

2ej  
78



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**ASPECTOS TEÓRICOS DE LA TECNOLOGÍA  
DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS:  
TABLETAS Y GRAGEAS**

**TRABAJO MONOGRÁFICO**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

P R E S E N T A :

**EVA RAQUEL MOGUEL JIMÉNEZ**

MEXICO, D. F.

1986



## **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 está 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

	Pág.
INTRODUCCION	
I.-GENERALIDADES -----	1
II.-CLASIFICACION -----	10
III.-COMPONENTES -----	26
IV.-FORMULACION -----	56
V.- PROCESOS DE MANUFACTURA -----	66
VI.-EQUIPO -----	105
VII.-CONTROLES -----	140
VIII.-CONCLUSIONES -----	168
BIBLIOGRAFIA -----	169

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

Durante la última década, la evolución de la tecnología farmacéutica ha sido verdaderamente apreciable. Esto ha generado una gran cantidad de información publicada en diferentes países, idiomas y medios ( revistas y libros generalmente ).

En algunos casos, esta literatura no está al alcance de todos aquellos que de una u otra forma tenemos la necesidad y el interés de estudiar aspectos relacionados a este tema.

La posibilidad de hacer más accesible, en forma sencilla y económica esta información, nos motivó a escribir esta recopilación, la cual como parte de un proyecto global que abarca una variedad de formas farmacéuticas, se inicia con el estudio de tabletas y grageas.

Estas formas sólidas dosificadas constituyen medicamentos de uso popular y formas ideales de administración de fármacos. Su desarrollo implica la investigación de las propiedades fisicoquímicas, farmacológicas y biofarmacéuticas de sus componentes.

En su fabricación se utilizan materiales y equipos que permiten controlar óptimamente las diferentes operaciones unitarias involucradas y la calidad del producto final. Esta calidad se verifica mediante el uso de técnicas analíticas validadas que nos proporcionan resultados precisos y exactos.

Actualmente, los laboratorios son capaces de fabricar a escala industrial y de manera rentable, tabletas y grageas con una gran perfección, manteniéndolas sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas durante un período previamente establecido.

## I.-GENERALIDADES

### TABLETAS

#### a) Antecedentes históricos

Aunque las tabletas se consideran de aparición relativamente moderna, éstas tienen sus antecedentes en la llamada "terra sigillata" (Tierra Sellada). En el año 500 A.C., los griegos retiraban de la isla de Lemnos en el Egeo, la arcilla hallada en grandes depósitos naturales, la cual amasaban en medallones que estampaban con sellos sacerdotales, de ahí el nombre de tierra sellada. Se utilizaba como adsorbente en intoxicaciones y diarreas, entre otros. En el año 2000 A.C., las civilizaciones de Babilonia y Egipto elaboraron pequeñas tabletas moldeadas de arcilla que tenían la misma utilidad.

A principios del siglo XIX, se idearon equipos para fabricar ladrillos (Mollerart, 1810) y briquetas de carbón; la conveniencia de hacer por medio de prensado las minas de los lápices, impulsó la mecánica de la compresión.

Brockedon en Inglaterra, inventó los primeros medios para hacer tabletas comprimidas y en 1843 patentó la producción de píldoras, pastillas y minas de lápices por presión en matrices (1,4).

La maquinaria para la compresión de tabletas comenzó a fabricarse poco tiempo después de la guerra civil en E.U.A. Personajes importantes como Wyeth que introdujo una rotativa que fabricaba tabletas comprimidas de clorato de potasio y Remington, participaron en la tecnología de la producción de tabletas. El término tableta comprimida, se piensa que se usó primeramente por John Wyeth y Brother de Filadelfia.

A finales del siglo XIX, las tabletas ya se habían difundido por varias partes del mundo y su popularidad continúa (2,3).

Actualmente desde el punto de vista tecnológico, se pretende perfeccionar la producción de tabletas, fabricando equipos más completos y eficientes, así como empleando nuevos materiales para el desarrollo de las formulaciones y las técnicas de manufactura.

#### b) Definición

El nombre de tableta deriva de tabla, que significa pieza plana y poco gruesa de cualquier materia. En un principio se dió este nombre en un sentido restringido a aquellas formas farmacéuticas sólidas de forma de tabla rectangular que se empleaban para disolverse en la boca (1).

La Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, define a las tabletas de la manera siguiente:

Tabletas o comprimidos. Sólidos generalmente de forma cilíndrica aplanada, biconvexa u otra, destinados para administrarse por vía oral, deglutiéndolos. Se desintegran en el medio estomacal. Se dosifican por unidad. Se preparan por compresión de una droga (fármaco) con o sin excipiente. Este puede estar constituido por aglutinantes, desintegrantes y lubricantes inertes, que además sirven de material de carga para obtener un peso determinado. Su preparación es un proceso industrial casi en su totalidad y excepcionalmente se pueden elaborar por moldeo. Según su contenido de principios activos varían de peso y tamaño (5). Esta definición está enfocada a tabletas comprimidas que únicamente se administran por vía oral, por lo que una definición de más utilidad y además didáctica en cuanto a la tecnología farmacéutica de los diferentes tipos de tabletas, es la que se encuentra en la U.S.P. La cual menciona que las tabletas son formas posológicas sólidas, que contienen sustancias medicinales como ingredientes activos, con o sin excipientes adicionales. Pueden prepararse ya sea por métodos de compresión o por moldeo (6).

#### c) Características de la forma farmacéutica

Las tabletas existen en forma variable, de acuerdo al objetivo de su utilidad, la mayoría tienen forma cilíndrica aplanada, existen redondas, ovaladas, oblongas o triangulares, entre las más comunes. La superficie, tanto inferior como superior, puede ser plana, redonda, cóncava o convexa en diversos grados. Algunas son gruesas, otras son delgadas. Las tabletas difieren en tamaños y pesos dependiendo de la cantidad de principio activo presente y de las características fisicoquímicas de éste, así como de la vía de administración a que estén destinadas.

Se fabrican en diferentes colores, lo que les da un carácter de distinción. Los diámetros y formas de las tabletas comprimidas están determinados por la matriz y punzones que se usan en la compresión. Algunos punzones tienen grabados resaltados que producen una impresión hueca sobre la superficie de la tableta. Otros punzones tienen grabados huecos, los cuales producen impresiones resaltadas como símbolos o monogramas en la superficie de la tableta. Los monogramas pueden colocarse en uno o en ambos lados de la tableta.

Algunas tabletas se marcan con ranuras que las dividen en medios o en cuartos, permitiendo romper la tableta para ser administrada fácilmente en cantidades parciales. Este tipo de ranuras son generalmente hechas en una sola cara o superficie de la tableta.

Además de las características físicas aparentes de las tabletas, existen es-

pecificaciones físicas y químicas consideradas como factores de importancia en el control de calidad del producto, no solamente como una garantía de la calidad, sino también para garantizar una eficacia terapéutica y ellas son: el peso, el espesor, la dureza, la friabilidad, el tiempo de desintegración, la disolución, la uniformidad de contenido y la valoración del principio activo.

Las tabletas se dividen en dos clases generales: aquéllas fabricadas por mé todos de compresión a gran escala y las fabricadas por métodos de moldeo en pequeña escala.

Las cualidades de una buena tableta son:

- 1) Debe ser suficientemente fuerte y resistente al rompimiento o desmenuzamiento durante el manejo en la producción, acondicionamiento, almacenamiento, transporte y uso.
- 2) El fármaco o ingrediente activo debe ser biodisponible generalmente (excepto activos de acción local), es decir que se absorba eficientemente cuando se requiera.
- 3) Los lotes de tabletas fabricadas deberán presentar uniformidad de peso y contenido de principio activo.
- 4) Debe ser de aspecto elegante y con características de color, forma y marcas (como ranuraciones, símbolos o monogramas) que identifiquen al produc to.
- 5) Debe conservar atributos funcionales del principio activo, que incluyen la estabilidad química y la acción terapéutica.
- 6) Debe mantener adecuada estabilidad fisicoquímica de sus ingredientes, durante un periodo de almacenamiento.
- 7) Debe estar libre de defectos tales como: raspaduras, roturas, decoloraciones, manchas y contaminaciones.

#### d) Ventajas y desventajas

El uso permanente y popular de esta forma farmacéutica se atribuye a las ven tajas farmacotécnicas que presenta, como son:

- Precisión de dosis, ya que por definición general la tableta es una unidad posológica en la cual existe una cantidad determinada de fármaco o fármacos lo que es de gran utilidad al médico para dosificar correctamente al pacien te.
- Preservación adecuada de las propiedades fisicoquímicas del producto durante un periodo de almacenaje.

- Estabilidad química y fisiológica de la actividad del fármaco, lo que ayuda a obtener una actividad farmacológica óptima.
- Eliminación de caracteres organolépticos indeseables. Muchos fármacos y aditivos poseen propiedades como olor, color y sabor desagradables y ésto - hace necesario utilizar técnicas que modifiquen estas propiedades, tales - como: enmascaramiento y atenuación, entre otras. En la manufactura de las tabletas, estas técnicas son parte ya de la formulación.
- Elegancia e identificación. El acabado y distinción de una tableta viene establecido por varias características del producto como son: el color, el aroma, la forma, el tamaño, las marcas por ranuraciones, símbolos o monogramas y el acondicionado.
- Fácil administración. Por sus características de tamaño y forma el paciente las maneja fácilmente, además, en el caso de las tabletas ranuradas, estas pueden dosificarse parcialmente y fácilmente en pequeñas piezas.
- Obtención de una biodisponibilidad programada cuando se requiera.

#### Desventajas

Más que desventajas pueden considerarse como limitaciones que alejan a esta forma farmacéutica de ser la ideal, las siguientes:

- Es prácticamente imposible administrar en forma correcta a pacientes lactantes y aquellos en estado de coma. Por lo que si el fármaco no se en-cuentra acondicionado en otra forma farmacéutica, viene a ser una limitante para el médico y el paciente.
- El sistema dinámico de absorción del fármaco se ve afectado para el caso de tabletas administradas por vía oral, comparando con otras formas farmacéuticas, ya que se debe considerar que la molécula del principio activo tiene que pasar por diferentes membranas y tejidos. Normalmente la absorción de un fármaco en una forma dosificada consiste en varias etapas: li-beración y disolución del fármaco, difusión hacia el sitio de absorción, penetración y distribución. En conjunto, la biodisponibilidad dependerá de estas etapas.

Refs. (1-14).

Nota 1: La abreviatura Refs. colocada al final de cada capítulo, indica las referencias generales que se consultaron para la elaboración de éste.

## GRAGEAS

a) Antecedentes históricos

El recubrimiento de píldoras se ha practicado por lo menos desde hace 10 siglos. A fines del siglo XIV ya se elaboraban grageas y en Francia en el siglo XVII, - Derenon para compensar el sabor amargo de píldoras y pastillas, las revestía con metales (oro y plata), y aún hoy queda en el lenguaje español, la expresión "dorar la píldora". Sonnedecker y Griffenhagen fueron personajes que relataron en forma documentada la historia del recubrimiento (11).

Los recubrimientos con soluciones de azúcar y gelatina se hicieron comunes hacia fines del siglo XVIII. No fue sino hasta el siglo XIX que las píldoras se recubrían en bombos giratorios. Se cree que Warner, farmacéutico de Filadelfia, fue de los primeros en recubrir con azúcar píldoras en bombos giratorios.

Una vez que aparecieron las tabletas reemplazando gradualmente a las píldoras, su recubrimiento se desarrolló más que como ciencia como un arte, el cual se ha ido sofisticando y controlando. Las tabletas fueron recubiertas en bombos giratorios y este tipo de recubrimiento por muchos años se consideró un arte secreto. Wiegand en 1902 sugirió que el recubrimiento con azúcar podía aprenderse practicando en los bombos giratorios, fue así como se adquirió la destreza y el aprendizaje suficiente para esta operación.

Antiguamente las formulaciones que se empleaban para recubrir, se preparaban - usando adyuvantes que se tenían a la mano. Hoy en día no es sorpresa que las formulaciones tradicionales contengan adyuvantes como azúcar, gelatina, acacia y manteca de cacao, ya que éstos fueron materiales usados para aquella experimentación.

Las formulaciones y métodos para el recubrimiento con azúcar tienden a ser clásicos y no han cambiado mucho durante seis décadas (1,4).

A comienzos del siglo XX aparecieron revestimientos capaces de proporcionar impermeabilización y resistencia al jugo gástrico; es lo que se conoce como recubrimiento con película entérica que viene a complementar la tecnología farmacéutica de las grageas. Este concepto fue primeramente descrito en la literatura en 1930, el primer producto comercial con este recubrimiento salió al mercado en 1954 (10).

El diseño de nuevos equipos para el recubrimiento de tabletas, así como el desarrollo de nuevos materiales ha venido avanzando en el presente siglo.

Las primeras tabletas recubiertas por compresión aparecieron en el mercado en el año de 1953.

Poco tiempo después salieron al mercado tabletas recubiertas por el método de

La altura y el radio de curvatura de los núcleos influyen en la cantidad de recubrimiento. Es importante que los bordes sean cortos, para evitar segmentos de recubrimiento que por su espesor sean frágiles. La zona crítica de curvatura se mejora usando punzones de mayor concavidad de donde el núcleo resultante será de forma más convexa, de bordes con aristas menos pronunciadas, más fácil de rodar y redondeable con menos capas de recubrimiento.

Los núcleos deben tener una superficie uniforme, lisa y sin polvo para evitar que éste se adhiera durante el recubrimiento y se obtengan grageas con superficies ásperas.

Los núcleos además, deben tener una dureza tal que permita emplearlos en la operación de recubrimiento sin que se fracturen, pero no tan alta que aumente el tiempo de desintegración. Así como también, minimice la tendencia a la absorción de los disolventes por los núcleos durante el proceso.

Una limitante de la duración y firmeza de los recubrimientos es la humedad, por lo tanto, los núcleos deberán estar secos antes de iniciar su recubrimiento.

Los núcleos de superficie plana, preferentemente se recubren por el procedimiento en seco conocido como recubrimiento por compresión, que por sus limitantes se ha visto restringido (9).

- Las características físicas y químicas del núcleo son las que repercuten finalmente en el recubrimiento. Para que un núcleo pueda emplearse en la manufactura de grageas, no debe tener defectos físicos como:
  - 1) Descascaramiento (controlado adecuadamente la friabilidad).
  - 2) Desgaste en la superficie (deben revisarse los punzones y evitar adherencias de material en sus caras).
  - 3) No debe haber variación de peso y dureza en los lotes de los núcleos fabricados.
- Los controles fisicoquímicos que se siguen para los núcleos son los mismos que se realizan para las tabletas.

Las grageas que se obtienen por recubrimiento de azúcar, presentan características de confites coloreados o no, redondeados y con brillo superficial que les imparte elegancia para su presentación al mercado.

Las grageas que se obtienen por recubrimiento de película, presentan las características originales del núcleo como forma, tamaño y superficie, ya que sólo se trata de una cubierta delgada. Pueden ser coloreadas o no, con lustrado en la superficie que también les imparte elegancia para su presentación al mercado. La gragea en su superficie puede llevar elementos de identificación como son

recubrimiento por aspersión de soluciones en un lecho fluidizado (4).

Los adelantos más recientes fundamentan la importancia de la liberación de principios activos del interior y exterior de la gragea. Actualmente la experiencia obtenida hace posible recubrir también partículas sólidas, sean polvos o granulados, para lograr preparaciones de liberación programada.

Sin embargo, las tabletas (núcleos) son aún frecuentemente recubiertas en los bombos giratorios y el diseño de éstos no ha cambiado significativamente en años recientes, por lo que el recubrimiento en este equipo es el de mayor uso en la industria (11).

#### b) Definición

Las formas posológicas que se administran por vía oral presuponen la aceptación del paciente, lo cual no siempre es cierto. Con frecuencia los caracteres organolépticos son los que operan el rechazo. De manera que con la aparición de formas sólidas, como las píldoras y tabletas, buscando su aceptabilidad se usó la edulcoración, ya antes considerada en el arte de la confitería y de ahí que las grageas se consideraran como confites menudos de varios colores (1,12).

En la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos definen en forma general a las grageas como: tabletas o comprimidos recubiertos con varias capas de azúcar, coloreadas o no. Se administran por vía oral, deglutiéndolas. Se dosifican por unidad (5).

La definición antes mencionada no enfoca en su totalidad todos los tipos de grageas. En tecnología farmacéutica una gragea es: tableta (núcleo) recubierta - que se encuentra dosificada por unidad. El recubrimiento puede ser de varios tipos: con capas de azúcar y polvos insolubles, con película de resinas poliméricas y por compresión.

En esta última definición se menciona la palabra "núcleo", la cual se está refiriendo a una tableta comprimida que pierde su categoría como tal, para pasar a ser un núcleo por poseer características especiales que permiten recubrirlo.

#### c) Características de la forma farmacéutica

Las características geométricas como forma y tamaño, y físicas como superficie y dureza, son de importancia en los núcleos a recubrir, ya que son determinantes en cuanto al método de recubrimiento a seguir. Para los métodos de grageo con azúcar y con película los núcleos generalmente son convexos o curvos ( los cuales resultan de punzones cóncavos o esféricos) a fin de que ruedan fácilmente y no se adhieran entre sí en el proceso de grageo.

símbolos o monogramas impresos; la impresión de éstos debe ser "inerte" fisiológicamente.

- Una gragea óptimamente recubierta no debe presentar defectos físicos como:
  - 1) Ampollamiento en la superficie
  - 2) Arrugamiento
  - 3) Sudado
  - 4) Manchado
  - 5) Apariencia de cáscara de naranja, entre otros (14).

Los controles que garantizan la calidad y biodisponibilidad de esta forma farmacéutica incluyen:

- 1) Caracteres organolépticos: sabor, color y olor.
- 2) Caracteres geométricos: tamaño y forma.
- 3) Caracteres mecánicos: resistencia mecánica (friabilidad).
- 4) Especificaciones fisicoquímicas: tiempo de desintegración, disolución, uniformidad de contenido y valoración del principio activo (1,4).

#### d) Ventajas y desventajas

El empleo de esta forma farmacéutica ofrece las siguientes ventajas:

- Enmascara malos sabores y olores. Lo que hace posible la plena aceptación del medicamento por el paciente.
- Protege a los componentes del núcleo, evitando así la degradación de éstos por fenómenos como oxidación, hidrólisis o fotólisis.
- Previene al paciente del contacto con algún fármaco irritante que puede ser agresivo para el estómago.
- Facilita su administración debido a la superficie pareja y deslizante que presenta.
- Evita incompatibilidades entre sus ingredientes, lo cual se logra separando a éstos, repartiéndolos en el núcleo y en el recubrimiento, cuando se requiere.
- Controla la liberación del fármaco con recubrimiento entérico cuando se requiere que el fármaco se libere y absorba en el intestino.
- Prolonga o retarda la absorción del principio activo, controlando la liberación del fármaco por una acción sostenida; es decir, se logra una biodisponibilidad programada.
- Mejora la apariencia de la tableta (núcleo), tanto utilizando diferentes colores y lustre final que imparte elegancia a la superficie, así como por la impresión de letras, monogramas u otros símbolos que son elementos de identificación.

Las desventajas de esta forma farmacéutica se pueden considerar las mismas que para tabletas.

En cuanto a la biodisponibilidad, el tener un recubrimiento implica aún más dificultad para liberar el fármaco, por lo que es necesario correlacionar los datos de pruebas in vitro e in vivo de parámetros como tiempo de desintegración y disolución.

Refs. (1-15).

## II.- CLASIFICACION

### TABLETAS

En este capítulo se describen los tipos de tabletas en base a su vía de administración.

