sulfatos y fosfatos.

Medidas de Seguridad para el uso de solventes orgánicos:

La naturaleza explosiva de los solventes orgánicos requiere un diseño especial de las áreas de trabajo para reducir los riesgos; el principal objetivo será el asegurar que el cuarto de trabajo pueda contener vapores de solventes sobre el límite mínimo de la concentración explosiva durante algún tiempo, sin riesgo de explosión; en segundo lugar las instalaciones deben construirse de tal manera que en el caso de explosión, el daño producido en áreas adyacentes sea el mínimo, o bien pueda dispersarse hacia un área vacía.

El uso de sistemas de control neumáticos en la maquinaria de procesado elimina los riesgos asociados con el equipo eléctrico, en el caso de que este último no se pueda eliminar, deberá ser a prueba de explosión (con motores y arrancadores sellados).

El peligro de explosión por acumulación de cargas estáticas se reduce asegurándose de que todo el equipo sea construido con materiales conductores de la electricidad, incluyendo la cámara de recubrimiento, los deflectores, las pistolas de rociado, bombas, cubiertas y recipientes para solventes; además todo debe ser conectado a tierra.

El personal debe evitar el uso de nylon y materiales semejantes, recomendándose usar calzado anti-estático.

El aire acondicionado deberá mantener un nivel de humedad

ambiente adecuado y una eficiente ventilación combinada con -- una presión ligeramente negativa, pudiendo con esto prevenir -- el escape de vapores de solventes a las áreas adyacentes. Las concentraciones tóxicas o explosivas en la cámara misma de recubrimiento pueden ser evitadas, asegurándose que el tiro de -- aire exceda al aire introducido, la provisión del mismo deberá ser suficiente para mantener la concentración de vapores de -- solvente en un valor menor al límite mínimo explosivo, depen-- diendo del tipo de solvente empleado y de la velocidad de ro-- ciado.

Por último, no debemos olvidar que la contaminación atmos-- férica es otro de los problemas asociados al uso de solventes orgánicos, el cual hasta hace poco era completamente olvidado por las compañías farmacéuticas, en la actualidad es muy impor-- tante el uso de trampas para los vapores de los solventes y -- polvos contenidos en el aire de salida. Actualmente el costo de un equipo de control de la contaminación, deberá siempre to-- marse en cuenta, como el de cualquier otro equipo auxiliar im-- portante.

P A R T E E X P E R I M E N T A L

Plan de Trabajo.

En el presente trabajo, el objetivo en estudio es evaluar el método de recubrimiento por película, verificar sus ventajas en comparación con el grageo tradicional y conocer los problemas que se presentan sobre la uniformidad de color, apariencia, consistencia de la película y en general en la operación de recubrimiento.

Para el estudio se planteó una fórmula base, a la cual se le van a variar el tipo de plastificante, así como la concen--tración del mismo.

La fórmula base contiene:

Agente formador de película o filmógeno

Agente plasticida

Color (laca aluminica)

Carga (fijadora de color y formadora de cuerpo)

Solvente no acuoso

Y las variantes a la fórmula son las siguientes:

Se usará como plastificante PEG de tres tipos:

PEG 1500, PEG 4000 y PEG 6000, a tres diferentes concen--traciones: 0.5%, 1.0% y 1.5%

La elección de la mejor formulación y las conclusiones a este trabajo se obtendrán de la evaluación de las tabletas recubiertas por medio de las siguientes pruebas a que serán sometidas:

Apariencia (Uniformidad de superficie, ausencia de microcráteres, sin motas, uniformidad de color).

Dimensiones (Diámetro y altura, espesor de la película).

Resistencia Dinámica (Cajada por tubo de vidrio de 1 metro sobre superficie dura).

Integridad de la película (empleando soluciones colorantes en las cuales se sumergen los revestidos).

Peso promedio y variación máxima.

Desintegración.

Tomando como base los resultados y las conclusiones a que llegaron los autores (Bhatia, Sokoloski y Bhatia)⁽⁹⁾ sobre un estudio de las interacciones en las formulaciones para recubrimiento por película, en las cuales se incluyen los siguientes estudios:

- a) Estudio de la interacción entre el colorante y el glicol.
- b) Estudio de la función del dióxido de titanio en las soluciones recubridoras.
- c) Estudio de la operación de recubrimiento por película.

Los resultados muestran que el glicol además de impartir flexibilidad a la película, actúa como agente surfactante, ya que mejora la dispersabilidad de las partículas del colorante y el opacante, que son insolubles en la solución del polímero, resultando ser significativo en la uniformidad del color producida, ya que se logra una suspensión homogénea con la cual procederemos a recubrir las tabletas.

Se pudo observar, que el dióxido de titanio, previene la agregación de las partículas del colorante, lo que ayuda grandemente a la uniformidad del color, además de que balancea el color, contribuye a dar cuerpo a la suspensión obteniéndose -- una película delgada.

La fórmula base en el trabajo de estos autores es la siguiente:

Polímero de celulosa (CAP).....	6	%
Glicol (PEG 6000)	14	%
Color (FD y C Rojo No.1,2,4, Azul No.1, Amarillo No.5).	0.05	%
Dióxido de Titanio.....	2	%
Sistema de Solventes no Acuosos.....q.s.p.....	100	%
(Acetona 65%, alcohol absoluto 35%)		

Los colorantes empleados en las distintas formulaciones (FD y C Rojo No. 1, 2 y 4, FD y C Amarillo No. 5 y FD y C - Azul No. 1) son insolubles en el sistema de solventes.

En ciertas concentraciones algunos colorantes producen recubrimientos con apariencia moteada, particularmente cuando la solución recubridora no se hace opaca con dióxido de titanio.

El objetivo de estos autores fué estudiar la causa de la falta de uniformidad del color depositado. Partiendo de la hipótesis de que para obtener una uniformidad de color en la cubierta, el color debe ser llevado en la solución y sólo puede lograrse por interacción entre el colorante con alguno de los otros ingredientes de la formulación de recubrimiento, causando la formación de un complejo soluble que permita dispersar las partículas del colorante en la solución del polímero.

Así como también se investigó que función tiene el dióxido de titanio en estas formulaciones, ya que se observó que éste, intervenía obscureciendo u ocultando la apariencia moteada de las tabletas recubiertas.

Composición de las formulaciones empleadas por estos autores en su estudio:

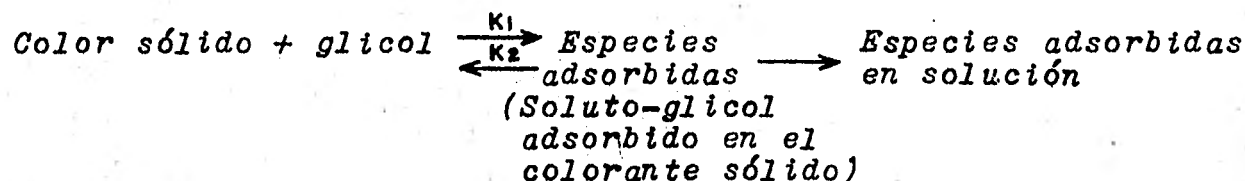
	FORMULACIONES.			
	I	II	III	IV
Color				
(FD y C amarillo # 5)....	0.175%	1.4%	0.175%	1.4%
CAP	6 %	6 %	6 %	6 %
PEG 6000	14 %	14 %	14 %	14 %
TiO ₂	—————	—————	2 %	2 %
Solvente q.s.p.	100 %	100 %	100 %	100 %
Ocurre el moteado	NO	SI	NO	NO

Después que las tabletas fueron cubiertas, los resultados obtenidos, usando distintas formulaciones, nos muestran que el moteado sólo ocurre en las formulaciones que contienen un exceso de colorante y las cuales no contienen dióxido de titanio.

El color final en las formulaciones III y IV fué más intenso que en las formulaciones I y II, debido a la presencia del dióxido de titanio.

En el estudio de la interacción entre el colorante y el glicol, en particular con el FD y C amarillo # 5 y el glicol, se pudo observar que esta interacción, puede explicarse en ba-

ses de un fenómeno de adsorción, explicando que existe un equilibrio entre el colorante sólido, el glicol en solución y las especies adsorbidas. Estas especies adsorbidas están en solución.



Se probaron diferentes hipótesis para verificar la existencia de este fenómeno de adsorción, aunque ninguno de estos experimentos probaron no contradecir o rebatir la existencia de este fenómeno de adsorción.

Los resultados obtenidos en el estudio designado a evaluar la función del dióxido de titanio en la formulación muestran que no interfiere en la adsorción obtenida de la interacción del glicol y el colorante. El dióxido de titanio no actúa como adsorbente con el glicol o el colorante, así, no ayuda a evitar el moteado por un proceso de adsorción. Los estudios mostraron que el dióxido de titanio no afecta las interacciones entre el colorante y el glicol; se vió también que aunque la cantidad de glicol no sea la suficiente para dispersar completamente las partículas del colorante, el moteado fué considerablemente reducido, al adicionar el dióxido de titanio en la formulación para el recubrimiento.

La presencia del dióxido de titanio eleva la uniformidad del color, simplemente debido a un "efecto mecánico" de volumen,

es decir, que el gran número de partículas de dióxido de titanio presentes en la formulación, tienden a evitar mecánicamente la agregación de las partículas del colorante.

Con los resultados obtenidos de esta investigación se puede concluir:

Que el glicol interacciona con los colorantes probados - (FD y C rojo No. 1,2,4 FD y C amarillo No. 5 y FD y C azul No. 1) por adsorción del glicol sobre el colorante sólido resultando que permite que éste se pueda dispersar en el sistema, ya que el colorante es insoluble en él (alcohol absoluto - 35% y acetona 65%).

También se concluye que la presencia del dióxido de titanio no alterará la adsorción del glicol sobre el colorante.

Así, en una típica y básica formulación para recubrimiento por película, conteniendo: Colorante, glicol, un formador de la película y dióxido de titanio en un sistema de solventes no acuosos; la interacción entre el glicol y el colorante juega un papel significativo, afectando la uniformidad del color.

En resumen, para asegurar la máxima uniformidad del color, la cantidad del color en la formulación para el recubrimiento, no debe exceder la cantidad capaz de ser dispersada en la solución por el glicol. El dióxido de titanio también juega un papel importante ya que previene la agregación de las partículas del colorante logrando alcanzar un color uniforme.

La información provista por este estudio, nos permite comprender los métodos que se han empleado para la preparación de formulaciones para recubrimiento por película, obteniendo bases científicas que se puedan aplicar en vez del uso de técnicas puramente empíricas.

Parte Experimental:

Preparación de las Tabletas Prueba.