La absorción de fármacos se considera como un proceso por el cual el principio o principios activos pasan a través de membranas biológicas al torrente circulatorio y por medio de la sangre se distribuyen a todo el organismo. Por lo tanto, la absorción de fármacos depende en forma muy marcada de la vía de administración (16).

ADMINISTRACION	TABLETAS	CLASIFICACION
A. Tracto Gastrointestinal - Vía oral	a) Comprimidas	a.1) Orales simples
		a.2) Efervescentes
		a.3) Bucales
		a.4) Masticables
		a.5) Sublinguales
		a.6) Solubles
		a.7) Acción prolongada
	b) Moldeadas	b.1) Trituradas (solubles)
B. Tópica - Vía cutánea	a) Comprimidas	a.1) Para solución
C. Vaginal - Vía Vaginal	a) Comprimidas	a.1) Vaginales
D. Parental: - Vía Subcutánea	a) Comprimidas	a.1) Pellets
- Vía Intramuscular	b) Moldeadas	b.1) Hipodérmicas (solubles)

#### A.- Administración en tracto gastrointestinal:

- Vía de administración enteral u oral.- La vía oral es el método más común de administración de fármacos. Es cómodo y económico, pero puede presentar algunas desventajas como: irritación de la mucosa gastrointestinal, destrucción de algunos fármacos por la acción de enzimas digestivas o por el pH ácido del estómago y absorción potencialmente irregular e incompleta para fármacos poco solubles, que se absorben lentamente o que son inestables. Otra desventaja sería una posible degradación del fármaco por las enzimas de la flora intestinal o del hígado antes de llegar a la circulación general.

La absorción en el tracto gastrointestinal depende de factores determinantes como son: la superficie y el estado fisiológico del sitio de absorción, propiedades físicoquímicas del fármaco, flujo sanguíneo al sitio de absorción y concentración del fármaco en el sitio de absorción (17,18).

- Cabe diferenciar los términos fármaco o principio activo y forma farmacéutica. El fármaco o principio activo es una sustancia química pura que se utiliza con fines terapéuticos (de prevención, alivio o curación de enfermedades). Forma farmacéutica (para el caso tableta) es la presentación final del medicamento para su conveniente administración.

Los tipos de tabletas destinadas a la administración oral son las siguientes:

- a) Tabletas comprimidas. La gran mayoría de las tabletas manufacturadas son hechas por compresión. Son formas sólidas dosificadas de sustancias medicinales que usualmente se preparan con la ayuda de adyuvantes farmacéuticos los cuales incluyen: diluentes, adhesivos y aglutinantes, agentes desintegrantes, agentes lubricantes, diversos colorantes y saborizantes. Son manufacturadas con máquinas tableteadoras capaces de ejercer gran presión para compactar polvos, cristales o materiales granulados, solos o en combinación con adyuvantes usando varias formas de punzones y matrices según el objetivo de su fabricación. Las tabletas comprimidas son la forma sólida dosificada que más ampliamente se utiliza en la actualidad. En el transcurso de los años las tabletas comprimidas han adquirido diversas formas específicas de acuerdo a su utilidad. En muchas ocasiones el nombre del tipo de tableta indica como se administra, por ejemplo: oral simple, masticable, sublingual, bucal, implantación y vaginal. Otros nombres como efervescente, soluble o de acción prolongada se refieren a un modo específico de acción.

- a.1) Tabletas orales simples.- El uso de medicación oral está lejos de introducir

directamente el fármaco al torrente circulatorio. Cuando el principio activo se absorbe a través del tracto gastrointestinal atraviesa la membrana que revisita los capilares de la vena mesentérica superior, luego llega al hígado (órgano de mayor detoxificación) por la vena porta, introduciéndose a la vena cava inferior antes de llegar al corazón y a la circulación arterial de donde el fármaco se distribuye a todo el cuerpo (10).

En el capítulo 1 se mencionó la definición que da la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos de tabletas o comprimidos. Esta definición es aplicable a tabletas comprimidas de administración oral clasificadas como orales simples.

- a.2) Tabletas efervescentes.- La efervescencia se define como la producción de burbujas de gas en un líquido a partir de una reacción química. Las mezclas efervescentes ya se utilizaban medicinalmente desde hace muchos años; ofrecen la ventaja de dosis única y un sabor placentero debido a la carbonatación, la cual ayuda a enmascarar el sabor objetable de algunas sustancias medicinales. Originalmente, las mezclas efervescentes se presentaban como gránulos efervescentes; cuando se desarrolló la mecánica de la compresión los materiales granulados se comenzaron a comprimir en tabletas.

Las tabletas efervescentes se preparan por la compresión de gránulos de sales efervescentes u otros materiales que tienen la capacidad de liberar gas en contacto con el agua. Contienen en adición a sus ingredientes activos, mezclas de ácidos orgánicos (como ácido cítrico, ácido tartárico) y bicarbonato de sodio con lo cual se libera dióxido de carbono al disolver la mezcla en agua, éste último actúa como un desintegrante y produce efervescencia (6,7).

El  $\text{CO}_2$  también actúa como anestésico suave en las papilas gustativas, enmascarando malos sabores y al llegar al estómago como carminativo.

Las tabletas efervescentes deben disolverse previa y totalmente en agua para su administración.

- a.3) Tabletas bucales.- Como su nombre lo indica, son tabletas que se colocan en la cavidad bucal (entre la encía y la parte interna de la mejilla), de donde el principio activo se absorbe continuamente a través de la mucosa bucal. Estas preparaciones contienen fármacos que se destruyen, inactivan o no se absorben en el tracto gastrointestinal, pero que se absorben directamente a través de la mucosa bucal. Se diseñan para disolverse lentamente manteniendo al fármaco en el sitio de absorción, ya que una rápida desintegración conduce a deglutir parte del principio

activo con la saliva e inactivarlo.

Usualmente son tabletas pequeñas, planas u ovajes que se formulan como tabletas para chupar.

Las tabletas bucales en su elaboración se comprimen con una presión moderada para que se disuelvan en un periodo aproximado de 30 minutos. Ejemplo de principios activos usados para esta forma farmacéutica son las hormonas esteroidales. La absorción de principios activos a través de la mucosa altamente vascular que reviste a la cavidad bucal, permite que el fármaco se transporte por los capilares y venas bucales a la vena yugular y a la vena cava superior, y directamente entre al corazón y a la circulación arterial.

Los fármacos, por lo tanto no pasan por el hígado que podría inactivarlos (10,17).

Las tabletas bucales deben retenerse sobre la superficie absorbente durante el tiempo suficiente para que se lleve a cabo la absorción.

a.4) Tabletas masticables.- Tabletás comprimidas las cuales deben masticarse antes de deglutirse.

La masticación hace que se obtenga una desintegración rápida y uniforme. Para el caso de pacientes que no puedan masticar, la tableta se disuelve en la boca. Son útiles en formulaciones de tabletas para niños y comúnmente se emplean en la preparación de multivitamínicos. Se usan también en la administración de antiácidos recomendados en personas que sufren de dolores gástricos y que requieren de alivio inmediato.

Las tabletas masticables se recomiendan para personas con dificultad de tragar o en infantes que no saben tragar con agua.

a.5) Tabletas sublinguales.- Tabletás comprimidas las cuales deben disolverse debajo de la lengua.

En la administración sublingual, la absorción por la mucosa bucal tiene especial significación pese a que la superficie de absorción es pequeña. Por ejemplo: la nitroglicerina que es un fármaco liposoluble y muy potente se administra en pequeñas dosis por esta vía, ya que la absorción es rápida y el efecto se observa en menos de dos minutos, lo que se aprovecha para el tratamiento de angina de pecho (9).

En el caso de la nitroglicerina, las tabletas sublinguales se preparan para disolverse rápidamente y proporcionar de esa manera el efecto terapéutico del principio activo. Considerando la excepción anterior, entre otras, estas preparaciones se diseñan de manera que el fármaco pueda mantenerse en el sitio de absorción hasta que la absorción se lleve a cabo. La disolución es lenta liberándose poco a poco

el principio activo, pues una desintegración rápida originaría el deglutir el fármaco con saliva e inactivarlo, al igual que en las tabletas bucales.

a.6) Tabletas solubles.- Tabletas comprimidas que se componen de sustancias solubles. Se utilizan para administración oral y absorción bucal. Las tabletas solubles se han usado ampliamente en la industria farmacéutica. Antiguamente la producción de ellas se realizaba por el método de moldeo. Ejemplos de productos hechos de esta manera son las tabletas trituradas.

Ya que la demanda de tabletas solubles se incrementó, el moldeo fue reemplazado por la maquinaria para tabletas comprimidas.

a.7) Tabletas de acción prolongada.- Existen ocasiones en que los fármacos requieren de una sola administración, pero no se considera éste el caso más usual. La administración puede ser repetitiva para mantener una concentración constante de fármaco en la sangre y en los tejidos, obteniéndose así una respuesta -- uniforme. Se requiere que el fármaco se libere a una velocidad controlada en un intervalo prolongado de tiempo.

El régimen de dosificación ideal es aquel que permite alcanzar niveles terapéuticos del fármaco en el sitio de acción y mantenerlos durante el tratamiento. Las formas farmacéuticas que entran en esta clasificación han sido denominadas como: acción sostenida, acción prolongada, acción retardada y liberación gradual, entre otras.

Una definición simple de forma farmacéutica de acción prolongada es: forma dosificada que prolonga la actividad terapéutica del fármaco o principio activo. La manufactura de productos de acción prolongada es difícil y envuelve consideraciones como propiedades fisicoquímicas del fármaco, farmacocinética y vía de administración, entre otras.

#### Ventajas:

- Mantienen el efecto farmacológico en un periodo de tiempo más largo que aquel comúnmente obtenido en los preparados normales.
- Evitan olvidos involuntarios de administración de dosis repetitivas y disminuyen el número de dosis, ya que la administración se hace en periodos más largos.
- Emplean una cantidad menor de fármaco generalmente, pues se está entregando la cantidad requerida. Reduciéndose los efectos secundarios o tóxicos que ocurren con altos niveles del fármaco en la sangre.
- Permiten la reducción de molestias gastrointestinales ocasionadas por fármacos irritantes e inclusive facilitan la administración de sustancias agresivas (9,15).

### Definiciones:

- Tabletas de acción prolongada.- Tabletas comprimidas de administración oral, las cuales siguen procedimientos especiales en su elaboración para liberar lenta y gradualmente los principios activos en su pasaje através del tracto gastro intestinal.
- Acción retardada.- Aquéllas tabletas que liberan el fármaco en intervalos de tiempo después de su administración o hasta que ciertas condiciones fisiológicas existan.
- Acción repetida.- Tabletas las cuales periódicamente liberan una dosis completa del fármaco a los fluidos gastrointestinales, por mecanismos de solubilidad o volumen de los excipientes.
- Acción sostenida.- Tabletas las cuales continuamente liberan incrementos de concentración de fármaco a los fluidos gastrointestinales. La velocidad de absorción es igual a la velocidad de eliminación en un periodo prolongado, generalmente de 10 a 12 horas.

La elaboración de tabletas de acción prolongada incluye no solamente gránulos - obtenidos por métodos usuales, los cuales contienen dosis del fármaco, sino también gránulos recubiertos que contienen dosis del fármaco y son lentamente digeribles. Los gránulos se recubren con materiales escasamente solubles o con mezclas de soluciones que contienen aditivos capaces de retardar la liberación del fármaco.

### Métodos Farmacéuticos para obtener acción prolongada:

- 1) Gránulos recubiertos por sustancias grasas como cera de carnauba, cera de abeja, ácidos grasos, gomas naturales como goma laca y sustancias poliméricas. Durante el proceso de elaboración de tabletas, en la operación de compresión deben tenerse precauciones para evitar la ruptura de la cubierta de los gránulos, aunque el recubrimiento es elástico para este propósito.  
Este tipo de preparados está constituido por una mezcla de gránulos de forma - que se pretende sea esférica.  
La dosis inicial se entrega el organismo por gránulos sin recubrir y la dosis de acción prolongada se proporciona por gránulos con distinto grado de recubrimiento. Por lo tanto la "acción sostenida" se favorece debido a que existe la posibilidad de producir gránulos con una gama bastante amplia de grosor de recubrimiento.
- 2) Formación de complejos o sales poco solubles en agua.- Es un procedimiento a-

plicable a fármacos que tengan grupos aminos y que formen compuestos insolubles con el ácido tánico (tanatos). Una vez administrada la tableta, el complejo en el tracto gastrointestinal reacciona con los electrolitos y libera lentamente el fármaco para su absorción.

- 3) Empleo de resinas de intercambio iónico.- Las resinas de intercambio iónico - tienen la propiedad de extraer iones en solución e intercambiarlos por los que poseen en su molécula. En este procedimiento se trata de formar un complejo - resina-fármaco para su posterior disociación en el tubo gastrointestinal. El fármaco se libera lentamente por intercambio de éste y algún ión del medio; para que se produzca el intercambio es necesario tener concentraciones altas del ión en el sitio de liberación.

En base a la naturaleza del fármaco, se usa un tipo de resina, si es ácido la resina es aniónica, si es básico la resina es catiónica. Si es necesario la dosis inicial del fármaco puede agregarse libre (7).

- 4) Empleo de gomas y coloides hidrofílicos.- Este procedimiento usa mezclas de fármaco con gomas u otras sustancias coloidales hidrofílicas. Cuando la tableta se pone en contacto con el medio digestivo libera rápidamente el fármaco que se encuentra en la superficie de la tableta, luego de transcurrido un periodo de tiempo, por hidratación y gelación de la goma o del hidrocoloide, se forma una barrera de alta viscosidad en la interfase líquido comprimido, la cual provoca que la liberación del fármaco sea lenta. Las tabletas obtenidas por este método se denominan de matriz hidrofílica.

Ejemplos de sustancias que comunmente se emplean: goma arábiga y derivados de celulosa, entre otras. Darán mejores resultados las sustancias que se hidratan fácil y rápidamente a la temperatura normal del cuerpo.

- 5) Empleo de sustancias plásticas.- Consiste en mezclas de fármaco con sustancias poliméricas. La tableta de matriz plástica al pasar por el tracto gastrointestinal libera lentamente el fármaco y conserva su estructura, excretándose como tal. Sustancias que se emplean en este método son : metacrilato-metilmetacrilato y cloruro de polivinilo, entre otras. En la tableta se incluyen además adyuvantes denominados canalizadores, muy solubles en agua que permiten que los líquidos del exterior penetren y extraigan el fármaco (9,20).

- b) Tabletas moldeadas. En la actualidad prácticamente están fuera de uso.

- b.1) Tabletas trituradas.- Pequeñas masas moldeadas en forma de disco (8).-

Su nombre deriva de que antiguamente se preparaban con trituraciones (polvos). Estas trituraciones eran diluciones al 10% de principio activo en lactosa, fina

mente divididos, lo que hace más fácil el moldeo y la división precisa del fármaco en dosis simple.

Su base consistía en lactosa, manitol, dextrosa u otros materiales altamente solubles en agua (4,10).

Eran tabletas blandas de una rápida solubilidad y muy friables debido a su elaboración por moldeo. Contenían pequeñas cantidades de fármacos que en cantidades pequeñas presentaban efecto farmacológico.

Se usaban en administración oral para ciertos principios activos y para absorción sublingual (nitroglicerina). Las tabletas sublinguales de nitroglicerina frecuentemente se formulaban como tabletas moldeadas, que debían desintegrarse y disolverse rápidamente, para la absorción del fármaco.

Alcaloides y principios activos altamente tóxicos se usaban en dosis bajas para la preparación de tabletas trituradas.

Muchos farmacéuticos empleaban las tabletas trituradas en mezclas de procedimientos para preparación de formas sólidas o líquidas dosificadas. Por ejemplo: en ocasiones las tabletas podían ser colocadas dentro de cápsulas que dan ya la cantidad exacta de principio activo o también podían usarse para reforzar preparaciones líquidas por disolución de un número apropiado de tabletas. En estos casos se denominaban tabletas de distribución o mejor dicho para mezclas puesto que ésta era su utilidad. Las tabletas para mezcla proveían una cantidad precisa de fármaco, el cual evitaba la necesidad de pesar pequeñas cantidades. Se surtían para preparaciones extemporáneas (9).

#### B.-Administración tópica:

- Vía de administración cutánea.- La absorción de fármacos por la piel no se considera como una vía importante.

Al emplear sustancias hidrosolubles en solución acuosa, las cuales no se absorben por la piel, se logra solamente un efecto local por una administración tópica de los fármacos.

##### a) Tabletas comprimidas

a.1) Tabletas para solución.- Tabletas comprimidas que se emplean para la preparación de soluciones. Pocas tabletas se usan para hacer soluciones de uso local, disolviéndose en un volumen específico de solución acuosa. Tabletas de permanganato de potasio y de mercurocromo son útiles para la preparación de soluciones limpiadoras y desinfectantes (4,8).

#### C.-Administración vaginal:

- Vía de administración vaginal.- La vagina cuya mucosa posee un epitelio plano estratificado que recubre también el cuello uterino, absorbe fácilmente las sustancias liposolubles y algunas hidrosolubles o polares, en base a las leyes del transporte por membrana. Esta vía se utiliza normalmente para conseguir efectos locales sobre la mucosa.

La pared vaginal posee una alta irrigación sanguínea que se cumple en gran parte por la arteria vaginal, pero además recibe ramas de arterias vecinas, uterina, vesical inferior, pudenda interna y hemorroidal media. De manera que los medicamentos que se administran por vía vaginal se absorben por la pared vaginal, ingresando a la circulación general a través de los sistemas venoso y linfático sin pasar por el hígado (17,18).

a) Tabletas comprimidas

a.1) Tabletas vaginales.- Tabletas comprimidas destinadas para administrarse por vía vaginal. Ejemplo de ellas son: las tabletas de metronidazol. Se prefieren las formas achatadas para facilitar su aplicación y ofrecer mayor superficie de contacto con el fluido vaginal.

La desintegración de éstas merece especial consideración, debe tratarse de que se lleve a cabo rápidamente, ya que la vagina es una región que no contiene una gran cantidad de fluido (sobre todo en estados patológicos donde se reseca).

Las tabletas vaginales pueden ser efervescentes, obteniéndose la ventaja de que serán de desintegración rápida. Suele usarse para ello el ácido tartárico o cítrico, también se emplea ácido bórico.

Existen en una variedad de formas y en su administración deben colocarse lo más profundamente en la vagina para su mejor aprovechamiento (8,22).

D.-Administración parenteral:

- Vía de administración subcutánea.- En el caso de preparaciones de depósito la velocidad de absorción es suficientemente constante para asegurar un efecto sostenido.

Esta vía es de utilidad para fármacos que se implantan bajo la piel en forma de pellets. Presenta limitaciones como posible dolor o necrosis debido a sustancias irritantes en la zona de depósito. La absorción subcutánea se realiza por difusión simple de acuerdo al gradiente de concentración entre el sitio de depósito y el plasma. La velocidad está limitada por la superficie de las membranas capilares absorbentes y por la solubilidad, el coeficiente de partición y el grado de ionización de la sustancia en el líquido intersticial.

La mayoría de las sustancias administradas por vía subcutánea se absorben por

transporte pasivo por el proceso de difusión a través de capilares sanguíneos o linfáticos (17,18).

a) Tabletas comprimidas

- a.1) Pellets.- Pequeñas tabletas comprimidas estériles las cuales se colocan en el tejido blando bajo la piel mediante una pequeña intervención quirúrgica (incisión) o por inyectores Kearns o Perloff. Constituyen principios activos altamente purificados y usualmente comprimidos sin excipientes adicionales. Esta forma dosificada se usa primordialmente para administrar fármacos esteroidales como testosterona y desoxicorticosterona (4,8).