Las tabletas prueba utilizadas, son placebos, conteniendo lactosa, usando como aglutinante pasta de almidón y usando como lubricante estearato de magnesio.

El peso promedio de las tabletas es de 584 mg \pm 3%

Las dimensiones de la tableta son:

Diámetro: 1.268 cm

Altura: 0.619 cm

La desintegración de 1 min

La dureza de aproximadamente 1 Kg (0.74 Kg)

Humedad de 5.39%

Las tabletas eran muy frágiles y presentaban laminación, soltaban gran cantidad de polvo y se quebraban, por lo cual -- ocasionaban el primer problema, ya que al colocarlas dentro -- del bombo y hacerlas girar, se formaba una nube de polvo y se desquebrajaban al chocar unas con otras, por lo cual, se sacaron del bombo, éste se limpio perfectamente y las tabletas antes de ser cargadas nuevamente, se tamizaron para eliminar el exceso de polvo que tenían.

Después de esto, se volvieron a colocar en el bombo, el -

cual se colocó dentro de una campana de extracción, se dejaron rodar aplicando aire, y la densa nube de polvo volvió a formarse, la cual impedía que se llevara a cabo la operación, por lo tanto, hubo necesidad de aplicar una capa protectora o sellante que hiciera más compacto el núcleo y evitara que soltara polvo y se laminara.

Solución Sellante:

La solución contenía 0.428 Kg de goma laca grado farmacéutico en 1000 Kg de alcohol etílico, y se le agregó una pequeña cantidad de aceite de ricino, el cual evita que una vez que la capa esté seca, se estrelle y se torne quebradiza.

Se procedió a sellar de la manera siguiente:

La operación de sellado se realizó en un bombo de cobre de forma de manzana, de 33 cm de diámetro, con una carga de -- 7,000 Kg (11,986 núcleos). La velocidad del bombo se reguló a 15 r.p.m., los núcleos se tamizaron y se colocaron dentro del bombo, antes de rodarlos, se aplicó aire para eliminar el polvo restante, abriendo el extractor.

Se empiezan a rodar los núcleos, aplicando aire caliente preferentemente sobre las paredes del bombo, la cama de las tabletas debe tener una temperatura aproximada a 40-45°C, lo que favorece la adherencia de la solución sellante en las tabletas.

La solución se aplica en chorro fino, comenzando en el fondo y avanzando hacia la boca del bombo, la cantidad debe ser la necesaria para impregnar perfectamente todos los núcleos, éstos captan el líquido y se empiezan a adherir entre sí formando con

glomerados, en este momento el operador debe ayudar con el movimiento de su mano, tratándolos de separar y se añadirá una pequeña cantidad de talco o kaolín con ayuda de un tamiz, espolvoreándolo sobre la cama de los núcleos, donde éstos comienzan a desprenderse de la masa; se dejan rodar, hasta que se muestren de nuevo libres, y no más, pues si giran mucho la cubierta se desgastará en el borde, se aplica aire y se abre totalmente el extractor para evaporar el solvente, después se cierran el aire y el extractor y se procede a repetir la operación, hasta completar la cantidad requerida a aplicar. No es necesario aplicar muchas capas, en nuestro caso se dieron 6 capas. La primera se llevó 200 ml de solución sellante para mojar bien los núcleos, de la 2a. a la 4a. aplicación se adicionaron 100 ml y en las dos últimas aplicaciones se utilizaron 70 ml, porque una cantidad mayor provocaría que los núcleos se pegaran entre sí.

Datos de la operación:

Carga: 7,000 Kg (11,986 núcleos)

Cantidad aplicada: 600 ml

Inclinación del bombo: 45°

Diámetro del bombo: 33 cm

Velocidad: 15 r.p.m.

Temperatura de la cama de núcleos: 45°C

Método de aplicación: Por cucharón

Tiempo de secado: 4 min

No extracción

Tiempo de operación: 1 hora

Después de la operación, los núcleos se pasan a charolas en donde permanecen encamados hasta su secado total, a temperatura ambiente.

Y los núcleos quedan listos para aplicar la solución re cubridora.

Ensayos a que se sometieron los núcleos:

Apariencia: No muy buena, ya que se observan picados, -
con una superficie irregular, no lisa, lo -
que repercutirá en nuestras pruebas.

Dimensiones: Diámetro: 1.2805 cm

Altura: 0.6305 cm

Desintegración: 7:10 min

Peso Promedio : 624.75 mg

Variación de peso: + 2.92 %

- 3.32 %

Espesor de la capa: Diámetro: 0.013 cm

Altura: 0.004 cm

Dureza: 2.4 Kg

Humedad: 5.39 %

Recubrimiento:

Primeramente se probó la siguiente formulación a la cual se variaría el tipo de PEG (1500, 4000 y 6000) así como sus concentraciones: 0.5 %, 1.0 % y 1.5 %.

Fórmula base:

PVP	3 %
Goma laca	3 %
TiO ₂	2 %
Color laca alumínica (amarillo #5)	0.4 %
Glicol	Variante
Solvente no acuoso (alcohol absoluto) c.s.p.	100 %

Preparación de la Suspensión Recubridora.

Se disuelve el PVP en una cantidad de alcohol, por otra parte se disuelve la goma laca en otra porción de alcohol. Se mezclan las dos soluciones y se les agrega el color (laca alumínica) y el dióxido de titanio previamente tamizados por una malla # 100, se agrega el glicol disuelto en alcohol, se mezcla todo, se afora, y antes de su aplicación se pasa por un molino coloidal para homogenizar la mezcla y tener un tamaño de partícula uniforme.

Procedimiento de aplicación.

El recubrimiento se realizó en una paila de acero inoxidable de 31 cm de diámetro, de forma de manzana con una carga de 1,500 Kg (2,400 núcleos).

Se colocaron cuatro cintas baffles para mejorar el rodado característico de las tabletas y evitar que solo se deslizaran.

Se regularon:

Modo de aplicación: pistola rociadora a presión

Velocidad del bombo: 15 r.p.m.

Inclinación del bombo: 45°

Temperatura de la cama de núcleos: 45°C

Tiempo de aplicación: 30 seg

Tiempo de secado: 4 min

No extracción

Al comenzar la operación, se observó que la suspensión - (PEG 1500 0.5%) no era estable, ya que se sedimentaba en muy corto tiempo dentro del recipiente de la pistola rociadora, y la que alcanzaba a salir era muy diluida, sin consistencia, - por falta de viscosidad y cuerpo en la suspensión, que permitiera dispersar bien los sólidos presentes; se observó que la suspensión aplicada no se adhería a la superficie de las tabletas, sino que al tocarlas con la mano, se desprendía en -- forma de polvo fino.

Se procedió a revisar las otras formulaciones dentro de sus respectivos frascos y se pudo observar que éstas tenían - todos sus sólidos en el fondo formando un sedimento un tanto compacto y difícil de redispersar en la solución, por lo que se decidió cambiar la formulación por otra que tuviera componentes que le dieran mayor viscosidad a la solución y que esto favoreciera la dispersión de los sólidos en ella.

Nuevas formulaciones a probar:

Fórmula base:

<i>HPMC</i>	2	%
<i>Goma laca</i>	3	%
<i>Ti O₂</i>	2	%
<i>Color (laca aluminica)</i>	4	%
<i>Glicol</i>		<i>Variante</i>
<i>Solvente no acuoso, c.b.p.</i>	100	%

Variante: Se variará el tipo de PEG (1500, 4000 y 6000), así como su concentración: 0.5%, 1.0%, 1.5%

Preparación de la Solución Recubridora.

Todas las formulaciones probadas que se describirán posteriormente se prepararon de la misma manera.

En un recipiente de vidrio se coloca una cantidad de alcohol y se agrega la goma laca removiéndola hasta conseguir una masa uniforme, logrando ésto, se calienta en un B.M. y la goma laca se comienza a disolver, al llegar a una temperatura de -- 60°C se apaga la fuente y se deja reposar con el recipiente - tapado por algunos minutos hasta obtener una solución transparente.

En otra cantidad de alcohol se disuelve la HPMC con agitación y en B.M. hasta obtener una solución transparente y sin - grumos.

Se mezclan las soluciones y se les agrega el color laca - aluminica y el dióxido de titanio previamente pasados unas 3 -

veces por una malla # 100, se agita bien y por último se agrega la cantidad necesaria del glicol disuelto en alcohol y se afora la mezcla, se pasa dos veces por un molino coloidal, se determina su densidad y se procede a aplicar.

Primeramente se probaron las tres siguientes formulaciones:

Materiales empleados:

HPMC	2 %
Goma laca blanqueada	3 %
TiO ₂	2 %
Color (laca aluminica, amarillo # 5)	0.4%
Glicol PEG 1500	
PEG 4000	0.5%
PEG 6000	
Solvente no acuoso (etanol absoluto) c.s.p.....	100.0 %

Procedimiento:

Para aplicar cada una de las tres formulaciones se mantuvieron constantes durante el proceso:

Inclinación del bombo: 45°

Velocidad: 15 r.p.m.

Temperatura del aire: 45° C

No extracción

Carga: 1,500 Kg (2,400 núcleos).

Aplicaciones dadas: 11 aplicaciones

Tiempo de aplicación: 5 seg

Tiempo de secado: De 1 a 4 aplicaciones 1 min

De 4 a 7 aplicaciones 2 min

De 7 a 11 aplicaciones 3 min

Cantidad total utilizada: 300 ml de suspensión recubridora

Se colocaron al bombo 4 cintas baffles para mejorar el rodado de los núcleos. Después de la operación las tabletas recubiertas se sacan y se dejan encamadas a temperatura ambiente hasta su secado total y se efectúan las pruebas físicas.

	PEG 1500	PEG 4000	PEG 6000
Apariencia:	Buena, película continua y uniforme, con brillo, irregularidades debidas al núcleo	Mala, moteada irregularidades en la superficie y opacas	No uniforme, cacarizas, sin brillo, aglomeración de sólidos.
Dimensiones:			
Diámetro:	1.273 cm	1.273 cm	1.273 cm
Altura:	0.622 cm	0.625 cm	0.625 cm
Desintegración:	8:10 min	7:55 min	7:50 min
Peso Promedio:	596.6 mg	589.5 mg	597.0 mg
Variación de peso:	+ 3.92 % - 1.94 %	+ 3.82 % - 2.63 %	+ 2.85 % - 1.34 %
Espesor de la película			
Diámetro:	0.005 cm	0.005 cm	0.005 cm.
Altura:	0.003 cm	0.006 cm	0.006 cm
Integridad de la película:	Conforme	No Conforme	Conforme 50%
Resistencia Dinámica	Conforme	Conforme	Conforme