Los pellets se consideran preparados farmacéuticos de acción prolongada, de donde el fármaco se libera inicialmente en la cantidad suficiente para ejercer su acción farmacológica y posteriormente se libera en forma lenta (en un tiempo de 1 a varios meses para llevar a cabo el efecto terapéutico). Como resultado de su dureza y baja solubilidad el fármaco se libera lentamente del sitio de depósito. El periodo de acción del fármaco es más largo que el de la administración oral.

La utilidad de los pellets es mayor en veterinaria que en medicina humana. Con excepciones se preparan por moldeo. Generalmente son cilíndricos de superficies planas y la altura es mayor que su diámetro.

- Vía de administración intramuscular.- La absorción se realiza por difusión simple.

Los fármacos en solución acuosa se absorben rápidamente después de su inyección intramuscular. La forma de absorción es a partir de la diseminación rápida del líquido a lo largo del tejido conectivo entre las fibras musculares. Se forma una amplia superficie de absorción, muy vascularizada y relativamente pobre en nervios sensitivos (17).

b) Tabletas moldeadas

- b.1) Tabletas hipodérmicas.- Tabletas moldeadas, pequeñas, blandas y muy solubles en agua. En un principio se usaron en la preparación extemporánea de soluciones parentales (inyecciones hipodérmicas). Narcóticos en presentación de tabletas - hipodérmicas originalmente se disolvían en agua estéril para administrarse en inyección.

La dificultad de conservar la esterilidad en la solución disminuyó la utilidad de este tipo de tabletas.

Para conveniencia del médico, las tabletas hipodérmicas se elaboraban con dife-

rentes concentraciones de fármaco y así él podía preparar la solución parenteral de acuerdo a las necesidades del paciente.

En la elaboración de tabletas hipodérmicas se usaba una técnica de moldeo o más adelante compresión moderada donde se intentaba un alto grado de sanitización, más no la esterilidad.

Debido a la necesidad de estabilidad de fármacos en las soluciones parenterales y la esterilidad completa, ya no hay justificación para el uso de tabletas hipodérmicas. Se han desarrollado técnicas de manufactura para soluciones y polvos para soluciones parenterales, los cuales se acondicionan en viales de dosis simple y múltiple, asegurándose así la estabilidad y esterilidad de los componentes en la formulación (4,6).

Refs. (1-2, 4-10, 15-22).

## GRAGEAS

Tabletas comprimidas (núcleos) recubiertas que se administran por vía oral, la cual se ha explicado anteriormente. Su absorción es a nivel del tracto gastrointestinal.

ADMINISTRACION	GRAGEAS	CLASIFICACION
A. Tracto Gastro-intestinal -Vía oral	a) Tabletas recubiertas con azúcar	a.1) Grageo convencional (jarabes y polvos) a.2) Grageo con suspensión (Slurry) (Suspensión de polvos en jarabes)
	b) Tabletas recubiertas con película	b.1) Recubrimiento entérico b.2) Recubrimiento no entérico
	c) Tabletas recubiertas con una segunda tableta	c.1) Recubrimiento por compresión
	d) Grageas de acción prolongada	d.1) Grageas con núcleo ácido resistente (acción retardada) d.2) Grageas con núcleo de erosión lenta (acción sostenida). d.3) Recubrimiento por compresión de núcleos de acción prolongada: 1) Erosión lenta 2) Matriz plástica 3) Matriz hidrofílica 4) Recubrimiento con película entérica
	Nota 2.- Las grageas de acción prolongada pueden ser elaboradas por cualquiera de los tres métodos anteriores (a, b y c)	

A.-Administración en tracto gastrointestinal:

- Vía de administración oral.

a) Tabletas recubiertas con azúcar.- Núcleos recubiertos con varias capas de azúcar, de superficie redondeada, tersa y brillante. Pueden ser coloreados o no. En el capítulo 1 se mencionó la definición que da la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos para grageas. Esta definición es aplicable a las tabletas recubiertas con azúcar.

- a.1) Grageo convencional. Clásicamente los núcleos se han recubierto con azúcar, aplicando soluciones de sacarosa y polvos adsorbentes-adhesivos como almidón, carbonato de calcio, talco y dióxido de titanio.
- a.2) Grageo con suspensión (Slurry). Los núcleos también pueden recubrirse con - azúcar, aplicando soluciones acuosas que consisten en polvos adsorbentes-adhesivos suspendidos en jarabes espesos.
- El recubrimiento de azúcar es soluble en agua y se disuelve rápidamente después de administrar la gragea.

b) Tabletas recubiertas con película.- Núcleos recubiertos con una película delgada, resistente y uniforme, de materiales entéricos o no entéricos. Pueden ser coloreados o no, con brillo superficial. Se dosifican por unidad.

- b.1) Recubrimiento entérico. Núcleos recubiertos con una película insoluble en el fluido gástrico, capaz de disolverse en el intestino, liberando el fármaco para su absorción. Las tabletas con recubrimiento entérico también se denominan enterosolubles.

El recubrimiento entérico puede proporcionar una acción repetida del fármaco en el organismo.

La parte principal de absorción en el tracto gastrointestinal, se lleva a cabo en la mucosa del intestino delgado, lo que se debe especialmente a su gran superficie absorbente (17).

El pH del estómago varía de 1.5 a 4. La llegada de la forma farmacéutica al intestino depende del tiempo de vaciamiento gástrico, el cual puede variar por - factores psicológicos y fisiológicos del organismo.

Se ha demostrado que en la parte superior del intestino delgado, existe un pH ligeramente ácido.

Para seleccionar una sustancia entérica, el farmacéutico debe basarse razonablemente en la solubilidad a un pH cercano a 5 o poco mayor. Además se ha - considerado un promedio de vaciamiento del estómago de 6 hrs. Como los sólidos permanecen un tiempo más corto en el estómago vacío que en el estómago lleno, los productos de recubrimiento entérico generalmente se administran 2 hrs. antes de los alimentos para obtener un tiempo uniforme de vaciamiento (7).

Las sustancias para recubrimiento entérico normalmente consisten en ingredientes que tienen grupos ácidos. A un pH bajo por ejemplo 1.5 a 2.5 la ionización de la sustancia ácida no ocurre y ésta existe en forma no disociada e insoluble. Si el pH se incrementa a lo largo del tracto gastrointestinal, la sustancia ácida se ioniza en gran parte encontrándose en forma soluble, por lo tanto el recu-

brimiento se disuelve y permite la liberación del fármaco. El pH del tracto intestinal varía de 3.9 a 7.9. La disolución de las sustancias entéricas no requiere de un pH muy alcalino.

El acetatoftalato de celulosa se disuelve normalmente a un pH aproximado de 6 y el shellac a un pH alrededor de 6.4.

La disolución de un recubrimiento entérico puede depender ya sea de la hidrólisis de los ingredientes entéricos por enzimas del intestino o emulsificación y dispersión por sales biliares o ambas. La hidroxipropilmetilcelulosa, grasas y derivados de grasas pueden disolverse por ambos mecanismos. El estearato de butilo se hidroliza por esterasas a butanol y ácido esteárico. Un tercer mecanismo para disolver el recubrimiento entérico es el periodo de tiempo en contacto con la humedad (8).

b.2) Recubrimiento no entérico. Núcleos recubiertos con películas solubles en el fluido gástrico, donde se desintegran y actúan. Son llamados también gastro-solubles.

- Los recubrimientos pelliculares con función entérica o no entérica pueden emplearse para procesos de grageo con azúcar y funcionar como sellos impermeabilizantes al agua en la etapa primaria (sellado) del grageo, evitándose así la descomposición de los ingredientes del núcleo.

c.) Tabletas recubiertas con una segunda tableta.- Núcleos recubiertos con una capa de materiales sólidos compresibles, que consisten en granulados preparados por técnicas comunes para la producción de tabletas.

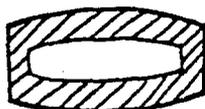
c.1) Recubrimiento por compresión. El proceso de recubrimiento por compresión se llama también compresión en seco, pues constituye un recubrimiento anhidro (sin agua ni disolventes). Presenta la desventaja principal de ser complejo en su mecánica (10).

Las grageas obtenidas con este tipo de recubrimiento consisten en un núcleo contenido en una segunda tableta. Se requiere de maquinaria especial que coloque el núcleo preformado dentro de la cavidad de la matriz (en la tableteadora), para llevar a cabo el ciclo de compresión con un material de relleno alrededor del núcleo (Fig. 1).

d) Grageas de acción prolongada.- Grageas preparadas de manera especial para liberar sus ingredientes activos, lenta y gradualmente, en el tracto gastrointestinal (5).

La manufactura de grageas de acción prolongada, consiste en mezclas de métodos farmacéuticos comunes que se emplean en la producción de tabletas y grageas.

Fig. 1: 1. Núcleo recubierto por compresión



d.1) Grageas con núcleo ácido resistente. Núcleos recubiertos con película entérica que contienen parte de los principios activos, posteriormente se recubren con varias capas de azúcar donde también contienen principios activos. Este tipo de grageas entregan el fármaco de manera controlada prolongando su efecto, el fármaco se libera principalmente en el estómago y una segunda porción se libera en el intestino después de disolverse el recubrimiento entérico. Esta formulación se llama de acción repetida, ya que inicialmente proporciona una dosis simple del fármaco y a un tiempo posterior otra dosis similar (23).

Es posible conseguir la absorción lenta y prolongada recubriendo el fármaco con materiales insolubles en el medio, los cuales deben digerirse por enzimas intestinales para liberar el fármaco. La absorción es lenta y puede durar de 8 a 12 hrs., por lo cual se espacian las tomas por parte del paciente y se reduce el número de dosis.

d.2) Grageas con núcleos de erosión lenta. Núcleos que contienen parte del fármaco mezclado con materiales insolubles en el tracto gastrointestinal.

El fármaco se libera lentamente conforme los líquidos del tracto gastrointestinal van erosionando poco a poco la masa del núcleo. Este comprimido no se desintegra, manteniendo su forma geométrica a lo largo del tracto gastrointestinal. Para la obtención del núcleo de lenta erosión pueden utilizarse sustancias como ácidos grasos, alcoholes grasos, ceras sólidas y polietilenglicoles de peso molecular y punto de fusión elevados (15).

Los núcleos se recubren con azúcar o con película, donde otra porción del fármaco se incorpora ya sea disuelto o suspendido en la preparación para recubrir, o bien como sólido pulverizado combinado con polvos adhesivos. De manera que, estos preparados contienen en su cubierta la dosis inicial del fármaco y la dosis

de acción prolongada en el núcleo de lenta erosión.

d.3) Recubrimiento por compresión de núcleos de acción prolongada. La dosis inicial del fármaco para liberación inmediata se incorpora en el recubrimiento por compresión, que consiste en la mezcla del fármaco con excipientes. Para obtener una liberación retardada y controlada del fármaco, éste se incorpora en el núcleo a recubrir por métodos farmacéuticos como:

- 1) Erosión lenta
- 2) Matriz plástica
- 3) Matriz hidrofílica
- 4) Recubrimiento con película entérica (10)

Estos métodos ya se han considerado anteriormente en este capítulo.

Refs. (2,4-10,15,17,20-27).

### III.- COMPONENTES

#### TABLETAS

A.- Ingrediente activo o fármaco.- Ingrediente responsable de la actividad terapéutica en la forma farmacéutica.

Los fármacos pueden clasificarse como:

- a) Fármacos solubles que ejercen un efecto local, por ejemplo adsorbentes y antiácidos.
- b) Fármacos solubles que ejercen un efecto sistémico.

Entre los factores que deben considerarse para el fármaco en la formulación de tabletas pueden citarse:

- 1) Dosis. La cantidad de fármaco por tableta, así como la cantidad de ingredientes "no activos" o excipientes está determinada por la dosis.
- 2) Estabilidad. Estudios de estabilidad proporcionan los datos necesarios para conservar la calidad del producto final.
- 3) Solubilidad. Las tabletas que contengan fármacos insolubles, deben diseñarse de manera que esta forma dosificada se disperse rápidamente, produciendo un tamaño fino de partícula con una gran área de superficie. En el caso de fármacos solubles, es necesario diseñar una tableta que pueda desintegrarse y disolverse, liberando el ingrediente activo en forma disponible para su absorción.
- 4) Polimorfismo. Los polimorfos de un fármaco presentan diferencias en propiedades como: solubilidad, punto de fusión, densidad, forma cristalina, entre otras (125).
- 5) Compatibilidad. La elección final de un ingrediente activo en la formulación se hace evaluando estudios de preformulación, que tienen como objetivo asegurar la compatibilidad y funcionalidad del activo en la formulación.
- 6) Sistema cristalino. La estructura cristalina de algunos fármacos hace que no sea necesario el uso de excipientes para la compresión. Estructuras cristalinas como cloruro de sodio o cloruro de potasio son comprensibles de esta forma.
- 7) Tamaño de partícula. El tamaño de partícula del fármaco es determinante en su velocidad de disolución y biodisponibilidad.

Por lo tanto, el tratamiento o procesamiento de cualquier fármaco ya sea solo o en combinación con excipientes dependerá del nivel de dosificación, propiedades fisicoquímicas del fármaco y excipientes, la naturaleza del fármaco y su uso, problemas de absorción y biodisponibilidad, así como el método de granulación y tableteado.

B.- Ingredientes "no activos" o excipientes. - Las tabletas comprimidas contienen materiales inertes los cuales se han denominado excipientes, aditivos o adyuvantes. Los ingredientes no activos ayudan a obtener: la liberación satisfactoria del fármaco y las características físicas y mecánicas aceptables en la tableta que facilitan su manufactura.

De los excipientes que comúnmente se utilizan, pueden distinguirse cinco categorías principales.

1. Diluyente

2. Aglutinante y adhesivo

3. Desintegrante

4. Lubricante

5. Excipientes que mejoran las propiedades organolépticas:

5.1. Colorantes

5.2. Saborizantes y edulcorantes

La U.S.P. XIX recientemente reconoció el papel importante que tienen los excipientes en el diseño de formas dosificadas, por lo que estableció una sección titulada "Ingredientes Farmacéuticos".

Los aditivos al mezclarse con el fármaco deben poseer ciertas características como son: ser inertes fisiológicamente, resolver la integración mecánica y física de la tableta, facilitar la biodisponibilidad del fármaco, poseer compatibilidad con los ingredientes de la formulación y ser accesibles económicamente.

Los ingredientes no activos pueden clasificarse de acuerdo a la función primaria que éstos desempeñan en la tableta. La clasificación incluye dos funciones:

- a) Aquellos que influyen en la operación de compresión de la tableta, ayudando a impartir las características satisfactorias para la compresión en la formulación: diluentes, adhesivos y aglutinantes, lubricantes, antiadherentes y deslizantes.
  - b) Aquellos que influyen en la estabilidad fisicoquímica y en la biodisponibilidad del fármaco, proporcionando además las características físicas adicionales a la tableta para su presentación al mercado: adsorbentes, tensoactivos, desintegrantes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.
1. Diluyente. Excipiente que se considera como el material de relleno en la elaboración de tabletas y además imparte un cierto grado de cohesividad en la compactación de los ingredientes.

El uso frecuente de dosis bajas, la necesidad de obtener tabletas de peso constante, así como el tener que diluir ciertos fármacos potentes, - son motivos para emplear un ingrediente que ayude a obtener el volumen deseado para una tableta de medida práctica.

El diluyente también ayuda a evitar incompatibilidades que se presentan en los ingredientes de la formulación, alejando por dilución los posibles encuentros entre éstos.

La naturaleza higroscópica de los diluyentes es un factor de importancia en estudios de preformulación. Cuando los fármacos tienen sensibilidad a la humedad se recomienda no mezclarlos con diluyentes higroscópicos (31).

- Entre los diluyentes que existen para la manufactura de tabletas pueden citarse:

- 1) Lactosa. - Es el diluyente de mayor uso en la formulación de tabletas. Es compatible con muchos fármacos.

La forma hidratada denominada alfa lactosa comúnmente se usa en formulaciones que siguen granulación y secado.

No es higroscópica, es soluble en agua. Se encuentran disponibles en el mercado los tamaños de partícula de malla 60-80 y 80-100. Tiene actividad reductora y con fármacos básicos como aminas y lubricantes alcalinos puede formar compuestos coloridos (29,30).

La beta lactosa es anhidra y más hidrosoluble que la alfa lactosa. La forma anhidra ofrece mayores ventajas que la hidratada pues proporciona una más rápida desintegración, buena friabilidad y escasa variabilidad de peso en las tabletas.

- 2) Lactosa. - (secada por aspersión). Se usa en procesos de compresión directa. Imparte fluidez y cohesividad en las formulaciones.

El tamaño de partículas esféricas es de malla 100 a 120. En altas temperaturas tiende a oscurecerse por formación de un compuesto aldehídico de gran reactividad con la humedad, aminas, fosfatos, lactatos y acetatos (32).

- 3) Almidón. - Proviene de fuentes de maíz, trigo o papa y tiene aplicación como diluyente, aglutinante, desintegrante y lubricante. Varía en su contenido de humedad de 11 a 14%. Es un compuesto hidrófilo, insoluble en agua fría. Tiende a estabilizar fármacos higroscópicos.

Existen derivados del almidón que también actúan como diluyentes, un ejemplo es el STA RX 1500, almidón directamente compresible, químicamente no difiere del almidón común, pero tiene mayor solubilidad en agua. Contiene alrededor de 10% de humedad.

- 4) Manitol.- Diluyente que se emplea comúnmente para tabletas masticables por su sabor agradable y sensación fresca en la boca, lo que se debe a su calor de disolución negativo y lenta solubilidad. Un gramo se disuelve en 5.5 ml de agua. No es higroscópico y posee un bajo contenido de humedad. El manitol imparte poca fluidez en las formulaciones que lo contienen, por lo tanto, éstas requieren de altos niveles de lubricantes y deslizantes para lograr su compresión satisfactoria. Es un excipiente costoso.
- 5) Sorbitol.- Isómero óptico del manitol, difiere de éste por ser higroscópico y es más soluble en agua. Se presenta comercialmente en forma de solución al 70% o en polvo. Puede combinarse con igual cantidad de fosfato dicálcico para formar un vehículo de compactación directa.
- 6) Celulosa Microcristalina.- Comercialmente se le encuentra en diversas marcas, entre ellas: Avicel. Tiene gran aplicación en formulaciones de productos de compactación directa. Posee un máximo de humedad de 5% y se obtiene a partir de alfa celulosa despolimerizada con ácidos minerales. Los tipos de Avicel más comunes para tabletas son pH 101 (polvo) y 102 (gránulos), los cuales imparten buena dureza y friabilidad. La celulosa microcristalina posee capilaridad, por medio de la cual el agua penetra en la tableta, destruyendo la cohesividad de las partículas. Es un excipiente relativamente costoso. Puede funcionar como aglutinante y desintegrante en algunas formulaciones. Las tabletas que contienen una alta concentración de celulosa microcristalina pueden ablandarse debido a la exposición en un medio ambiente con alto contenido de humedad (33).
- 7) Sacarosa.- Es un diluyente que si se presenta en niveles significativos requiere de granulación para impartir propiedades de cohesividad. Es hidrosoluble, no reductora, dulce y de gran compatibilidad. Tiende a captar humedad. La necesidad de usarla en compresión directa, mejorando la fluidez y evitando captación de humedad hace posible el empleo de sus formas derivadas que actúan como diluentes y aglutinantes: Sugartab (90 a 93% de sacarosa y 7 a 10% de azúcar invertida), Di-Pac (97% de sacarosa y 3% de dextrinas modificadas) y Nu-tab (95% de sacarosa, 4% de azúcar invertida y 0.1% a 2% de almidón de maíz y estearato de magnesio). Nu-tab está disponible en tamaño de partícula de malla 40-60 y 20-40, Di-Pac en malla 40-100 y Sugartab en malla 20-80. Estas formas derivadas son aplicables a tabletas masticables por su contenido de sacarosa.

## 8) Otros:

Sulfato de calcio dihidratado  
 Fosfato dibásico de calcio dihidratado  
 Lactato de calcio trihidratado  
 Celutab (almidón hidrolizado)  
 Dextrosa  
 Amilosa

2. Aglutinante y adhesivo. Excipientes que imparten cohesividad a los polvos, aglutinándolos para la formación de gránulos. Estos últimos fluyen con mayor facilidad en la tolva de alimentación para un llenado uniforme en las cavidades de la matriz de la máquina tableteadora. Los gránulos tienen a capturar menor cantidad de aire que el polvo en la operación de - compresión.

Los criterios básicos para la selección de un aglutinante son: compatibilidad con la formulación, que imparta adhesión suficiente a los polvos y proporcione la biodisponibilidad adecuada para la absorción del fármaco.

Se debe tener cuidado en la cantidad de aglutinante a utilizar en la -- formulación, ya que en ocasiones si es demasiado aumenta el tiempo de de sintegración de la tableta. Los aglutinantes se usan tanto en solución (propriadamente aglutinantes), como en seco (adhesivos), dependiendo de los ingredientes y del método de manufactura. En el caso de soluciones, éstas deben tener una tensión superficial alta que produzca gránulos firmes y elásticos, lo cual depende también de la concentración de la solución, su distribución y el grado de humectación de las partículas.

- Entre los diversos tipos de aglutinantes que comúnmente se emplean pueden citarse:
- 1) Acacia. Goma natural que se emplea en soluciones del 10 al 25% para granular. Imparte una dureza moderada a las tabletas. Es muy empleada para tabletas bucales. Tiene la desventaja de contaminarse con bacterias. -- Químicamente está constituida por una sal compleja de calcio, magnesio y potasio del ácido arábigo. Es soluble en agua e insoluble en alcohol.
  - 2) Tragacanto. Goma natural que se emplea en formulaciones que pueden granularse por vía húmeda. En estos casos, el proceso de secado debe llevarse a cabo lo antes posible para evitar la proliferación microbiana. Es escasamente soluble en agua y se prefiere agregar en seco, ya que es un - mucílago difícil de preparar.

- 3) Gelatina. Se emplea en solución, en concentración del 10 al 20% para soluciones aglutinantes. Se considera un buen aglutinante y además proporciona a la tableta una dureza moderada. El uso de gelatina en ciertas formulaciones puede causar dureza y tiempo de desintegración elevados, así como problemas en el tiempo de disolución de la tableta. Los gránulos que se obtienen al emplear solución de gelatina son de excelente elasticidad.
- 4) Almidón. Polisacárido que se emplea para obtener una rápida desintegración, su película carece de plasticidad y tiene propiedades adherentes. La pasta de almidón se usa ampliamente como aglutinante en concentración del 10 al 20%. Las tabletas que se obtienen son generalmente frágiles. Durante la preparación de la pasta, inicialmente se requiere humedecer el almidón con agua fría y posteriormente calentar la suspensión formada, para facilitar su hidrólisis a dextrina y posteriormente a glucosa.
- 5) Polivinilpirrolidona. (P.V.P.) Es soluble en alcohol y en agua. Se emplea en concentraciones del 3 al 5% como aglutinante. El granulado que se obtiene con el uso de soluciones de P.V.P. en alcohol, es bueno, de secado rápido y de excelente compresión. Tiene aplicación particular en tabletas polivitamínicas masticables donde la humedad puede ocasionar problemas.
- 6) Sacarosa. Azúcar que se usa en concentraciones del 50 al 75% para jara bes. Tiene buenas propiedades aglutinantes y adhesivas. Las tabletas que en su formulación contienen sacarosa como único aglutinante son moderadamente duras y frágiles.
- 7) Glucosa. Monosacárido que se usa en concentraciones de un 50% para jara bes. Tiene las mismas aplicaciones que la sacarosa.
- 8) Aglutinantes que actúan por humectación de materiales hidrófilos:
- Agua
  - Alcohol
  - Mezcla agua-alcohol
- 9) Aglutinantes solubles o dispersibles en agua:
- Acido alginico y sus sales
  - Silicato de magnesio y aluminio
  - Polietilenglicol
  - Bentonitas

## 10) Derivados de Celulosa :

Metilcelulosa  
 Carboximetilcelulosa  
 Etilcelulosa  
 Hidroxipropilmetilcelulosa

## 11) Combinaciones:

Gelatina-acacia  
 Pasta de almidón-jarabe de sacarosa  
 Almidón-sorbitol

3. Desintegrante. Excipiente que facilita el rompimiento de la tableta en unidades más pequeñas. Puede emplearse sólo o en mezcla con otros desintegrantes.

A pesar de que en algunas investigaciones se han evaluado numerosos compuestos como desintegrantes, actualmente son pocos los de uso común. Existen tres teorías principales que explican el mecanismo de desintegración:

- a) Hinchamiento de gránulos del desintegrante, los cuales se hidratan al absorber agua del medio, posteriormente superan las fuerzas de cohesividad de los demás ingredientes y pasan a pequeñas partículas con mayor superficie de contacto.
- b) Acción capilar y porosidad que son factores importantes para la penetración del agua y la desintegración de la tableta. La porosidad dependerá de la presión ejercida en la compresión y del material que se use en el tableteado.
- c) Deformación de gránulos bajo presión (deformación elástica), los cuales retornan a su forma y tamaño original al disminuir la presión por la exposición al agua.

Los estudios que se realizaron para establecer estos mecanismos se basaron en el uso de gránulos de almidón (35,36).

Los desintegrantes pueden agregarse antes de la granulación o en el paso anterior a la lubricación, así como también en ambos.

Básicamente la función del desintegrante es opuesta a la del aglutinante y el efecto de las fuerzas físicas que actúan bajo presión para formar la estructura mecánica de la tableta (7).

- Los desintegrantes pueden clasificarse esencialmente como: almidones, arcillas, celulosas, alginatos, gomas y mezclas.

1) Almidones. Estos siguen el mecanismo de hinchamiento de gránulos, poro-  
sidad y capilaridad, así como deformación elástica (35).

La forma esférica de los gránulos proporciona mayor porosidad. Altas --  
concentraciones de almidón dan como resultado un tiempo de desintegra-  
ción rápido, pero pueden ocasionar menor cohesión y dureza en las table-  
tas.

Se sugiere una concentración del 5% o si se requiere una desintegración  
aún más rápida se puede incrementar al 10-15% (4).

En algunas ocasiones es necesario secar el almidón a temperatura de 80°-  
90°C, para eliminar el agua absorbida (en el proceso de granulación) y  
que éste no pierda su función desintegrante.

Existen derivados del almidón que se emplean también como desintegran-  
tes, ejemplo: Primogel y Explotab.

2) Arcillas. Se usan poco en tabletas blancas por su tendencia a cambiar de  
color. Ejemplos de ellas son la bentonita y el Veegum HV que normalmen-  
te se usan en concentraciones alrededor del 10%.

En general, las arcillas como las gomas ofrecen pocas ventajas sobre --  
otros desintegrantes.

3) Las gomas. Tienen la capacidad de hincharse con el agua, pero tienden a  
ser aglutinantes al humedecerse, en grandes cantidades no son efectivas  
como desintegrantes. Se han empleado:

Goma de tragacanto y agar, entre otras, normalmente en concentraciones  
del 1 al 10%.

4) Celulosas.

Celulosa

Metilcelulosa

Carboximetilcelulosa

Carboximetilcelulosa de sodio

5) Alginatos. Sustancias coloidales hidrofílicas, disponibles como ácido  
algínico y sus sales (sodio). Normalmente se usan en concentraciones del  
5 al 10%.

6) Mezclas. Estas incluyen tensoactivos, resinas y mezclas efervescentes, -  
entre otras (10).

4. Lubricante. Tres de los problemas que se presentan en la manufactura de tabletas son el flujo del granulado, la adhesión del material a los punzones y matrices, y la liberación de la tableta de la cavidad de la matriz. Los excipientes que resuelven estos problemas se denominan lubricantes, los cuales tienen tres funciones distintas y se describen a continuación:

- a) Función lubricante. Reduce la fricción entre el granulado y la pared de la matriz durante la compresión y la eyección, facilitando el juego mecánico entre punzón y matriz, evitando posibles desgastes de éstos.
- b) Función antiadherente. Previene que el material se pegue a los punzones y a la pared de la matriz.
- c) Función deslizante. Optimiza las características del flujo del granulado.

- Lubricantes. La lubricación ocurre principalmente por dos mecanismos :

- 1° La fricción fluida, proceso en el cual el lubricante separa las superficies de los gránulos. Ejemplo: aceite mineral.
- 2° La fricción límite, la cual resulta de la adherencia de porciones polares de las moléculas con enlaces carbono a la superficie metálica de la pared de la matriz. Ejemplo: estearato de magnesio (10,40).

Los lubricantes que ejercen un mecanismo de fricción límite son mejores que aquellos de fricción fluida, pues los gránulos se apoyan entre sí por pocos puntos de contacto y la presión de deslizamiento alcanza valores muy altos.

Los lubricantes pueden clasificarse por su solubilidad en agua. Los que son insolubles son más efectivos y se usan en niveles menores de concentración. Ejemplos:

Estearato de magnesio

Acido esteárico

Talco

Los lubricantes solubles en agua se usan cuando se desea una disolución rápida o que la tableta sea completamente soluble (tabletas efervescentes). Ejemplos:

Acido bórico

Carbowax 4000

Carbowax 6000

Cloruro de sodio

Lauril sulfato de sodio

En general los lubricantes sean solubles o insolubles, deberán ser de tamaño de partícula de malla 200 o más finos, y pasarse a través de tamices antes de adicionarse al granulado con el fin de romper agregados, si éstos existen y conservar así el tamaño de partícula del lubricante.

- Antiadherentes. Son de utilidad en formulaciones con alta tendencia a pegarse en la superficie de los punzones. Ejemplos:

Talco

Estearato de magnesio

Sílica coloidal

Almidón de maíz

- Deslizantes. En general, aquellos materiales que son buenos deslizantes tienen escasas propiedades lubricantes. Ejemplos:

Talco

Almidón de maíz

Sílica coloidal

- El rango de concentración usual de los lubricantes es alrededor del 1 al 5% .

Propiedades de algunos lubricantes para tabletas:

N o m b r e	Concentración usual (%)	Propiedades Deslizantes	Propiedades Antiadherentes.	Propiedades Lubricantes
Estearatos metálicos	1 o menor	Escasas	Buenas	Excelentes
Talco	1 - 5	Buenas	Excelentes	Escasas
Acido esteárico	1 - 5	No tiene	Escasas	Buenas
Ceras de alto punto de fusión	3 - 5	No tienen	Escasas	Excelentes
Almidón de maíz	5 - 10	Excelentes	Excelentes	Escasas (7).

- Características fisicoquímicas de algunos lubricantes:

1) Estearato de magnesio. Sal del ácido esteárico, que consiste en una mezcla de estearato de magnesio y palmitato de magnesio y contiene de 3.8 a 5% de magnesio. Es un polvo blanco, fino, insípido, inodoro o de ligero olor ácido.

Se adhiere rápidamente a la piel. Al secarse pierde no más del 6% de su peso. Es prácticamente insoluble en agua y alcohol. Es incompatible con -- ácidos y sales de fierro.

- 2) Talco. Silicato de magnesio que puede contener pequeñas cantidades de silicato de aluminio. Es un polvo blanco, fino, inodoro e insípido. Es insoluble en agua, ácidos minerales diluidos y en soluciones alcalinas diluidas.
  - 3) Acido bórico. Su presentación es en cristales incoloros o blancos, inodoros, o polvo blanco con un ligero sabor ácido y dulce. Se solubiliza 1 g en 20 ml de agua. Es incompatible con alcohol polivinílico y taninos. - Usualmente se emplea a una concentración del 5% como lubricante.
  - 4) Carbowax 4000. También llamado Macrogol 4000. Es una mezcla de productos de la policondensación de óxido de etileno con agua, obtenidos bajo condiciones controladas. Es un sólido blanco, de dureza como la cera, o escamas, o polvo blanco de flujo libre y de un olor característico. Se solubiliza 1 g en 3 ml de agua y 1 g en 2 ml de alcohol.
  - 5) Sílica coloidal. Dióxido de sílice coloidal. Se obtiene de la hidrólisis en la fase vapor del silicón. Es un polvo blanco, inodoro e insípido. Es insoluble en agua. Se usa como diluyente, agente granulante y lubricante en la manufactura de tabletas.
  - 6) Lauril sulfato de sodio. Su presentación es en polvo o cristales de color blanco o amarillo pálido con un olor característico. Se solubiliza 1 g en 10 ml de agua. Consiste en una mezcla de alquil sulfatos de sodio (37,38).
5. Excipientes que mejoran las propiedades organolépticas.
- 5.1. Colorantes. Sustancias que confieren color a las tabletas, haciendo su presentación más agradable. Además, el tener tabletas de diferentes colores, evita confusiones en su administración. Los colorantes disponibles en el mercado para la manufactura de tabletas se regulan por las autoridades sanitarias de cada país, las que determinan que colorantes pueden emplearse y recomiendan los límites para algunos de ellos. En el C.F.R. (Código de Regulaciones Federales de los Estados Unidos de América) se publican anualmente los colorantes que pueden emplearse tanto en medicamentos y cosméticos (DC), como en alimentos, medicamentos y cosméticos (FDC). De aquí que los colorantes en su nomenclatura (en inglés) incluyan las iniciales DC y FDC. Los colorantes pueden estar disponibles en forma de sales, así como en presentación de lacas. Para uso farmacéutico los hay de dos clases: orgánicos e inorgánicos (39).

Las lacas son colorantes adsorbidos normalmente en hidróxido de aluminio y son insolubles en agua.

Los colorantes en forma de sales son solubles en agua. Ambas presentaciones de colorantes pueden afectarse, debido a su fotosensibilidad, por ciertos fármacos e ingredientes no activos de la formulación.

El problema común del uso de colorantes en la manufactura de tabletas es el moteado que aparece en el producto final. En una granulación vía húmeda, durante el proceso de secado frecuentemente los colorantes migran, dando como resultado la mala distribución de éstos en el granulado. Después de la compresión, las tabletas presentan motas o zonas heterogéneas en color. Los tonos pastel presentan menos problemas de moteado, especialmente en formulaciones que contienen colorantes solubles en agua (10).

Ejemplos de colorantes que se emplean frecuentemente:

DC Azul No. 4	DC Amarillo No. 8
Dc Verde No. 5	$\beta$ - Caroteno
FDC Verde No. 3	Azul brillante
DC Rojo No. 8	Dióxido de titanio
FDC Rojo No. 3	Extracto de cochinilla

- Características fisicoquímicas de algunos colorantes :

- 1) FDC Rojo No. 3. Eritrocina de sodio es un polvo rojo o café rojizo, -- inodoro, que contiene no menos del 37% de colorante puro, con pequeñas cantidades de compuestos de iodo fluorescentes. Es soluble en agua.
- 2) DC Amarillo No. 8. Fluoresceína de sodio. Es un polvo higroscópico, que pierde no más del 10% de su peso cuando se seca. Es de color rojo anaranjado, inodoro e insípido. Se solubiliza 1 g en 1.5 ml de agua. Es incompatible con ácidos y sus sales, y con sales de metales pesados.
- 3) Dióxido de titanio. Es un polvo blanco, amorfo, insípido e inodoro o de olor tenue.  
Es insoluble en agua, ácido clorhídrico y disolventes orgánicos.
- 4) Extracto de cochinilla. Contiene como principio colorante ácido carmínico (glucósido antraquinónico). Es un polvo de color rojo. Se presenta comúnmente como laca de aluminio (carmín) en forma de polvo o fragmentos irregulares. Es insoluble en agua y en ácidos diluidos. Es soluble en soluciones alcalinas.

5)  $\beta$ -Caroteno. Hidrocarburo de la familia de los carotenoides. Es un polvo de color amarillo anaranjado. Se presenta comúnmente en suspensión oleosa, en polvo o en preparados hidrodispersibles; con menos frecuencia en cristales como producto puro. Prácticamente es insoluble en agua, ácidos y soluciones alcalinas. Es soluble en benceno y cloroformo (37, 38, 39).

5.2. Saborizantes y edulcorantes. Los saborizantes son sustancias que actúan sobre los cuatro sabores básicos: dulce, amargo, ácido y salado. Existen junto a éstos, sensaciones gustativas "táctiles" cuyo punto de partida es la mucosa bucal: fresco, ardiente, picante y astringente principalmente. El campo de aplicación de estas sustancias es limitado en la industria farmacéutica, ya que de los cuatro sabores mencionados, el amargo generalmente es el que se desea enmascarar.

En la manufactura de tabletas comprimidas los saborizantes se agregan para impartir sabor a tabletas masticables. Pueden incorporarse como polvos (que se obtienen por rociado y secado) o como aceites, generalmente en el paso previo a la lubricación, ya que tienen sensibilidad a la humedad y tienden a volatilizarse con el calentamiento. Los aceites normalmente se oxidan, por lo que la mayoría de las veces se emulsifican con acacia y procesan por rociado y secado.

Los saborizantes secos se manejan más fácilmente y son más estables que los aceites.

Los edulcorantes son saborizantes que imparten sabor dulce a la formulación. Se agregan a tabletas masticables cuando los vehículos que comúnmente se usan como manitol, lactosa, sacarosa y dextrosa no tienen el poder suficiente de enmascarar sabores objetables. Un edulcorante sintético ampliamente aceptado es la sacarina, la cual es 500 veces más dulce que la sacarosa. La sacarina presenta la desventaja de un sabor amargo - al final, el cual puede disminuirse si se adiciona a la formulación una pequeña cantidad de cloruro de sodio (1%).

Algunos ácidos orgánicos como cítrico, málico, tartárico y el cloruro de sodio se emplean para reforzar el efecto de los edulcorantes.

Comparación del poder edulcorante de algunos compuestos con respecto a la sacarosa cuyo valor es 1:

Sorbitol = 0.50

Manitol = 0.40

Glicirrizinato de amonio = 120

Ciclamatos = 30

Sacarina = 500

Los ciclamatos ya están restringidos para uso farmacéutico por sus efectos toxicológicos (39).

En general, los edulcorantes constituyen la mayor parte de los saborizantes.

- Características fisicoquímicas de algunos edulcorantes:

- 1) Sacarina. Su presentación es en cristales blancos, inodoros o con ligero olor aromático característico e intenso sabor dulce. Se solubiliza 1 g en 290 ml de agua.
- 2) Ciclamato de sodio. Su presentación es en cristales o polvo cristalino, inodoro o con un ligero olor e intenso sabor dulce. Se solubiliza 1 g en 5 ml de agua y 1 g en 250 ml de alcohol. Es incompatible con nitritos en solución y tiene límite de compatibilidad con sales de potasio.
- 3) Acido cítrico monohidratado. Su presentación es en cristales incoloros o polvo blanco, inodoro y con fuerte sabor ácido. Se obtiene principalmente a partir del jugo de limón, el cual contiene entre un 7 y 9% de este ácido. También puede obtenerse del jugo de otros frutos cítricos, o bien a partir de glucosa cuando se metaboliza por diferentes especies de *Aspergillus*. Pierde agua a 75°C y se hace anhídrido a 135°C. Es soluble en agua y alcohol.
- 4) Glicirrizinato de amonio. Sal del ácido glicirrízico, pentahidratada. Es soluble en solución acuosa de amonio y en ácido acético glacial. Químicamente es un triterpenoide (37,38).