Tabla No. 1

De estas tres formulaciones probadas se puede concluir -- que al aumentar el peso molecular del glicol, se tiene que incrementar el tiempo de secado, debido a que tanto la viscosidad como el peso específico de la suspensión recubridora aumentan; esto se puede comprobar porque al mantener constante el tiempo de secado para las tres formulaciones, se observó que éste ya no es suficiente para alcanzar a secar los núcleos recubiertos con el PEG 4000 y PEG 6000, ya que éstos se sentían húmedos y al pasar la uña sobre su superficie la película se levantaba fácilmente. En el lote en que se usó PEG 4000 se pudo observar el problema ya que los núcleos no alcanzaban a secarse bien para recibir la siguiente capa, lo que ocasionó una aglomeración entre ellos y entre ellos y las paredes del bombo lo que obligó a sacarlos y suspender la operación porque tenían una apariencia desagradable por su superficie irregular. En el lote en que se usó PEG 6000 se aumentó un poco el tiempo de secado en las últimas capas aplicadas, pero no el suficiente para evitar que algunos se pegaran y la aplicación resultara no homogénea ya que se podían apreciar unos núcleos con buena apariencia y otros muy irregulares.

Después de haber obtenido los resultados y conclusiones de las formulaciones probadas, se decidió continuar con las restantes, pero surgió el problema de no poder conseguir la goma laca blanqueada por no ser conocida o trabajada por muchos proveedores, por lo cual se tuvo que continuar trabajando con una goma laca en escamas de donde se obtuvieron los siguientes resultados:

Material es empleados:

HPMC	2	%
Goma laca en escamas	3	%
TiO ₂	2	%
Color (laca alumínica amarillo # 5)	0.4	%
Glicol PEG 1500	1	%
ó PEG 1500	1.5	%
Solvente no acuoso (etanol absoluto) c.b.p.	100	%

Procedimiento para el recubrimiento:

Datos de la operación:

Inclinación del bombo: 45°

Velocidad: 10 r.p.m.

Temperatura del aire: Temperatura ambiente (sin aire)

No extracción

Carga: 1 Kg (1,600 núcleos)

No. de aplicaciones: 11 aplicaciones

Cantidad total aplicada: 200 ml

Tiempo de aplicación: De 1 a 5 aplicaciones 1 min

De 5 a 11 aplicaciones 30 seg

Tiempo de secado: De 1 a 5 aplicaciones 1 min

De 5 a 11 aplicaciones 2 min

Presión para la pistola rociadora: 15 lbs

Se colocaron al bombo 2 cintas baffles, se trabajó sin -
aire y sin extractor como medida de seguridad por trabajar con
alcohol absoluto.

Una vez más se comprobó que cuando aumenta la concentra-

ción del glicol el tiempo de secado se tiene que aumentar para evitar que las capas anteriores se desprendan por no estar lo suficientemente secas para aplicar la capa siguiente.

Resultados obtenidos:

	PEG 1500 1.0 %	PEG 1500 1.5 %
Apariencia:	Buena, brillante, muy parecida a la de <u>grageo</u> tradicional, no uniforme en el color motas negras.	Buena, brillante parecida a la de <u>grageo</u> tradicional, color no <u>homogéneo</u> y moteada.
Dimensiones:		
Diámetro:	1.348 cm	1.348 cm
Altura:	0.695 cm	0.649 cm
Desintegración:	22 min	24 min
Peso promedio:	628 mg	625.9 mg
Variación de peso:	+ 1.8 % - 3.45 %	+ 2.89 % - 2.54 %
Espesor de la película:		
Diámetro:	0.068 cm	0.068 cm
Altura :	0.065 cm	0.060 cm
Integridad de la película:	Conforme	Conforme
Resistencia Dinámica:	Conforme	Conforme

Tabla No.2.

Después de los datos obtenidos al utilizar la goma laca en escamas, se decidió eliminarla en la formulación ya que - las tabletas recubiertas no tenían la apariencia deseada, és

tas eran muy parecidas a las obtenidas por grageo convencional con azúcar, brillantes, este tipo de goma las dejaba con motas negras y blancas y daba la sensación de que la solución empleada en el recubrimiento estaba sucia, además el tiempo de desintegración aumentó mucho; por lo tanto se decidió no usar la goma laca en escamas y tratar de conseguir otro shellac que la pudiera sustituir, cuya pureza diera resultados mejores.

Se probó una goma laca lo más blanca que se pudo encontrar; "goma laca especial 63 clarísima" y se repitieron nuevamente y por triplicado todas las formulaciones, cuya fórmula base contenía:

Fórmula base:

Goma laca especial 63 clarísima	3 %
HPMC	2 %
TiO ₂	2 %
Color (laca aluminica amarillo # 5)	0.4%
Glicol	Variante
Solvente no acuoso (etanol absoluto) c.b.p.	100 %

Variaciones:

Se probarán tres tipos de PEG (PEG 1500, PEG 4000, PEG 6000) a tres concentraciones diferentes: 0.5 %, 1.0 % y 1.5 %).

Suspensión Recubridora:

Todas las suspensiones empleadas para el recubrimiento probadas a continuación se prepararon de manera similar a las

utilizadas anteriormente.

Datos que se regularon durante la operación:

Inclinación del bombo: 45°

Velocidad: 38 r.p.m. (La mínima que nos daba el bombo)

Diámetro del bombo: 31 cm

Presión del aire en la pistola de aspersión: 1 Kg

Temperatura del aire: Temp. ambiente (No aire)

No extracción

No. de aplicaciones: 11 aplicaciones

Volumen total empleado: 200 ml

Tiempo de operación: 1 Hr

Tiempo de aplicación: De 1 a 6 capas 30 seg

De 6 a 11 capas 15 seg

Tiempo de secado: De 1 a 6 capas 3 min

De 6 a 11 capas 4 min

Problemas que se presentaron durante la operación.

Se observa el detalle que en la salida de la pistola nebulizadora se produce una evaporación del solvente, ya que al dejar de oprimir el gatillo para que salga la solución, sigue saliendo aire frío, que al provocar enfriamiento condensa sobre la salida gel de filmógeno-plastificante, que presenta una especie de tela de araña en la nebulización, inclusive llegando a tapar la salida, impidiendo que salga la solución.

Esto se puede remediar cortando la solución con un solvente menos volátil, usando pistola sin aire o calentando la solución; en nuestro caso, se controló regulando cuidadosamente la presión.

Para las formulaciones que contenían PEG 1500:

El único problema que se presentó fue que se tapaba la -- pistola durante la operación, que se remedió como ya se dijo -- regulando la presión, por lo demás, todo se pudo mantener cons tante durante la operación para las tres formulaciones (0.5 % 1.0 % y 1.5 %).

Podemos concluir por los resultados que aparecen en la Tab bla 3 que ninguna de las tres formulaciones sería la deseada -- ya que por su apariencia, las tres son bastante malas, ya que se observan los bordes deslavados o no bien cubiertos, lo que indica una cubierta no continua, esto se verifica al hacer la prueba de integridad de la película, que no satisface en un -- 100 % la prueba; presencia de cráteres sobre su superficie -- (aunque esto fue ocasionado en gran parte por los núcleos em-- pleados). Con respecto a la uniformidad de color, ésta es bue-- na ya que no se observan ni manchas, ni zonas con color más con centrado.

Ni las dimensiones de las tabletas recubiertas, ni el es-- pesor de la película, ni el peso promedio, tuvieron un incre-- mento fuera de lo normal (menor al 1 %); la desintegración para las tres formulaciones es aceptable ya que sólo tuvo un peque-- ño aumento en las formulaciones con concentración de 1 % y 1.5% y ningún aumento en la fórmula con concentración de 0.5 %.

La solución aplicada (PEG 1500) se observa muy delgada a comparación de las formulaciones que contenían PEG 4000 y PEG 6000, esto se puede deber a que la cantidad de recubrimiento -- por unidad de área es menor ocasionado por el PM del PEG emplea-- do.

Formulaciones con PEG 4000.

Las formulaciones con concentración de 0.5 % y 1.0 % se pudieron recubrir sin ningún problema, ya que el problema del tapado de la pistola ya se había solucionado, se pudo no tar que estas formulaciones secaban con gran rapidez, posiblemente se debió a que la temperatura ambiente en esos días fue bastante elevada.

En la formulación con 1.5 % de concentración, se observa nuevamente que requiere de un mayor tiempo de secado.

Según los resultados obtenidos (Tabla No.3) se puede ver que las formulaciones con concentración 0.5 % y 1.0 % no son todavía aceptables porque su apariencia es todavía un tanto indeseable, su superficie no es todavía uniforme, se pueden apreciar algunos cráteres y sus bordes no muy bien cubiertos. La uniformidad de color es buena. Las dimensiones, el espesor de la película y su peso promedio no se ven muy aumentados (menor a 1 %) y su desintegración es bastante aceptable por tener un incremento mínimo comparado con la desintegración del núcleo. Con respecto a las características de la película son bastante buenas ya que pasan bien, la prueba de integridad de la película y la resistencia dinámica; sin embargo la apariencia no permite que las tabletas recubiertas con estas formulaciones sean aceptables.

Para las tabletas recubiertas con la concentración de 1.5% la apariencia ya es bastante buena, ya que se aprecia una película continua, bordes bien cubiertos, aunque se observan cráteres pero éstos son debidos al núcleo utilizado, se obser

va una repartición uniforme de color.

Las dimensiones, el espesor de la película y el peso promedio aumentaron pero dentro de lo normal (menor a 1 %). El tiempo de desintegración de esta formulación fue el más elevado, sin embargo es un buen tiempo según los límites establecidos por la U.S.P. para los revestidos.

Con respecto a las características de la película, ésta pasa las pruebas de integridad de la película y resistencia dinámica.

Por los datos obtenidos para esta formulación podemos concluir que ya es aceptable.

Formulaciones con PEG 6000.

Para las tres formulaciones (0.5 %, 1.0 % y 1.5 %) tuvo que aumentarse el tiempo de secado y la operación se llevó a cabo sin ningún otro problema.

Por los resultados obtenidos (Tabla No. 3) podemos concluir que las tres formulaciones ya son aceptables, tienen una buena apariencia (tomando en cuenta que el núcleo está muy picado) una película continua y uniforme en el color, se observa que es una película más gruesa que las de las otras formulaciones, esto debido a la cantidad de recubrimiento por unidad de área por tener un peso molecular mayor el glicol.

Sus dimensiones, peso promedio y espesor de la película con un incremento dentro de lo normal (No mayor al 1 %). Con un escaso aumento en el tiempo de desintegración sobre todo en

las formulaciones con concentración de 1.0 % y 1.5 %.