Refs. (2,4,6-10, 19,28-41,98).

## GRAGEAS

A.- Núcleos recubiertos con azúcar. - Considerando los pasos generales del -- proceso de manufactura, se mencionan a continuación los componentes que se emplean en cada etapa.

a) Grageo convencional (jarabes de azúcar y polvos adsorbentes).

1. Sellado: Etapa que proporciona al núcleo impermeabilización al agua, dureza a su superficie y base firme no porosa para sus cubiertas posteriores. Cuando el núcleo contiene materiales higroscópicos y se requiere -- evitar la absorción de la humedad en el proceso de recubrimiento, se hace necesario el sellado. Los materiales que se usan para este fin son soluciones de resinas impermeables al agua, como goma laca, acetatoftalato de celulosa, acetatoftalato de polivinilo o fórmulas de resina acrílica como Eudragit. También se emplean glicéridos y sus mezclas, cera de abeja, derivados de celulosa como son hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Las soluciones de estos materiales están constituidas -- por sistemas de disolventes orgánicos como metanol, etanol, acetona, cloruro de metileno o mezclas de éstos en concentraciones del rango de 3 a 10% peso/peso. Dichas soluciones llevan además pequeñas cantidades de -- plastificantes como: ftalatos de alquilo y aceite de ricino, entre otros, los cuales imparten resistencia mecánica y térmica a la película.

Existen materiales como el shellac, acetatoftalato de celulosa y acetatoftalato de polivinilo, los cuales poseen además propiedades entéricas, por lo que según la función que se requiera se determinará la cantidad y concentración del recubrimiento sellante. Normalmente se emplean de 2 a 3 capas de éste último. El número de capas dependerá de la higroscopicidad, dureza y porosidad del núcleo.

Durante la etapa de sellado se emplean polvos adsorbentes que se adicionan con el fin de evitar conglomerados entre los núcleos, por la naturaleza adhesiva de la solución sellante plastificada (11,15). Estos polvos consisten en materiales como talco, estearatos y mezclas de éstos.

- Características fisicoquímicas de algunos materiales que se emplean en la etapa de sellado :

1) Acetatoftalato de celulosa. Celulosa la cual contiene la mitad de sus -- grupos hidroxilos acetilados y alrededor de una cuarta parte están esterificados con 1 de los 2 grupos ácidos del ácido ftálico. Su presentación es en escamas o polvo higroscópico, insípido, blanco o incoloro, inodoro o de ligero olor a ácido acético. Se hidroliza rápidamente cuando la hume-

dad es mayor al 6%. Es prácticamente insoluble en agua, alcoholes, hidrocarburos clorados y no clorados. Es soluble en dietilenglicol, dióxano y soluciones alcalinas.

- 2) Cloruro de metileno. Es un líquido transparente, incoloro, volátil y con olor semejante al cloroformo. Tiene una densidad = 1.323 g/ml y un punto de ebullición = 39°C. Su vapor no es explosivo al exponerse al aire. Se solubiliza 1 g en 50 ml de agua. Es miscible con alcohol y éter.
- 3) Acetona. Es un líquido transparente, incoloro, volátil, inflamable, con un olor característico y sabor dulce picante. Tiene una densidad = 0.79 g/ml y un punto de ebullición = 56°C. Es miscible en agua, alcohol, cloroformo y éter.
- 4) Shellac. Es una sustancia resinosa de color amarillo limón pálido a café anaranjado, transparente, inodora e insípida. Es insoluble en agua, muy soluble en alcohol, completamente soluble en soluciones alcalinas y de borax (37,38).

2. Redondeo: Etapa en la cual se redondean los bordes del núcleo y además -- sirve para dar el volumen requerido a la graquea. Constituye una base para las etapas posteriores de alisado y color.

En esta etapa se emplean jarabes viscosos constituidos normalmente por - gelatina, acacia y azúcar. Se adicionan también polvos adsorbentes como sulfato de calcio anhidro, talco, dióxido de titanio, carbonato de calcio, caolín, polvo de azúcar y acacia, que al adherirse a las capas de jarabe incrementan el volumen del núcleo y ayudan al secado del recubrimiento, - evitando la adherencia permanente entre los núcleos.

El número de capas de recubrimiento necesarias para el redondeo es variable, en base al grosor que se requiera (4,11).

- Características fisicoquímicas de algunos materiales que se emplean en esta etapa:

- 1) Acacia. Goma que consiste en formas redondas u ovaladas, inodoras y de color ligeramente amarillo. También se encuentra en presentaciones de polvo y gránulos. Pierde no más del 15% de su peso al secado, a 100-105°C. Se solubiliza 1 g en 2 ml de agua. Es insoluble en alcohol, cloroformo, éter y glicerol. Es incompatible con alcohol, adrenalina, sales de fierro, y taninos, entre otros.

- 2) Gelatina. Se presenta como polvo o gránulos incoloros o de color amarillento pálido. Es una proteína que se extrae del tejido colágeno animal. Pierde no más del 16% de su peso al secado. Es soluble en agua caliente ; insoluble en alcohol, éter, cloroformo y sus mezclas, así como en aceites volátiles. Es incompatible con alcohol, formaldehído y ácido tánico, entre otros (37,38).
3. Alisado: Etapa en la cual se mejora la superficie del núcleo redondeado, para lograr un máximo de tersura. Cuando el núcleo resulta relativamente terso y hay poca diferencia para llegar a la medida final de la gragea, un jarabe simple de azúcar 70% peso/peso resulta óptimo. Pero si la superficie es áspera con grandes irregularidades el uso de un jarabe que contenga sólidos suspendidos dará mejores resultados. Estos jarabes contienen normalmente azúcar, pigmentos, almidón y gelatina o acacia. Cuando el aspecto del recubrimiento es irregular, pequeñas cantidades de laca o suspensión de color pueden agregarse (1 a 2%). Esto constituye el inicio de la etapa del recubrimiento con color. Generalmente bastan de 7 a 8 aplicaciones para emparejar la superficie de la gragea (15).
- Las características fisicoquímicas de este tipo de materiales ya se han mencionado anteriormente en este capítulo.
4. Recubrimiento con color : Etapa que le proporciona coloración al núcleo recubierto. El color es una característica útil para identificar y dar elegancia farmacéutica a la gragea. Se emplean jarabes que contienen colorantes dispersos y en ocasiones saborizantes. Los colorantes solubles migran sobre la superficie de la gragea y dan lugar a problemas de moteado. Debido a ésto, se han reemplazado por lacas insolubles certificadas que además de reducir el tiempo de recubrimiento, son más estables a la luz y raramente dan problemas de moteado. El opacificante que comúnmente se utiliza por su gran blancura y estabilidad es el dióxido de titanio. Se emplean también: talco, óxido de magnesio e hidróxido de aluminio. La preparación para el recubrimiento de color consiste en una dispersión del colorante certificado en el jarabe simple. El jarabe simple contiene un 70% peso/peso de azúcar y 30% peso/peso de agua. Generalmente se hace una mezcla de 8 volúmenes de jarabe simple y 1 volumen de colorante concentrado.

Normalmente son necesarias de 1 a 8 aplicaciones para obtener un color opaco libre de moteado, 9 a 12 aplicaciones lograrán el emparejamiento de las 8 primeras aplicaciones y 13 a 15 aplicaciones proporcionarán el emparejamiento final del color. Puede ser necesario un mayor número de aplicaciones dependiendo de las características del núcleo, el jarabe de color y la intensidad deseada (11, 15).

- Las características fisicoquímicas de algunos colorantes ya se han mencionado.
5. Pulido: Etapa final que imparte un brillo característico a la superficie lisa de la gragea, haciéndola atractiva. Imparte elegancia y protege a las grageas del contacto con la humedad. La superficie lubricada de la gragea facilita su acondicionamiento y manejo.

Para el pulido se emplean soluciones o dispersiones de ceras como la cera de carnauba y la cera de abeja. Estas últimas también pueden aplicarse directamente en forma sólida (polvo fino).

Ejemplos de disolventes son: tetracloruro de carbono, alcohol isopropílico, cloroformo y acetona, entre otros.

El uso de talco en este paso contribuye a obtener un alto lustre.

Cuando las ceras se adicionan en forma de dispersión, comúnmente se emplean en concentraciones del 5%.

En la etapa de pulido se emplean generalmente de 2 a 3 capas dependiendo del brillo deseado.

- Características fisicoquímicas de algunos materiales para pulido:
- 1) Cera de carnauba. Su presentación es en escamas o polvo de color café teneo a un amarillo pálido. Tiene un punto de fusión de 81°C. Es insoluble en agua, ligeramente soluble en alcohol, soluble en cloroformo y en tolueno.
  - 2) Cera de abeja. Es un sólido de color blanco amarillento, traslúcido en capas delgadas y con un olor característico. Tiene un punto de fusión de 62° a 64°C.
  - 3) Parafina. Es un sólido incoloro o blanco, traslúcido, inodoro e insípido. Frecuentemente muestra una estructura cristalina y es ligeramente grasiento al tacto. Tiene un punto de fusión de 50° a 57°C. Es insoluble en agua, acetona y alcohol. Es soluble en disulfuro de carbono, cloroformo y éter.

- 4) Tetracloruro de carbono. Es un líquido pesado, transparente, incoloro, volátil, con olor a cloroformo y no es inflamable. Tiene una densidad = 1.595 g/ml y un punto de ebullición de 76° a 77.5°C. Se solubiliza 1 ml en 1500 ml de agua. Es miscible con cloroformo y éter.
- 5) Isopropanol. Es un líquido transparente, incoloro, inflamable; con un punto de ebullición de 81° a 83°C. Tiene una densidad = 0.784 g/ml. Es miscible con agua, alcohol, cloroformo, éter y glicerol.
- b) Grageo con suspensión (polvos adsorbentes suspendidos en jarabe de azúcar). Los componentes que se emplean para este proceso, pueden considerarse los mismos que para el proceso convencional. La diferencia está en la etapa de redondeo se emplean jarabes espesos, constituidos por polvos (adsorbentes-adhesivos) suspendidos con agentes modificadores de la viscosidad como la carboximetilcelulosa que da mayor viscosidad al jarabe de azúcar.

#### B.- Núcleos recubiertos con película

- a) Recubrimiento orgánico. Recubrimiento con película, que consiste en una membrana de una resina farmacéuticamente aceptable, delgada y uniforme sobre la superficie del núcleo. Los materiales más importantes para obtener este tipo de recubrimiento son:
  1. Resinas formadoras de película. Las cuales deben tener la propiedad de formar una película coherente sobre la superficie del núcleo bajo determinadas condiciones.
  2. Disolventes o sistemas de éstos. Los cuales son necesarios para aplicar la resina sobre la superficie del núcleo y optimizar la formación de la película "in situ".
  3. Plastificantes. Los cuales modifican las propiedades fisicoquímicas de la resina como la elasticidad.
  4. Colorantes. Los cuales tienen objetivo de estética e identificación y a menudo mejoran las propiedades de la película aplicada.
  5. Opacificantes
  6. Otros
1. Resinas formadoras de película. Este tipo de materiales idealmente deben presentar ciertas características.
  - Ser solubles en disolventes convencionales.
  - Ser solubles en condiciones de pH selectivas que se encuentran en el tracto gastrointestinal.
  - Tener la capacidad de producir una película resistente, uniforme y elegante; además de ser estables en presencia de la luz, el aire, el calor y la humedad, así como con el fármaco o fármacos presentes en la formulación.

- Poseer propiedades organolépticas como son: ser incoloras, insípidas e inodoras.
- Ser atóxicas e inertes fisiológicamente.
- Ser fáciles de aplicar y no pegajosas.
- Ser capaces de soportar pigmentos y otros aditivos de recubrimiento.
- Ser accesibles económicamente (7).

El grupo más grande de resinas farmacéuticamente aceptables son los ésteres de celulosa y la resina de mayor uso en este grupo es la hidroxipropilmetilcelulosa.

- |                       |                               |
|-----------------------|-------------------------------|
|                       | Hidroxipropilmetilcelulosa    |
|                       | Hidroxipropilcelulosa         |
| - Esteres de celulosa | Metilhidroxietilcelulosa      |
|                       | Carboximetilcelulosa de sodio |
|                       | Metilcelulosa                 |
|                       | Etilcelulosa                  |

Además del grupo de ésteres de celulosa, existen varios materiales los cuales poseen propiedades de formación de película, éstos incluyen:

- |                                   |                              |
|-----------------------------------|------------------------------|
|                                   | Polivinilpirrolidona         |
| - Derivados vinílicos             | Acetatoftalato de polivinilo |
|                                   | Alcohol polivinílico         |
| - Polietilenglicoles              | Carbowax                     |
| - Polímeros del ácido metacrílico | Eudragit                     |

- Características fisicoquímicas de algunas resinas:

1) Hidroxipropilmetilcelulosa. Es soluble en agua y en los líquidos gastrointestinales. Tiene adecuada solubilidad en muchos de los sistemas de disolventes orgánicos. Es un excelente formador de película y tiene óptimas propiedades mecánicas.

En general presenta las características ideales que se requieren para una resina formadora de película. Comercialmente se le puede encontrar con diferentes grados de viscosidad, los cuales se determinan en soluciones acuosas al 2% peso/peso a 20°C.

2) Polivinilpirrolidona. Es soluble en un amplio rango de disolventes orgánicos, en agua y en los líquidos gastrointestinales. Es una sustancia higroscópica. La película que se obtiene con este material permanece pegajosa aún después del secado. Posee excelentes cualidades adhesivas, es atóxica e inerte fisiológicamente.

3) Polietilenglicoles. Son polímeros del óxido de etileno. Se presentan en diferentes formas físicas dependiendo de su peso molecular promedio: de 200 a 600 son líquidos a temperatura ambiente y poseen excelentes propiedades plastificantes, de 1500 a 6000 son sólidos. Los polietilenglicoles son solubles en agua y en los fluidos gastrointestinales. Su solubilidad en disolventes orgánicos es limitada. Existen polietilenglicoles de peso molecular elevado hasta aproximadamente 5 millones (7,15).

1.1. Materiales entéricos. - Las funciones que deben poseer este tipo de formadores de película son:

- Proteger la descomposición del fármaco o fármacos en un medio ácido por la acción de fluidos gástricos.
- Prevenir la irritación de la mucosa gástrica por la presencia de fármacos que puedan lesionarla o estimular el vómito.
- Permitir la liberación del fármaco o fármacos en el intestino a la concentración adecuada.
- Suministrar la dosis del fármaco o fármacos en forma controlada para lograr una acción repetida cuando se requiera.

Un material para recubrimiento entérico ideal debe ser: insoluble e impermeable a los jugos gástricos, y soluble y permeable a los jugos intestinales para una rápida disgregación. Además debe poseer las características generales de una resina formadora de película (7,43).

- Ejemplos de materiales entéricos que comúnmente se emplean:

Goma laca - Polímero del ácido aleurítico (Shellac)

Eudragit - Polímero del ácido metacrílico

Ácido esteárico, ácido mirístico - ácidos grasos superiores

Acetatoftalato de celulosa

Acetatoftalato de polivinilo

Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa

Ceras diversas, así como mezclas de éstas con sustancias lipídicas

Carboximetilcelulosa (4,7).

- Características físicoquímicas de algunos materiales entéricos:

1) Acetatoftalato de celulosa. Compuesto muy empleado como material para recubrimiento entérico, es higroscópico, capaz de disolverse a un pH de 6 o mayor, liberando el fármaco más tarde de lo deseado, lo que se considera como una desventaja. Otras desventajas incluyen permeabilidad a la humedad y al jugo gástrico simulado. Es susceptible al rompimiento hidrolítico a altas

temperaturas y en presencia de humedad durante su almacenamiento.

- 2) Acetatoftalato de polivinilo. Es un polímero menos permeable a la humedad y al jugo gástrico simulado que el acetatoftalato de celulosa. Es más estable a la hidrólisis durante el almacenamiento y es capaz de ionizarse a un pH menor, resultando una liberación rápida del fármaco a nivel de duodeno.
- 3) Hidroxipropilmetilcelulosaftalato. Material disponible en grados HP 50 y -- HP 55. Su estabilidad es similar a la del acetatoftalato de polivinilo y se disuelve en el mismo rango de pH. No requiere uso de plastificantes (15).

- 1.2. Materiales no entéricos. Materiales que presentan solubilidad en agua o -- forman dispersiones con ésta. Son solubles a pH estomacal y aseguran un mínimo efecto de recubrimiento.

De las resinas formadoras de película, presentan características no entéricas las siguientes:

Hidroxipropilmetilcelulosa

Hidroxietilcelulosa

Hidroxipropilcelulosa

Metilcelulosa

Metilhidroxietilcelulosa

Alcohol polivinílico

Polivinilpirrolidona

Carboximetilcelulosa de sodio

Polietilenglicoles (7)

- Las características físicoquímicas de algunas resinas no entéricas ya se han mencionado.
2. Disolventes. En la selección de un disolvente o sistema de disolventes, hay que considerar varios factores.
- La propiedad del disolvente para formar una solución con el polímero a aplicar, ya sea propiamente en solución o dispersiones macromoleculares. Una solución de polímero óptima es capaz de producir la máxima extensión de éste, obteniéndose una película cohesiva y de excelentes propiedades mecánicas. Un parámetro de importancia para determinar interacciones entre polímero y disolvente, y de ayuda a seleccionar el disolvente adecuado es la solubilidad (15,44).
  - Asegurar una aplicación controlada del polímero sobre la superficie del núcleo. Si se desea obtener una película coherente y adherente, la volatilidad del sistema disolvente es un factor importante.
  - Que exista un equilibrio entre las propiedades termodinámicas, cinéticas y de volatilidad del sistema disolvente.
  - Recurrir cuando se requiera a la cosolvencia, para la solubilización de una --

mezcla de disolventes.

- Considerar aspectos como toxicidad, flamabilidad y costo (69).

Ejemplos de disolventes y mezclas de disolventes que comúnmente se emplean:

Cloruro de metileno/etanol

Cloruro de metileno/metanol

Cloruro de metileno/isopropanol

Acetona

Cloroformo

Cloruro de metileno/acetona/etanol

Etanol/agua

Etanol/isopropanol/agua

- Las características fisicoquímicas de algunos disolventes ya se han mencionado.
3. Plastificantes. Existen dos medios para efectuar la plastificación de un polímero:

La plastificación "interna" que consiste en modificaciones moleculares del polímero durante su manufactura y es acompañada por copolimerización, por ejemplo: sustituciones con grupos funcionales. El objetivo principal es preservar las características deseables del polímero y eliminar las posibles desventajas. Los plastificantes modifican las propiedades mecánicas de la película, proporcionando una película resistente, flexible y de elasticidad adecuada.

La plastificación "externa" consiste en cambiar las propiedades de la película con aditivos externos. Los materiales que se emplean son líquidos de baja volatilidad, los cuales al adicionarse a los materiales formadores de película, incrementan la flexibilidad de la película resultante y su acción en muchos casos es similar a la de un disolvente de bajo punto de ebullición.

La elección del plastificante adecuado se facilita utilizando el mismo parámetro descrito para los disolventes: la solubilidad. Esto determina la máxima interacción entre el polímero y el plastificante e indica el plastificante de mayor efectividad. Una regla general establece que a menor peso molecular de los aditivos, éstos tendrán más efectividad plastificante si tienen afinidad por el polímero. Sin embargo, materiales de mayor peso molecular cuando son compatibles con el polímero originan películas más durables.

La elección de un plastificante se hace una vez que se establecen las propiedades del polímero (72). Se requiere considerar la viscosidad del plastificante y su influencia en la viscosidad de la solución del polímero. También se debe tener en cuenta el efecto de éste sobre la permeabilidad y solubilidad de la película.

Otros factores a considerar son: su toxicidad, sabor, compatibilidad y estabilidad.

Muchos plastificantes se emplean en niveles de concentración del 1 al 50% de peso de la resina formadora de película. El uso de un plastificante en el recubrimiento por película no es absolutamente necesario, ya que existen polímeros disponibles los cuales tienen propiedades mecánicas aceptables (7,15).

- Ejemplos de plastificantes que comúnmente se emplean:

Propilenglicol (externo)	}	Solubles en agua
Glicerina		
Polietilenglicoles		
Monoglicéridos acetilados	}	Insolubles en agua
Triacetina (externo)		
Esteres de ftalato		
Aceite de ricino (externo)		
Eudragit L y S	}	Internos
Esteres del ácido metacrílico		

- Características fisicoquímicas de algunos plastificantes:

- 1) Propilenglicol. Es un líquido higroscópico, transparente, incoloro, inodoro o casi inodoro, viscoso y con un ligero sabor dulce. Tiene una densidad = 1.035 g/ml y un punto de ebullición alrededor de 196°C. Es miscible en agua, acetona, alcohol y cloroformo. Se solubiliza un 1 ml en 6 ml de éter. Es inmisible con mezclas de aceites, pero disuelve algunos aceites esenciales.
- 2) Triacetina. Es un líquido transparente, incoloro o de color paja, de sabor amargo y un ligero olor graso. Tiene una densidad = 1.16 g/ml. Se solubiliza 1 ml en 15 ml de agua. Es miscible con alcohol, cloroformo y éter.
- 3) Aceite de ricino. Es un aceite incoloro o ligeramente amarillo, transparente, viscoso de ligero olor y sabor que al principio es suave y posteriormente acre. Tiene una densidad = 0.961 g/ml. Se solubiliza 1 ml en 2.5 ml de alcohol. Es miscible con alcohol deshidratado, cloroformo, éter, disulfuro de carbono y ácido acético glacial (37,38).
4. Colorantes. Además de los objetivos de estética e identificación que se persiguen con los colorantes, bajo ciertas circunstancias estos materiales son capaces de mejorar las propiedades físicas de la cubierta pelicular aplicada. Como ya se había mencionado anteriormente, los colorantes que comúnmente se emplean en formulaciones farmacéuticas pueden ser de dos categorías :

#### 4.1. Colorantes solubles

#### 4.2. Pigmentos insolubles: lacas de aluminio de colorantes solubles en agua o - pigmentos inorgánicos como óxidos de fierro y dióxido de titanio.

Para el caso de recubrimiento con película "orgánico" quedan excluidos los colorantes solubles en agua, ya que son insolubles en el sistema disolvente. Las lacas de aluminio proveen los mejores medios de colorantes en cobertura pelicular. La uniformidad del color es un control importante en la tecnología de las tabletas recubiertas, para ello es necesario conocer las características del pigmento como tamaño de partícula, solubilidad, estabilidad a la luz e influencia del calor y los disolventes en el método de preparación de la solución de color para recubrir.

Colorantes naturales incluyen: carotenoides, ácido carmínico, clorofila e índigo.

Colorantes sintéticos incluyen colorantes solubles en agua y lacas de estos colorantes consideradas como pigmentos insolubles. Las lacas son disponibles en una amplia variedad de concentraciones con aproximadamente un 50% de colorante puro, sin embargo el rango más común es de 10 a 30% de contenido en colorante puro (7,15).

- Las características fisicoquímicas de este tipo de materiales ya se han mencionado.
5. Opacificantes.- Materiales inorgánicos que proveen un recubrimiento adicional o poder de cobertura a la solución pelicular. Su empleo se limita a -- recubrimiento pelicular el cual se desea que no sea transparente. También se emplean para obtener tonos pastel. El dióxido de titanio es el opacificante que comúnmente se utiliza, como ya se ha mencionado posee una extrema blancura y estabilidad.
- Se emplean también: Silicato de aluminio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de aluminio y sulfato de calcio.
- Las características fisicoquímicas de algunos materiales aquí clasificados ya se han mencionado.
6. Otros materiales.- Además de los aditivos mencionados anteriormente, pueden añadirse un gran número de materiales misceláneos a las soluciones peliculares cuando se desean características muy particulares. Pueden incluirse saborizantes o edulcorantes naturales o sintéticos cuando se requiere modificar los caracteres organolépticos como sabor. Pueden añadirse surfactantes para mejorar las propiedades de difusión de las soluciones peliculares y permitir

el uso de ingredientes que de otra manera serían inmiscibles o insolubles.

- b) Recubrimiento acuoso. No obstante que el recubrimiento con película empleando disolventes orgánicos ofrece numerosas ventajas, actualmente se emplea - está siendo restringido. Esto se debe a la alta toxicidad de los disolventes y a que algunos de ellos son inflamables o explosivos, lo que representa un grave peligro para el personal.

En años recientes el agua ha tomado un papel importante como disolvente primario en el recubrimiento con película. El empleo de este disolvente a su vez tiene un gran significado en los avances tecnológicos de procedimientos y equipos (15,45).

1. Resinas formadoras de película. Para el recubrimiento con película "acuoso" pueden emplearse ésteres de celulosa, especialmente los varios grados de la hidroxipropilmetilcelulosa. Ya que para la hidroxipropilmetilcelulosa, el agua es termodinámicamente mejor disolvente que los disolventes orgánicos.

Las soluciones peliculares elaboradas con agua son de mayor viscosidad que aquellas elaboradas empleando disolventes orgánicos tratándose de estos materiales. Se requieren soluciones con alto contenido de polímero, de manera que se minimicen las posibles reacciones del agua con los ingredientes activos del núcleo. La viscosidad de las soluciones peliculares resultantes es un factor importante, que debe tomarse en cuenta para las propiedades de la película final. Los polímeros con alto grado de viscosidad producen mejores películas y aquellos de menor grado producen películas débiles o poco resistentes.

2. Disolvente. El agua es un disolvente ideal a razón de sus propiedades fisicoquímicas. Varias cualidades hacen que ésta sea de gran utilidad como disolvente farmacéutico: es estable, atóxica, fácil de obtener con una pureza excepcional y fácil de controlar analíticamente.

- Propiedades fisicoquímicas: es un líquido inodoro, insípido y transparente. Tiene una densidad = 1 g/ml 23,98°C. Posee un alto calor específico = 1 cal/g°a 15°C. Tiene un punto de ebullición = 100°C y un punto de solidificación = 0°C. Es un compuesto polar que tiene la propiedad de disolver muchas sustancias y posee una constante dieléctrica con un valor de 80 a 20°C.

3. Plastificantes. - El uso de plastificantes en el método acuoso está restringido a materiales solubles en agua, como la glicerina, propilenglicol y polietilenglicol. Sin embargo, es probable que realmente los plastificantes no se requieran, sino sea el agua residual en la película la que actúe plastificando efectivamente.

4. Colorantes.- En el recubrimiento acuoso se pueden usar dos tipos de colorantes: los que son solubles en agua (sales) y aquellos que son insolubles en este disolvente (lacas). Los primeros a pesar de que forman dispersiones -- homogéneas con el agua, pueden originar problemas de moteado en las grafeas. Esto se debe como ya se ha mencionado, a que durante el secado de las grafeas, el color migra sobre la superficie de éstas. Otro problema que también puede presentarse al usar colorantes solubles en agua, es que los bordes de la -- grafea presenten un tono más claro que el resto de la superficie. Las lacas se suspenden en el sistema acuoso y se dispersan homogéneamente, proporcionan una película uniforme. Para esta preparación debe tenerse la -- precaución de no producir espuma. En este caso la concentración del colorante es más alta que cuando se emplean pigmentos solubles (15).

C. Tabletas recubiertas con una segunda tableta

a) Recubrimiento por compresión.

1. Núcleo.- Los excipientes que se emplean para la elaboración del núcleo incluyen materiales directamente compresibles o aquellos que quedan granularse para su posterior compresión. De los excipientes disponibles pueden citarse: lactosa (secada por aspersión), lactosa anhidra, celulosa microcristalizada, fosfato dicalcico, manitol, sacarosa, derivados de almidón hidrolizados (Emdex y Sta-Rx 1500), azúcar invertida, almidón y estearato de magnesio Nu-tab.

- Las características fisicoquímicas de algunos de estos excipientes ya se han mencionado.

2. Granulaciones para recubrimiento.- Son materiales que presentan una excelente cohesividad, así como la propiedad para adherirse al núcleo. Una característica importante es que deben ser plásticos. Para dar plasticidad a la - granulación pueden incluirse en la formulación materiales como gelatina y polietilenglicol. Se emplean lubricantes como estearato de magnesio. Cualquier excipiente de utilidad en la elaboración del núcleo es útil para - la formulación del recubrimiento. Es costumbre además, usar el mismo tipo de materiales en el núcleo y en el recubrimiento, ya que teóricamente la -- cohesividad entre los excipientes mejora.

Se ha recomendado un 2% de acacia para impartir propiedades de adhesión o de cohesividad y un 1.75% de gelatina para dar una plasticidad satisfactoria.

El azúcar también proporciona gran cohesividad. Se han empleado materiales como goma de tragacanto y sacarosa para impartir propiedades de adhesión y polietilenglicol 6000 el cual da plasticidad y lubricación a la formulación (10).

Nota 3.- En este capítulo se han descrito las densidades de algunos líquidos que se emplean en la manufactura de grageas, las cuales están referidas al agua:

- Cloruro de metileno: densidad a 20°C referida al agua a 4°C.
- Acetona: densidad a 25°C referida al agua a 25°C.
- Tetracloruro de carbono: densidad a 25°C referida al agua a 25°C.
- Isopropanol: densidad a 20°C referida al agua a 40°C.
- Propilenglicol: densidad a 25°C referida al agua a 20°C.
- Aceite de ricino: densidad a 15.5°C referida al agua a 15.5°C (38).

#### ESQUEMA DE MATERIALES PARA TABLETAS Y GRAGEAS DE ACCION PROLONGADA

##### a) Tabletas

Método farmacéutico

Ejemplos:

##### 1) Gránulos recubiertos

Cera de carnauba

Cera de abeja

Acidos grasos

Goma laca

- Sustancias poliméricas:

Etilcelulosa

Nylon

Resinas acrílicas

Butirato acetato de celulosa

(23)

##### 2) Complejos o sales

poco solubles en agua

Tanatos (complejos)

(22)

##### 3) Resinas de intercambio

iónico

Polímero de epoxi-amina

Acetato de vinilo

Acido crotónico

(7)

##### 4) Gomas y coloides

hidrofilicos

Goma arábica

Derivados de celulosa,

Polivinilpirrolidona

Alginatos

(22)

##### 5) Sustancias plásticas

Metacrilato - metilmetacrilato

Cloruro de polivinilo

Método Farmacéutico	Ejemplos
	Polietileno amil-sodio Copolímero acetato de polivinilo-cloruro de polivinilo d-1 Acido poliláctico 1,6-Hexanodiamina Dietilenotriamina
5) Sustancias plásticas	C.M.C. de sodio Varios almidones P.V.P. Monoglicéridos acetilados Copolímero de estireno/ácido maleico (24,25,26)
b) <u>Grageas</u>	
1) Núcleo entérico para recubrir con azúcar	Schellac Acetatoftalato de celulosa (7)
2) Núcleo de erosión lenta para recubrir con azúcar	Acidos grasos Alcoholes grasos: Palmítoestearato de glicerol Ceras sólidas como cera de abeja Glicowax (23)
3) Recubrimiento por compresión de núcleos de:	
3.1) Erosión lenta	Monoestearato de glicerilo Alcohol estearílico (23)
3.2) Matriz plástica	Polivinilacetato Polimetacrilato Polivinilcloruro Etilcelulosa Silicón Metilmetacrilato Etilacrilato 2-Hidroxietyl dimetacrilato Etilenglicol dimetacrilato 1,3-Butilenglicol dimetacrilato (23)

Método Farmacéutico	Ejemplos
3.3 Matriz hidrofílica	C.M.C. de sodio Hidroxiopropilmetilcelulosa Hidrogeles de metacrilato Polietilenglicoles (23,27)
3.4) Recubrimiento entérico	Shellac Acetatoftalato de celulosa (7)
4) Tabletas multicapa	
4.1) Erosión lenta	Cera de carnauba
4.2) Matriz plástica	Polietileno
4.3) Matriz hidrofílica	Carboximetilcelulosa (23)

Refs. (4,7,9-11,15,19,20,23-27,37,38,42-50,69,72,97,99-104).

## IV.- FORMULACION

## TABLETAS

El objetivo de este capítulo es ejemplificar algunas formulaciones para la manufactura de la forma farmacéutica tableta, que sean de utilidad como un principio para trabajos experimentales.

a) Granulación.- Vía húmeda

## 1.-Tabletas comprimidas de teobromina y fenobarbital

Ingrediente	Contenido por Unidad	Contenido por 10,000 unidades
Teobromina	325 mg	3 250 g
Fenobarbital	33 mg	330 g
Almidón	39 mg	390 g
Talco	8 mg	80 g
Acacia (polvo)	8 mg	80 g
Acido esteárico	0.7 mg	7 g
Disolvente para granular: agua (4)		

## 2.-Tabletas comprimidas de ácido ascórbico U.S.P., 50 mg

Ingrediente	Contenido por Unidad	Contenido por 10,000 unidades
Acido ascórbico U.S.P.	55 mg	550 g
Lactosa	21 mg	210 g
Almidón (de papa)	13 mg	130 g
Etilcelulosa N 10 (80-105 cps)	16 mg	160 g
Almidón (de papa)	7 mg	70 g
Talco	6.5 mg	65 g

Estearato de calcio  
(polvo impalpable) 1 mg 10 g

Disolvente para granular: alcohol etílico  
(4)

3.-Tabletas comprimidas de acetaminofen, 300 mg

Ingrediente	Contenido por Unidad	Contenido por 10,000 unidades
Acetaminofen	3000 mg	3000 g
Polivinilpirrolidona	22.5 mg	225 g
Lactosa	61.75mg	617.5g
Acido esteárico	9 mg	90 g
Talco	13.5 mg	135 g
Almidón de maíz	43.25mg	432.5g
Disolvente para granular: alcohol etílico (4)		

b) Granulación.- Vía seca (Precompresión)

1.-Tabletas comprimidas de fenobarbital sódico

Ingrediente	Contenido por Unidad	Contenido por 10,000 unidades
Fenobarbital sódico	65 mg	650 g
Azúcar granular (malla 12)	26 mg	260 g
Almidón	20 mg	200 g
Talco	20 mg	200 g
Estearato de magnesio (4)	0.3 mg	3 g

2.-Tabletas comprimidas de aspirina

Ingrediente	Contenido por Unidad	Contenido por 10,000 unidades
Aspirina (malla 20)	325 mg	3 250 g
Almidón U.S.P. (seco)	32.5mg	325 g
Cab-O-Sil : (10)	0.1mg	1 g

## 3.-Tabletas comprimidas antiácidas

Ingrediente	Contenido por Unidad	Contenido por 10,000 unidades
Hidróxido de aluminio	240 mg	2 400 g
Hidróxido de magnesio	60 mg	600 g
Carbonato de magnesio	60 mg	600 g
Sacarosa	50 mg	500 g
Sta-Rx (almidón)	30 mg	300 g
Poli(etilenglicol 6000	30 mg	300 g
Estearato de magnesio	0.5mg	5 g
Aceite de hierbabuena (obtenido por rociado y secado)	6 mg	60 g
Metilsalicilato (obtenido por rociado y secado)	0.4mg	4 g
Talco (4)	10 mg	100 g

c) Compresión Directa

## 1.-Tabletas comprimidas de ácido ascórbico U.S.P., 250 mg

Ingrediente	Contenido por Unidad	Contenido por 10,000 unidades
Acido ascórbico U.S.P. (Merck, cristales finos)	255 mg	2 550 g

Celulosa microcristalina (avicel PH-101)	159 mg	1 590 g
Acido esteárico	9 mg	90 g
Sílica coloidal (Cab-O-Sil)	2 mg	20 g

(4)

2.-Tabletas comprimidas de fenobarbital U.S.P. , 30 mg

Ingrediente	Contenido por Unidad	Contenido por 10,000 unidades
Fenobarbital	30.59 mg	305.9 g
Celulosa microcristalina (Avicel PH-101)	30.59 mg	305.9 g
Lactosa (secada por aspersión)	69.16 mg	691.6 g
Sílica coloidal	1.33 mg	13.3 g
Acido esteárico	1.33 mg	13.3 g

(4)

d) Granulación.- Método de fusión

1.-Tabletas de corticosteroides: hidrocortisona y prednisona

-Formulación para tabletas de 200 mg

Ingrediente	Contenido en porciento
Corticosteroide	2.5 %
Sacarosa (acarreador)	47.5 %
Dextrosa (Celutab)	35 %
Celulosa microcristalina (Avicel PH-101)	7.5 %
Acido esteárico (derivado del ácido palmítico, Sterotex)	7.5 %

- En la misma formulación pueden emplearse como acarreadores en un 50% sorbitol y sorbitol-manitol, manitol, sacarosa-manitol y polietilenglicol-6000 (51).

e) Granulación.- Método del disolvente (coprecipitados)

## 1.- Tabletas de indometacina

- Fórmula tentativa para desarrollar una formulación:

Ingrediente

Indometacina (fármaco)

Polivinilpirrolidona o Polietilenglicol 4000 (acarreador)

Cloroformo (disolvente)

Lubricante

Nota: En este tipo de formulación el acarreador es denominado también diluyente.

(52)

f) Granulación Directa

## 1.- Tabletas de feneticilina de potasio

Ingrediente	% peso/peso
Polietilenglicol	7.5
Glicolato sódico de almidón	5
Feneticilina de potasio	a 100
Estearato de magnesio	1 %

(53)

- Otra fórmula tentativa para el mismo fármaco es:

Ingrediente	% peso/peso
Celulosa microcristalina	10
Acido esteárico	7.5
Glicolato sódico de almidón	5
Feneticilina de potasio	a 100
Sílica coloidal	0.5 %

(53)

Tefs. (4, 10, 51-53).

## GRAGEAS

a) Recubrimiento con azúcar (Convencional)

1.- Carga de 75 kg de núcleos con peso individual de 300 mg y diámetro de 0.325 pulg. Jarabes, suspensiones y polvos para el proceso de recubrimiento en bombo convencional.

Polvo espolvoreado en el sellado	% peso/peso
Carbonato de calcio	65
Talco	35

Solución redondeadora	% peso/peso
Gelatina	6
Acacia (polvo)	8
Azúcar (de caña)	45
Agua	41

Polvo espolvoreado en el redondeo	% peso/peso
Carbonato de calcio	40
Dióxido de titanio	5
Talco (libre de asbestos)	25
Polvo de azúcar (de caña)	28
Polvo de acacia	2

Suspensión para alisado (cuando sea necesaria)	% peso/peso
Agua	30
Fosfato tribásico de calcio	15
Dióxido de titanio	4
Almidón de maíz	3
Azúcar de caña	48

Jarabe de alisado	% peso/peso
Jarabe simple de azúcar U.S.P.	70
<hr/>	
Suspensión de cera para pulido	% peso/peso
Alcohol isopropílico	90
Cera de carnauba	6.5
Cera blanca de abeja	3.5
(15)	

B) Recubrimiento con azúcar (Suspensión-Slurry)

Básicamente se emplean el mismo tipo de formulaciones, con la excepción de que en la operación de redondeo se aplican suspensiones de jarabes espesos que contienen polvos adsorbentes y agentes viscosantes.

c) Recubrimiento con película

- Recubrimiento orgánico.

- 1.-Película entérica para aplicar en bombo convencional. Carga de 75 kg de núcleos con diámetro aproximado de .42 pulg.