Y con respecto a las características de la película son - buenas ya que pasan bien las pruebas de integridad de la película y la de resistencia dinámica.

C O N C L U S I O N E S

	NUCLEOS SIN SELLO	NUCLEO SELLADO	PEG. 1500			PEG. 4000			PEG. 6000			
			0.5 %	0.1 %	1.5 %	0.5 %	0.1 %	1.5 %	0.5 %	0.1 %	1.5 %	
DENSIDAD DE LA SOLUCION	—	—	0.8445	0.8456	0.8473	0.8453	0.8521	0.8538	0.8483	0.8545	0.8562	
A P A R I E N C I A	PICADOS POLVOSOS POROSOS SE LAMINAN	PICADOS NO UNIFORMES DE SUPERFICIE	MALA, Bordes no cubiertos cráteres en la superficie	MALA, Bordes no cubiertos Color homo- géneo con cráteres	MALA, color homogéneo Cráteres y bordes no cubiertos	MALA, sup. no uniforme Bordes no muy bien cubiertos	MALA, sup. no uniforme Bordes no Cubiertos	BUENA continua color homogéneo	BUENA continua color homogéneo	BUENA continua color homogéneo	BUENA continua color homogéneo	
DIMENSIONES	Ø	1.268	1.2805	1.285	1.290	1.2885	1.287	1.2865	1.2915	1.2915	1.2905	1.2915
(cm)	h	0.619	0.6305	0.6305	0.626	0.629	0.6325	0.6345	0.630	0.6255	0.6265	0.6305
ESPESOR DE LA PELICULA (cm)	Ø	—	0.013	0.017	0.022	0.0205	0.019	0.0185	0.0235	0.0235	0.0225	0.0235
	h	—	0.004	0.012	0.007	0.010	0.014	0.016	0.011	0.0095	0.0075	0.0115
INTEGRIDAD DE LA PELICULA	—	—	conforme solo al 60 %	conforme solo al 60 %	conforme 100 %	conforme 100 %	conforme 100 %	conforme 100 %	conforme 100 %	conforme 100 %	conforme 100 %	conforme 100 %
PESO PROMEDIO (mg)		584.3	624.75	626.5	633.55	626.05	628.15	625.65	636	633.6	635.4	633.6
VARIACION MAXIMA		+3.03 % -2.1 %	+2.92 % -3.32 %	+3.27 % -2.95 %	+3.07 % -2.14 %	+1.91 % -2.4 %	+3.48 % -3.66 %	+3.73 % -3.46 %	+3.29 % -3.29 %	+2.71 % -2.49 %	+2.61 % -3.29 %	+3.26 % -1.77 %
DESINTEGRACION (min)		1:27	7:10	7:15	7:30	8:00	7:30	8:00	9:30	8:15	8	8
RESISTENCIA DINAMICA	No Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
DUREZA (Kg)		0.74	2.4									

TABLA No. 3

Por los resultados obtenidos de las formulaciones probadas, podemos concluir que las formulaciones más aceptables son las que contienen los glicoles de mayor peso molecular, la de PEG 4000 en concentración de 1.5% y PEG 6000 en sus tres concentraciones 0.5%, 1.0% y 1.5% ya que su apariencia es buena, se observa una película continua, uniforme y más consistente en comparación con las cubiertas producidas por el PEG 1500, que se observan delgadas. Esto se debe a que la cantidad de recubrimiento por unidad de área es mayor, así mismo al aumentar el peso molecular se ven incrementados la viscosidad y el peso específico de la solución recubridora, lo que ayuda a dispersar mejor los sólidos presentes en la mezcla, repartiendo mejor el color y cubriendo mejor toda la superficie de la tableta. El tiempo de desintegración se ve poco aumentado en comparación con el tiempo de desintegración del núcleo, lo que favorece la aceptación de estas formulaciones, así como el pequeño incremento en las dimensiones y el peso promedio de los revestidos, y por lo que respecta a sus películas, pasan bien todas las pruebas a que se someten.

Con lo que respecta a las diferentes concentraciones no se observa una diferencia significativa entre los resultados obtenidos al someterse a sus pruebas físicas.

Por otra parte, se pudo observar el efecto que tiene usar distintos tipos de goma laca (shellac) ya que los acabados de la cubierta son totalmente diferentes.

El mejor acabado fué el producido al usar la goma laca --

blanqueada ya que se obtuvo una cubierta uniforme, lisa y continua, con un brillo que nos ofrece una buena apariencia y el tiempo de desintegración se ve poco aumentado, lo que la hace ser una buena formulación, además pasa bien todos los ensayos a que se someten los revestidos para su aprobación.

El uso de la goma laca en escamas no es recomendable, ya que la cubierta que resulta es del tipo de la obtenida cuando se recubre con azúcar (bordes redondeados, brillo, etc.), el peso promedio y sus dimensiones se incrementan más de lo normal (1%), así como un gran aumento en el tiempo de desintegración; además de tener una apariencia un tanto indeseable, ya que se aprecian manchas blancas, puntos negros y zonas de color más concentrado, por lo cual este tipo de goma en estas formulaciones debe eliminarse.

Con respecto a la goma laca especial 63 - clarísima , se recomienda su uso en caso de no conseguir la goma laca blanqueada, ya que con este tipo de goma también se obtiene un buen revestido, con un tiempo de desintegración bastante bueno (poco aumento con respecto al tiempo de desintegración del núcleo) y cuya película pasa bien las pruebas a que se somete y con una apariencia bastante aceptable.