Ingrediente	Cantidad
Acetatoftalato de celulosa	120 g
Propilenglicol	30 g
Monoleato de sorbitan	10 g
Alcohol etílico	420 ml
Acetona	c.b.p.1000 ml
(7)	

- 2.-Película no entérica para aplicar en bombo convencional. Carga de 75 kg de núcleos con diámetro aproximado de .42 pulg.

Ingrediente	Cantidad
Hidroxipropilmetilcelulosa U.S.P.	30 g
Propilenglicol	1 g
Alcohol etílico	400 ml
Cloruro de metileno	c.b.p. 1000 ml
(7)	

3.-Recubrimiento pelicular para aplicar en bombo mecanizado. Carga de 12 kg de tabletas (núcleos) de 12/32 pulg.

Solución base	% peso/peso
Hidroxipropilmetilcelulosa 15 cps	4.32
Etilcelulosa 10 cps	1.08
Monoglicérido acetilado	0.60
Alcohol metílico	32.0
Cloruro de metileno	62.0

Solución de color	% peso/peso
Solución base	93.75
Dispersión de color	6.25

Solución de alisado	% peso/peso
Solución base	32.68
Glicerina	1.96
Alcohol metílico	22.88
Cloruro de metileno	42.48
(15)	

- Recubrimiento Acuoso

- 1.-Recubrimiento pelicular para aplicar por sistema de rociado en bombo convencional o en bombo mecanizado.

Solución base	% peso/peso
Hidroxipropilmetilcelulosa	10
Agua destilada	c.b.p. 100

Solución de color	Cantidad
Solución base	11.25 kg
Color concentrado	1.25 kg

Solución de alisado	Cantidad
Solución base	0.45 kg
Agua destilada (15)	0.45 kg

d) Recubrimiento por compresión y tabletas multicapaRecubrimiento por compresión

- 1.-Mezcla típica para núcleo. Compresión Directa

Ingrediente	Cantidad en porciento
Ingrediente activo	Cantidad especificada
Almidón U.S.P.	5%
Estearato de magnesio	0.5 %
Lactosa U.S.P. anhidra (10)	c.b.p. 100 %

- 2.-Granulación para recubrimiento. Vfa húmeda

Ingrediente	Cantidad en porciento
Lactosa U.S.P. (secada por aspersión)	c.b.p.
Azúcar U.S.P.	2 %
Acacia U.S.P. (spray)	2 %
Polietilenglicol 6000	4 %
Talco U.S.P.	3 %
Estearato de magnesio U.S.P.	0.5 %
Colorante soluble	c.s.
Agua purificada U.S.P.	c.s.
Total	100 %
(10)	

## 3.-Granulación para recubrimiento. Vía húmeda

Ingrediente	Cantidad en porciento
Sulfato de calcio dihidratado	c.b.p.
Manitol N.F.	10 %
Tragacanto	2 %
Acacia U.S.P.	3 %
Talco U.S.P.	5 %
Estearato de magnesio U.S.P.	1 %
Colorante	c.s.
Agua purificada U.S.P.	c.s.
Total	100 %
(10)	

## 4.-Granulación para recubrimiento. Vía húmeda

## FORMULA ENTERICA

Ingrediente	Cantidad en porciento
Acetatoftalato de celulosa trietanolamina	20 %
Lactosa	78 %
Estearato de magnesio	1 %
Colorante	c.s.
Agua purificada	c.s.
Total	100 %
(10)	

Refs. (7,10,15)

## V.- PROCESOS DE MANUFACTURA

### TABLETAS

#### A.-Operaciones generales.

Las operaciones de manufactura se han considerado como variables capaces de influir en la eficacia terapéutica de las tabletas comprimidas, siendo críticos los aspectos biofarmacéuticos para esta forma farmacéutica.

Antes de analizar los diferentes procesos que se siguen para la fabricación de tabletas comprimidas se resumirán brevemente los objetivos de las operaciones generales.

- Operaciones de molienda y tamizado se hacen necesarias para reducir a polvo fino y de tamaño uniforme, respectivamente, los sólidos que intervienen en la elaboración de la forma compactada (fármacos y excipientes).
- Una operación de mezclado se requiere para homogenizar la dilución de los sólidos seleccionados. En una forma farmacéutica dosificada como en el caso de la tableta comprimida, la dosis del fármaco deberá diluirse homogéneamente con excipientes que impartirán las características mecánicas, fisicoquímicas y biofarmacéuticas deseables para lograr el producto final.
- La operación de granulación proporciona cohesión, flujo libre y uniforme a la mezcla de polvos; se realiza particularmente cuando los ingredientes de la formulación no son directamente compresibles. Existen dos métodos generales de granulación: vía húmeda y vía seca. Cuando se lleva a cabo una granulación por vía húmeda, una operación de secado elimina el líquido que se aplicó en el proceso - por medio de evaporación.
- Como operación final la compresión tiene el objetivo primordial de llevar a cabo la compactación mecánica de polvos o granulados para obtener la forma farmacéutica sólida conocida como tableta comprimida (2,57).

#### B.-Procesos y pasos secuenciales que se siguen para la manufactura de tabletas comprimidas.

##### a) Granulación. - Vía húmeda

1. Molienda de fármacos y excipientes
- 1.2. Tamizado de los polvos obtenidos
- 1.3. Pesada de los polvos seleccionados

2. Mezclado de polvos (principio activo, diluyente y desintegrante)
3. Preparación de la solución aglutinante
4. Mezclado de la solución aglutinante con la mezcla de polvos para formar una masa humectada
5. Tamizado de la masa humectada usando generalmente malla del número 4 al 10
6. Secado de los gránulos humectados normalmente de 40° a 60°C, dependiendo de la termolabilidad de los ingredientes de la formulación
7. Tamizado de los gránulos secos generalmente a través de malla 12 a 20
8. Lubricación
9. Compresión de la mezcla (8) a tabletas

Nota: El desintegrante puede incorporarse en 2, en 8 o en ambos.

La granulación por vía húmeda es un proceso que se utiliza ampliamente y tiene gran aplicación. Es un método que implica el uso de disolventes (acuosos, orgánicos o mezclas de ambos) para obtener el granulado.

#### VENTAJAS:

- Agrandar el tamaño de partícula del material sólido en forma de polvo.
- La composición de cada gránulo permanece igual o muy cercana a la mezcla de polvos inicial al agregar la solución aglutinante. La granulación húmeda previene la segregación de componentes de una mezcla de polvo homogéneo.
- Técnica alternativa para ingredientes de una formulación que no es directamente compresible, proporcionando características adecuadas de flujo y cohesividad.
- Asegura la uniformidad de contenido de las tabletas resultantes.
- Proceso en el cual pueden emplearse altas dosis de fármaco, ya que en una compresión directa el uso de diluyente en la cantidad necesaria para la compactación, incrementaría el tamaño de la tableta.
- La operación de secado puede controlarse hasta obtener un granulado casi seco

(con un bajo contenido de humedad) (10).

#### DESVENTAJAS:

- Proceso laborioso y costoso. Sin embargo se han realizado optimaciones a nivel industrial que reducen el costo de este proceso. Por ejemplo: el uso de otros equipos que reducen tiempo y personal.
- Está limitada para ingredientes sensibles al contacto con disolventes (acuosos u orgánicos).
- Está limitada para ingredientes que sean lábiles a las temperaturas que se requieren en el proceso de secado.

#### a.1) Características de los pasos secuenciales del proceso

1. Molienda.- Operación mecánica de reducción del tamaño de partícula de los sólidos.

Debido a que pocos de los materiales sólidos que se emplean en farmacia existen con un tamaño óptimo de partícula, estos deben reducirse a partículas finas para poder dosificarse y procesarse. Por medio de la molienda es posible obtener la pulverización y el micronizado de los sólidos. De manera que se favorecen además los aspectos biofarmacéuticos aumentando la superficie específica de las partículas sólidas (2,54).

1.2. Tamizado.- Operación de clasificación y tipificación de las partículas finas obtenidas de la molienda.

Los polvos pueden clasificarse farmacéuticamente como muy gruesos, gruesos, semifinos, finos, muy finos o impalpables. Se pretende obtener partículas sólidas contenidas en un rango determinado de tamaño de partícula, de acuerdo a las necesidades farmacéuticas.

El tamizado es el proceso más sencillo para la clasificación granulométrica y consiste en pasar el material sucesivamente por una serie de tamices que posean orificios o mallas progresivamente decrecientes.

1.3. Pesada.- Operación que debe realizarse en balanzas con registrador. Es importante para el proceso de manufactura, tener las cantidades establecidas de los ingredientes en la formulación, lo cual será un factor determinante para la optimidad del producto final.

2. Mezclado.- Operación que tiende a producir una distribución estadística de partículas sólidas disímiles dentro de un sistema monofásico. Existen diferentes mecanismos que actúan simultáneamente como son: transferencia de materia a distancias apreciables con esquemas de flujo definidos, transferencia de materia a

distancias pequeñas por efecto de la turbulencia y difusión molecular de los movimientos propios de las moléculas (55,57).

3. Preparación de la solución aglutinante.- Una propiedad importante para las soluciones aglutinantes ya anteriormente mencionada (Capítulo III) es: tener una tensión superficial alta. En la granulación (vía húmeda) es necesario incrementar la fuerza de adhesión entre las partículas sólidas, las cuales poseen un radio pequeño y pueden unirse por la tensión superficial del líquido que las moja. La proporción en la cual los sólidos se humectan con la solución aglutinante, dependerá en gran parte del grado en que el líquido se extienda sobre dichos sólidos.

Las soluciones que se emplean consisten en dispersiones macromoleculares (geles). Ejemplos de aglutinantes que se usan en solución son:

Aglutinante	Disolvente
Metilcelulosa	Agua
Etilcelulosa	Alcohol
Hidroxipropilmetilcelulosa	Agua, alcohol, cloroformo, cloruro de metileno y mezclas con alcohol.
Polivinilpirrolidona	Agua, alcohol, alcohol-agua
Gelatina	Agua
Goma de tragacanto	Agua
Goma de acacia	Agua, alcohol-agua
Almidón	Agua (7)

- También se emplean líquidos solos como aglutinantes por humectación.

4. Mezclado para granulación.- Para obtener una granulación húmeda, la distribución de la solución aglutinante en los sólidos seleccionados dependerá de una operación de mezclado o fluidización.

La granulación consiste en añadir progresivamente solución aglutinante o aglutinante líquido-disolvente a la mezcla de sólidos, esta operación se lleva a

cabo con agitación continua. Las partículas sólidas al humedecerse se adhieren entre sí formando pequeños aglomerados y éstos a su vez son capaces de unirse a otros aglomerados grandes o pequeños.

VARIABLES IMPORTANTES PARA ESTA OPERACIÓN SON: EQUIPO, TIPO DE SOLUCIÓN AGLUTINANTE O AGLUTINANTE LÍQUIDO, FORMULACIÓN, TIEMPO, HUMEDAD DEL MEDIO AMBIENTE Y TEMPERATURA.

Una manera de determinar el punto final de la granulación es observar que la masa tenga consistencia de pasta y que al presionar moderadamente una porción de ésta en la palma de la mano con las yemas de los dedos, produzca la compactación del material de tal forma que, al eliminarle la presión no se disgregue pero se fracture sin dificultad (1,10).

5. Tamizado (en húmedo).- Operación que homogeniza la masa humectada, produciendo gránulos gruesos con una gran área de superficie, lo que facilita su secado. Los agregados se forzan por mallas de acero inoxidable lo cual puede lograrse frecuentemente por un mecanismo oscilante o rotatorio.

El mecanismo difiere según el equipo que se use. El número de malla se elige en base a estudios de preformulación y es normalmente de 4 a 10.

6. Secado.- Esta operación se requiere en toda granulación húmeda, evapora el disolvente que se adicionó para la formación de agregados y reduce el contenido de humedad a un nivel óptimo de concentración en el interior de los gránulos (normalmente del 1 al 3%).

Para remover el líquido contenido en el sólido se hace uso de calor, de donde el líquido pasa a fase vapor (excepcionalmente se emplea vacío). Variables importantes a controlar en este paso son: temperatura óptima de secado para la formulación, evitar la segregación del granulado y tiempo óptimo de secado (2,54).

7. Tamizado.- Después del secado, el granulado se tamiza. El tamaño del orificio de la malla que se emplea depende del equipo para la molienda y el tamizado, del tamaño final del gránulo y del tamaño de la tableta a producir.

Cuando se emplea el mecanismo oscilante, puede considerarse el siguiente criterio:

	Malla para tamizar el granulado
Tabletas hasta de 6/32" de diámetro	20
de 7/32" de diámetro	16
de 10/32" de diámetro	14
de 14/42" y de mayor diámetro	12 (7)

El objetivo del paso del tamizado es reducir el tamaño de los agregados, facilitando así mismo su posterior lubricación.

**8. Lubricación.**- Cuando ya se han obtenido los gránulos seleccionados se procede a mezclarlos con el lubricante en forma de polvo. Para ello se requiere evitar la agitación violenta que produzca el rompimiento de los gránulos y genere un exceso de partículas sólidas finas que disminuirán la eficiencia de los lubricantes en este paso. Es importante seleccionar el equipo adecuado en esta etapa de mezclado (2).

**9. Compresión.**- Las tabletas se elaboran por la compresión de una formulación que contiene fármaco o fármacos y excipientes. En forma general, el proceso de compresión consiste en la aplicación de presión sobre materiales sólidos farmacéuticos que pueden ser: gránulos, cristales o polvos; para obtener finalmente una forma compactada firme (tableta).

La unidad básica funcional de las máquinas tableteadoras, consiste en una matriz (cilindro metálico perforado) y un juego de punzones: superior e inferior.

Para ilustrar el ciclo de compresión se esquematiza en la Fig.2. El primer paso consiste en el llenado de la cavidad de la matriz, para lo cual el punzón inferior desciende al punto del volumen correspondiente al peso correcto de la tableta (1).

El segundo paso consiste en la compresión: el punzón superior desciende aplicando presión (tableteadora excéntrica) o al mismo tiempo que el punzón superior - desciende, el punzón inferior asciende y la compresión se realiza por la presión que los punzones ejercen sobre el material (tableteadora rotativa). De ésta manera, se imparte energía cinética al material sólido y las partículas son aproximadas unas con otras para compactar la forma sólida-tableta (II y III).

El tercer y último paso consiste en la liberación de la tableta del interior de la cavidad de la matriz. El punzón superior asciende, dejando espacio para que el punzón inferior ascienda al mismo nivel de la platina y la tableta sea retirada (IV y V), (56,59).

- Durante el proceso de compresión pueden considerarse varias etapas:

1) Reempaque transitorio o reordenamiento de partículas.- Durante el ciclo de compresión las partículas del granulado fluyen unas con respecto a otras. Las partículas más finas entran en los huecos entre las partículas más grandes, y la densidad de la granulación se incrementa. Las partículas esféricas se someten a un menor reordenamiento que las partículas irregulares, ya que las partículas esféricas asumen un empaque u ordenamiento más cerrado inicialmente Fig. 3, (57,60).

2) Deformación de los puntos de contacto.- Al aplicar presión al material sólido,

## Compresión

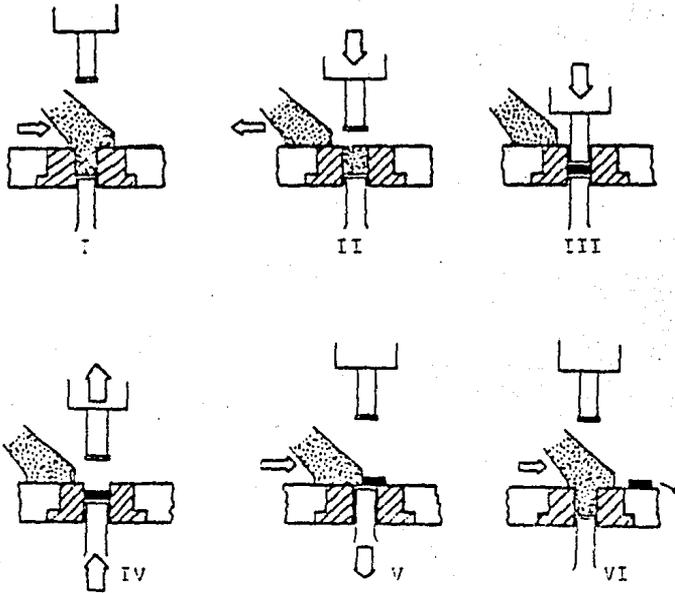


Fig. 2: I. Descenso del punzón inferior y llenado de la cavidad de la matriz; II. Descenso del punzón superior; III. Compresión; IV. Ascenso del punzón superior y eyección; V. Liberación de la tableta comprimida; VI. Descenso del punzón inferior y llenado de la cavidad de la matriz, (se repite).

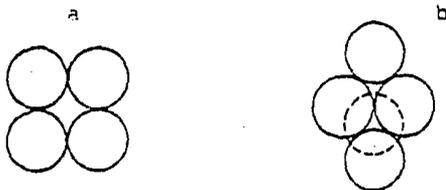


Fig. 3: a. Empaquetamiento cúbico de partículas sólidas esféricas (empaquetamiento abierto).  
b. Empaquetamiento romboédrico (empaquetamiento cerrado).

éste sufre una deformación (alteración de la forma). Si la deformación desaparece por completo al quitar la presión se dice que es una deformación elástica. Una deformación que no se recupera completamente después de omitir la presión se conoce como deformación plástica. Cuando las partículas se empaquetan estrechamente de manera que no hay posibilidad de rellenar huecos y se incrementa la fuerza de compresión, ocurre la deformación plástica de los puntos de contacto, aumentando el área de contacto y la formación de áreas de adhesión eficaz. Los dos tipos de deformación plástica y elástica pueden ocurrir para un material dado, sin embargo, generalmente predomina uno.

- 3) Fragmentación. - Bajo una mayor presión las partículas deformadas plástica o elásticamente pueden fragmentarse, es decir el sólido se rompe, creando finos. La energía que se recibe por la aplicación de la presión, no se absorbe para una mayor deformación y por lo tanto se crea energía de superficie. La fragmentación provee una densificación por la infiltración de los fragmentos dentro de los huecos.
  - 4) Enlazamiento o Adhesión. - Al comprimir un material sólido se llega a deformaciones y/o fragmentaciones que promueven la interacción intermolecular de los puntos de contacto. La aproximación de las moléculas hace surgir fuerzas de adhesión.
  - 5) Deformación de un cuerpo sólido. - Como la presión se incrementa, el enlace sólido se consolida alrededor de un límite de densidad por una deformación plástica o elástica. Esta etapa también se denomina forjado y se considera como una etapa crítica, donde se manifiesta si la formulación y el proceso fueron óptimos.
  - 6) Eyección. - La etapa final de la compresión es la eyección. Después de que la presión axial se omite, existe una presión lateral desde la pared de la matriz. La tableta sale de la cavidad de la matriz y tiene una recuperación elástica diametral, se dilata incrementando su volumen. La recuperación elástica no tiene que ser instantánea en todos los casos.
- Los materiales que se comprimen en farmacia son generalmente mezclas de compuestos orgánicos. El significado relativo de cada etapa de la compresión depende de las propiedades mecánicas (comportamiento plástico y resistencia a la compresión) del material, su naturaleza química y efectos de superficie (fricción, lubricación y películas adsorbidas) (59).

#### b) Granulación. - Vía seca

##### 1. Molienda de fármacos y excipientes

##### 1.2. Tamizado de los polvos obtenidos

- 1.3. Pesada de los polvos seleccionados
2. Mezclado de los polvos (principio activo, diluyente, desintegrante y aglutinante)
3. Precompresión. Compresión de la mezcla (2) para obtener tabletas de dureza alta y generalmente de gran tamaño (slugs)
4. Fractura y tamizado de las tabletas precomprimidas generalmente a través de malla 12 a 20
5. Lubricación
6. Compresión de la mezcla (5) a tabletas

La granulación por vía seca se refiere a la granulación de una mezcla de polvos por compresión, sin el uso de calor ni disolventes.