La información obtenida en este estudio nos permite concluir para el método de cobertura pelicular:

Ventajas:

- Menor número de etapas.
- Drástica disminución del tiempo de recubrimiento.
- Menores costos (mano de obra y materiales).
- Escaso aumento en el peso del comprimido.
- Consiguiente reducción del peso y volumen de los lotes.
- Ausencia de agua en toda la operación.
- Protege contra aire, luz y humedad.
- Resistencia a la fractura y apertura mecánica.
- Gran versatilidad ya que las películas pueden ser transparentes u opacas, gastrorresistentes o no, incoloras o coloreadas.
- Posibilidad (en las transparentes) de apreciar las marcas del núcleo.
- Poco aumento en el tiempo de desintegración.
- Posibilidad de modificar a voluntad el perfil de disolución (películas insolubles, permeables, solubles, gastrorresistentes, etc.).
- Posibilidad de automatización.

Desventajas:

- La toxicidad de los solventes usados y la inflamabilidad de algunos de ellos que nos conducen a tomar precauciones especiales.

- Los núcleos deben poseer una superficie uniforme y lisa, no porosa, ya que dado el espesor pequeño de la película todos los defectos del núcleo se transmiten al exterior, pudiendo quedar una película dispareja.
- No hay que pasar por alto el problema de contaminación ambiental y las medidas aconsejables para eliminarla.
- Peligro potencial de explosión de los vapores de solvente.

B I B L I O G R A F I A

B I B L I O G R A F I A .

- (1) Doerr, D.W., Serles, E. R., and Deardorff, D.L.;
This Journal, 43, 433 (1954).
- (2) Spradling, A.B., U.S. pat. 2, 693, 437.
- (3) R. Clarkson, *Tablet Coating, Drug Cosmetic Ind.*, (1951).
- (4) T.H. Rowell, *The art. of coating tablets, Ibid*, 63., 308,
Sep. (1948); *Ibid.*, 63, 458, Oct. (1948); *Ibid.*, 64, 300
Marzo (1949).
- (5) F. Chilson, *Drug Cosmetic Ind.*, 84 (2) 219 (1959).
- (6) Doerr, D.W., Serles E.R., and Deardorff, D.L. U.S. pat.
2, 816, 061.
Doerr, D.W., Serles E.R., and Deardorff D.L. U.S. pat.
2, 816, 062.
- (7) Abbott Laboratories, *British pat.* 762, 229 (November 28,
1956).
- (8) W. Anderson and A. Sark, *Mfg. Chem. Aerosol News*, Sep. -
1967, 42.
- (9) D.G. Bhatta, T.D. Sokoloski, and V.N. Bhatta, *Journal of
Pharmaceutical Sciences*, Vol. 55, No. 10, 1116 - 1121
(October 1966).
- Dhiraj S. Mody, Morton W Scott, and Herbert A. Lieberman
Development of a Simple Automated Film-Coating Procedure
Journal Pharmaceutical Sciences. Vol. 53, No. 8, 949-952
August 1964.

- Leon Lachman and Jack Cooper
A. Programmed Automated Film - Coating Process
Journal Pharmaceutical Sciences. Vol. 52, No. 5, 490-496, May. 1963.
- Gilbert S. Banker. *Film Coating Theory and Practice*
Journal Pharmaceutical Sciences. Vol. 55, No. 1, 81-89, January 1966.
- Walter W. Holl, Theodore P. Michaels, and L. Paul Sinotte
A "Go, No-Go" Assay Procedure for Residual Amounts of Ace
tone in Film-Coated Tablets. *Journal Pharmaceutical - -*
Sciences Vol. 52, 817-818, Index 1963.
- Bill J. Munden, H.G. Dekay, and G.S. Banker. *Evaluation*
of Polymeric Materials I Vol. 53, No. 4, 395-401 April -
1964.
- Philip W. Stern. *Effects of Film Coatings on Tablet - -*
Hardness. *Journal Pharmaceutical Sciences*. Vol. 65, No.9,
1291-1295, September.1976.
- Salih Dincer and Sema Ozdurmus. *Mathematical Model for - -*
Enteric Film Coating of Tablets. *Journal Pharmaceutical*
Sciences Vol. 66, No. 8, 1070-1072, August 1977.
- V. Coletta and H. Rubin. *Film-Coating Techniques*. *Journal*
Pharmaceutical Sciences Vol. 53, No. 8, 953-955 August.1964
- Proyecto de un Manual de Grageado. Garza Silva, Manuel -
David 1975.

- *Los Metacrilatos en el Recubrimiento de Grageas.*
Rovelo Montesinos , Martha Gpe. 1978
- *Silesia Confitserie Manual No. 2. Manual Especial para la
fabricación de grageas. Silesia Essenzenfabric.*
Gerhard Hanke. K.G. Abt. Fachbücherei. Alemania 1973.
- *El Arte y Ciencia del Recubrimiento de Tabletetas.*
R. H. Sutaria. Prod. Quím. Farmacéutica, A.C.
- *"Remington's Pharmaceutical Sciences".*
13 th. ed., E.W. Martin, Ed., Mack Publishing Co.,
Easton, Pa., 1965.
- *Farmacotecnia, Teoría y Práctica. José Helman CECSA.*
Tomo VI, Cap. 48, pág. 1763-1792
- *Martindale. The Extra Pharmacopoeia.*
Twenty-Seventh Edition. Londres 1977.