Es un método alternativo para elaborar tabletas, pero no es el de mayor uso. Este método ha sido útil para la granulación de aspirina y de productos efervescentes.

#### VENTAJAS:

- Es posible compactar el ingrediente activo con menor cantidad de lubricante y desintegrante.
- Empleo de menor equipo, espacio y tiempo.
- Elimina el uso de soluciones aglutinantes y el paso de secado.
- Método alternativo para materiales sensibles a la humedad y el calor.
- Ayuda a mejorar la desintegración ya que las partículas de polvo no están enlazadas tan fuertemente como cuando se utiliza una aglutinación por vía húmeda.

#### DESVENTAJAS:

- Requiere de equipo especial para obtener tabletas precomprimidas (slugs).
- Permite una distribución menos uniforme de color que por vía húmeda.
- El proceso tiende a obtener tabletas con mayores riesgos de laminación, problemas de friabilidad y fracturas (58,10).

#### b.1) Características de los pasos secuenciales del proceso.

Anteriormente ya se han mencionado las características de las operaciones generales que son comunes en los diferentes procesos (pasos 1 y 2).

Para el caso de granulación vía seca se describirán los pasos 3 y 4.

3. Precompresión (Slugging). - La granulación llevada a cabo por compresión, consiste en la compactación de polvos secos de una formulación. Se emplean máquinas table-

teadoras para matrices con cavidades de gran diámetro, lo que hace que el llenado sea más rápido y sin mucha dificultad. Los diámetros miden generalmente desde  $3/4$  a  $11/4$  de pulgada.

Se prefieren punzones redondos y planos que eviten atrapar aire durante la pre-compresión.

Para obtener las masas compactadas o "slugs" se aplica solamente la presión necesaria para comprimir los polvos, originando el fenómeno de cohesión y creando fuerzas de atracción entre las partículas sólidas. Una presión excesiva puede dar como resultado una laminación severa.

Las masas compactadas (slugs) son tabletas pobremente formadas y de gran tamaño. En base a la teoría de la compresión, la presión de formación de "slugs" por vía seca deberá ser mayor a la requerida en la formación de la tableta final. Dependiendo de la compresibilidad de los materiales, generalmente se emplean presiones de 5 a 30 Tons/pulg<sup>2</sup> para la formación de los "slugs" (10).

La precompresión (slugging) es el método de mayor utilidad para la granulación por vía seca. Existe otro método para precomprimir los polvos el cual se realiza en compactadores de rodillo usando máquinas como Chilsonator o el compactor Hult.

4. Fractura y tamizado.- El procedimiento básico para obtener la granulación, es que una vez formadas las masas compactadas (slugs), estas se reducen a un tamaño de gránulo adecuado, por fractura y tamización a través de mallas (12 a 20). En este paso debe evitarse el exceso de finos.

### c) Compresión Directa

1. Molienda de fármacos y excipientes

1.2. Tamizado de polvos obtenidos

1.3. Pesada de polvos seleccionados

2. Mezclado de polvos seleccionados (principio activo, diluyente, desintegrante y aglutinante sólido)

3. Lubricación

4. Compresión de la mezcla (3) a tabletas

A pesar de las ventajas que presenta el proceso de compresión directa, no ha sido

universalmente adoptado. El término compresión directa se usó ampliamente para identificar la compresión de compuestos cristalinos (como sales inorgánicas, por ejemplo: cloruro de sodio, bromuro de sodio) sin la adición de cualquier otra sustancia. Debido a los problemas de biodisponibilidad que implicó ésto, la compresión directa no fué práctica en todos los casos.

Actualmente se comprimen mezclas de polvos del ingrediente activo y excipientes que incluyen diluentes, desintegrantes, adhesivos y lubricantes. Las mezclas de polvos no se procesan por granulación húmeda o seca.

Este proceso se hizo posible debido a la disponibilidad de materiales farmacéuticos directamente compresibles.

#### VENTAJAS:

- Proceso económico.
- Elimina el empleo de calor y humedad.
- Mantiene la estabilidad de los ingredientes de la formulación.
- Mantiene la uniformidad del tamaño de partícula.
- Disminuye las etapas del proceso para obtener la forma farmacéutica.
- Optimiza la desintegración de la tableta, la cual depende de la cantidad suficiente de desintegrante y de su distribución uniforme en la tableta final.

#### DESVENTAJAS:

- Cuando los medicamentos contienen principios activos en concentraciones bajas, pueden presentarse problemas de uniformidad de contenido por deficiencias en el mezclado.
- No pueden emplearse fármacos que se administren en dosis altas, que ocupen un gran volumen y que además posean baja compresibilidad y fluidez, ya que para poder tener una mezcla compresible del activo el volumen de los excipientes deberá ser excesivamente alto.
- El empleo de la micronización de fármacos con el objetivo de incrementar su disolución y biodisponibilidad, decremента la fluidez de los polvos y puede dar como resultado una baja compresibilidad; lo cual imposibilita la utilización de esta vía de manufactura.
- Se emplean solamente excipientes que posean tanto propiedades de fluidez como de compresibilidad.
- Puede haber distribución no homogénea de la mezcla de polvos en la tolva de la máquina tableteadora y variación del contenido de fármaco en la tableta final, debido a diferencias de tamaño de partícula y densidad entre el fármaco y los

excipientes. Idealmente los excipientes deberán incorporarse en un rango de partícula los más cercanamente posible al tamaño de partícula del ingrediente activo (7,10).

c.1) Características de los pasos secuenciales del proceso.

Para la compresión directa se describirán los pasos 3 y 4.

3. Lubricación.- En la lubricación de la mezcla de polvos para compresión directa deben considerarse:

- El tipo y cantidad de lubricante necesario para una lubricación adecuada.
- Los efectos resultantes de la lubricación.

Debido a que el tamaño de partícula de la mezcla de polvos es menor que aquel - obtenido por granulaciones, se hacen necesarias altas concentraciones de lubricantes.

Un tamaño pequeño de partícula del lubricante es de gran importancia en la compresión directa, ya que existe en la mezcla de polvos mayor número de superficies de partículas a recubrir.

Un parámetro de importancia en la lubricación es el tiempo de mezclado, el cual será determinante en las propiedades de dureza, desintegración, disolución y uniformidad de contenido de las tabletas comprimidas (40).

4. Compresión.- La compresión directa consiste en la compresión de la mezcla de polvos sin modificar su naturaleza física.

La formulación destinada para llevar a cabo la compresión directa deberá proveer dureza óptima a la tableta, sin aplicar una excesiva fuerza de compresión; asegurando también una desintegración rápida y la disolución del fármaco.

d) Granulación.- Método de fusión

1. Molienda de fármacos y excipientes

1.2. Tamizado de los polvos obtenidos

1.3. Pesada de los polvos seleccionados

2. Mezclado de polvos (principio activo y diluyente)

3. Fusión del acarreador (diluyente) normalmente de 40° a 70°C y dispersión del principio activo

VENTAJAS:

- Reduce muchos de los pasos de una granulación húmeda convencional.
- Elimina el costo y el tiempo que se emplea en el secado de una granulación por vía húmeda.
- Elimina el uso de disolventes para la preparación de una solución aglutinante
- Técnica alternativa para fármacos sensibles a la humedad.
- Método que se emplea en la preparación de formas farmacéuticas sólidas de acción prolongada (utilizando mezcla de granulados formados con aglutinantes hidrofílicos y lipofílicos).

DESVENTAJAS:

- Técnica limitada para aglutinantes con bajo punto de fusión.
- Proceso que no puede aplicarse a fármacos sensibles al calor (53).

f.1) Características de los pasos secuenciales del proceso.

Se describirán los pasos 3 y 4.

3. Fusión.- El principio de la granulación directa se fundamenta en el empleo de un agente aglutinante el cual funde a temperatura relativamente baja.

A diferencia de la granulación húmeda se elimina el uso de disolventes para formar una solución aglutinante. En este caso el aglutinante se hace líquido por medio de calor aplicado directamente. El agente aglutinante fundido debe tener la capacidad de cubrir las partículas sólidas (polvos) de la formulación. Parámetros importantes a controlar en este paso son la temperatura, el tiempo y la velocidad de agitación.

4. Enfriamiento. Bajo una operación de enfriamiento controlado se consigue que el aglutinante líquido pase a estado sólido dando con esto mayor consistencia al granulado (53,54).

C.-Principales problemas que se presentan en la manufactura de tabletas comprimidas.

En los distintos procesos de manufactura se hace necesario controlar varios parámetros, tanto de formulación y equipo, como en cada etapa del proceso que se sigue. Los problemas comunes que resultan de estas situaciones son:

- 1) Enlazamiento o adhesión
- 2) Pegado
- 3) Decapado y laminado
- 4) Rompimiento y cuarteado

- Se logra una óptima uniformidad de contenido, sobre todo en fármacos que se emplean en dosis bajas.

#### DESVENTAJAS:

- Las sustancias como fármacos y acarreadores pueden descomponerse o evaporarse durante el proceso de fusión a temperaturas altas, lo que puede minimizarse utilizando sistemas cerrados en el proceso.
- Puede llevarse a cabo la oxidación del fármaco o del acarreador durante la fusión, lo que puede minimizarse usando un gas inerte en el proceso.
- Proceso limitado para activos termolábiles. Sin embargo la elección adecuada de un acarreador con un punto de fusión bajo, puede permitir el uso de ésta técnica al descender el punto de fusión del sistema binario obtenido (62,65).

#### d.1) Características de los pasos secuenciales del proceso.

Para la granulación por fusión se considerarán los pasos 3 y 4.

3. Fusión. - La fusión se define como el paso de una sustancia en estado sólido al estado líquido por medio de calor. En este paso se logra la unión o combinación de las moléculas del fármaco y el diluyente.

Parámetros importantes a controlar en este paso son la temperatura y la agitación.

4. Enfriamiento y Solidificación. - La mezcla fundida (3) se enfría hasta solidificarla, agitando constantemente. Para facilitar su solidificación, ésta se enfría haciendo circular agua fría por el interior de la camisa que rodea al mezclador que la contiene.

Cuando se lleva a cabo una granulación por fusión, es importante que el intervalo entre el punto de fusión y de solidificación de la mezcla sea corto, ya que se requiere de una rápida solidificación para que las moléculas del soluto queden atrapadas en la matriz del disolvente (57,62).

#### e) Granulación. - Método del disolvente (Coprecipitados)

1. Molienda de fármacos y excipientes

1.2. Tamizado de los polvos obtenidos

1.3. Pesada de los polvos obtenidos

2. Mezclado de los polvos (principio activo y diluyente) y disolución de éstos en

un disolvente orgánico común.

3. Evaporación del disolvente y obtención de una masa sólida

4. Fractura de la masa sólida obtenida

5. Tamizado de los granulos obtenidos

6. Lubricación

7. Compresión de la mezcla (5) a tabletas

Este método se ha empleado en la preparación de dispersiones sólidas y en la mezcla de cristales de compuestos orgánicos e inorgánicos. Por ejemplo, se ha usado en la preparación de dispersiones de  $\beta$ -caroteno, de griseofulvina y de sulfatiazol con P.V.P., entre otros.

#### VENTAJAS:

- La descomposición térmica del fármaco o del acarreador puede prevenirse por la baja temperatura que se requiere para la evaporación de los disolventes orgánicos.
- Método alternativo para obtener granulación por dispersión sólida.

#### DESVENTAJAS:

- Proceso costoso, lo que se debe al uso de disolventes orgánicos.
- Dificultad de remover totalmente el disolvente y el efecto adverso de los residuos de éste en la estabilidad química del fármaco.
- Selección de un disolvente orgánico (volátil) común para el fármaco y el diluyente.
- Dificultad de reproducir formas cristalinas.
- Se requieren instalaciones a prueba de explosión.
- El uso de disolventes orgánicos implica toxicidad (62,55),

#### c.1) Características de los pasos secuenciales del proceso.

Se describirán los pasos 2 y 3.

2. Mezclado y Disolución. - El mezclado de los sólidos (polvos) consiste en la distribución homogénea de las partículas del fármaco y el diluyente.

Una vez que se ha seleccionado el disolvente orgánico más adecuado, éste se mezcla con los sólidos, agitando para lograr la disolución de éstos.

La disolución de los sólidos en un líquido implica su desorganización espacial. Las partículas elementales se separan de la red (iónica o molecular) e ingresan al disolvente. Para que se produzca la solución, la energía de solvatación debe ser superior a la afinidad que existe entre las moléculas del disolvente. Existe una relación entre la estructura cristalina y la solubilidad, ya que los diferentes polimorfos de un material tienen diferentes solubilidades o velocidades de disolución.

Para aumentar la solubilidad y la velocidad de disolución de muchos fármacos, se ha acudido a la formación de coprecipitados los que permiten aumentar la cinética de disolución.

3. Evaporación.- Operación que consiste en la separación por vaporización del disolvente volátil de la mezcla de solutos no volátiles sólidos.

La evaporación se hace posible por medio del suministro de calor a la fase líquida.

El punto de ebullición del disolvente es un parámetro importante en este paso, pues es la temperatura a la cual se produce un escape mayor de moléculas líquidas a una presión dada (57,62).

#### f) Granulación Directa

1. Molienda de fármacos y excipientes

1.2. Tamizado de los polvos obtenidos

1.3. Pesada de los polvos seleccionados

2. Mezclado de polvos (principio activo y aglutinante)

3. Fusión del aglutinante normalmente 40° a 70°C y formación del granulado

4. Enfriamiento del granulado obtenido

5. Tamizado de los gránulos obtenidos

6. Lubricación

7. Compresión de la mezcla (7) a tabletas

VENTAJAS:

- Reduce muchos de los pasos de una granulación húmeda convencional.
- Elimina el costo y el tiempo que se emplea en el secado de una granulación por vía húmeda.
- Elimina el uso de disolventes para la preparación de una solución aglutinante
- Técnica alternativa para fármacos sensibles a la humedad.
- Método que se emplea en la preparación de formas farmacéuticas sólidas de acción prolongada (utilizando mezcla de granulados formados con aglutinantes hidrofílicos y lipofílicos).

DESVENTAJAS:

- Técnica limitada para aglutinantes con bajo punto de fusión.
- Proceso que no puede aplicarse a fármacos sensibles al calor (53).

f.1) Características de los pasos secuenciales del proceso.

Se describirán los pasos 3 y 4.

3. Fusión. - El principio de la granulación directa se fundamenta en el empleo de un agente aglutinante el cual funde a temperatura relativamente baja. A diferencia de la granulación húmeda se elimina el uso de disolventes para formar una solución aglutinante. En este caso el aglutinante se hace líquido por medio de calor aplicado directamente. El agente aglutinante fundido debe tener la capacidad de cubrir las partículas sólidas (polvos) de la formulación. Parámetros importantes a controlar en este paso son la temperatura, el tiempo y la velocidad de agitación.
4. Enfriamiento. Bajo una operación de enfriamiento controlado se consigue que el aglutinante líquido pase a estado sólido dando con esto mayor consistencia al granulado (53,54).

C.-Principales problemas que se presentan en la manufactura de tabletas comprimidas.

En los distintos procesos de manufactura se hace necesario controlar varios parámetros, tanto de formulación y equipo, como en cada etapa del proceso que se sigue. Los problemas comunes que resultan de estas situaciones son:

- 1) Enlazamiento o adhesión
- 2) Pegado
- 3) Decapado y laminado
- 4) Rompimiento y cuarteado

- 5) Expansión
- 6) Moteado
- 7) Variación de peso
- 8) Variación de dureza

1) Enlazamiento o adhesión.- La causa principal de este defecto es una lubricación insuficiente. La tableta puede adherirse a las paredes de la matriz y como consecuencia se dificulta la eyección. Los bordes de la tableta son ásperos, presentan estrías verticales irregulares o rayas marcadas, debido al desgaste que tienen durante la eyección.

Las tabletas pueden romperse, cuartearse y llegar a desmoronarse cuando la adhesión es excesiva.

Para corregir el problema de enlazamiento o adhesión se puede recurrir a varias alternativas:

- Incrementar y optimizar la lubricación.
- Limpiar a fondo la cavidad de la matriz, antes de comenzar la compresión.
- Cambiar el tamaño de los gránulos.
- Controlar adecuadamente la humedad del granulado (cuando se requiera).
- Considerar la expansión rápida de ciertas formulaciones en la tableta final y llevar a cabo estudios de compresión.

2) Pegado.- Generalmente se debe a un secado incompleto de la granulación o a una inadecuada lubricación. Todo o parte de la tableta se pega en la cara de los punzones, especialmente en aquellos que tienen grabados. Las tabletas pueden romperse si el pegado ocurre en el punzón inferior, en la etapa de la eyección.

El pegado ocurre ya sea por la aplicación de presión insuficiente o por una presión excesiva al material sólido.

Ingredientes de bajo punto de fusión como ácido esteárico y polietilenglicol, a causa del calor generado en la compresión provocan el pegado.

Alternativas que solucionan el pegado:

- Disminuir el contenido de humedad del granulado (cuando se requiera).
- Cambiar o disminuir los lubricantes de bajo punto de fusión.
- Optimizar la lubricación.
- Aumentar la cantidad de aglutinante en la formulación.
- Agregar un adsorbente a la formulación.
- Diseñar monogramas de mayor tamaño en la cara de los punzones.
- Limpiar cuidadosamente las caras de los punzones con lubricantes como aceite mineral en isopropanol.

- Emplear punzones cromados que faciliten el deslizamiento.

3) Decapados y laminados. - El "decapado" es la separación en forma de capa, de un segmento o mitad de la superficie de la tableta. La expansión del aire atrapado durante la compresión provoca un rompimiento alrededor del borde de la tableta. El fenómeno generalmente sucede en la etapa de la eyección, también puede ocurrir después de transcurridas unas horas o hasta días.

Entre los factores que causan el decapado de una tableta están: el exceso de finos o polvos que atrapan aire en la mezcla para comprimir, excesiva o muy poca humedad en la granulación, excesiva o muy poca lubricación, desgaste en la superficie de los punzones y cavidad de la matriz; empleo de punzones de gran concavidad y aplicación de presión excesiva el material sólido.

El "laminado" se presenta debido a los mismos factores que causan el decapado, pero exagerando las condiciones. La tableta se rompe en varias capas y se dice que se hojaladra.

Alternativas que solucionan el decapado y laminado:

- Quitar parte de o todos los finos tamizando por malla 100 a 200.
- Aumentar, reducir o cambiar el lubricante.
- Eliminar formación de películas de aire, empleando aglutinantes más efectivos ya sea en solución o por humectación.
- Secar o humedecer la granulación, usando límites de humedad.
- Agregar un aglutinante seco como P.V.P., Sta -Rx o celulosa microcristalina.
- Usar punzones y matrices cromados que faciliten el deslizamiento de la tableta comprimida final.
- Evitar el uso de punzones defectuosos, ya que un espacio insuficiente entre punzón y cavidad de la matriz puede causar laminación.

4) Rompimiento v cuarteado (agrietamiento). - El "rompimiento" es un defecto en el cual piezas de la tableta se rompen desde los bordes. Factores generales que causan el rompimiento son: punzones defectuosos, pegado y ajuste incorrecto de la máquina para comprimir.

El "cuarteado" o agrietamiento es un defecto en el cual las tabletas se parten desde cualquier parte, pero frecuentemente lo hacen desde su parte central. Esto se debe a la expansión de aire atrapado como sucede en el decapado y laminado. Puede deberse también a fenómenos de enlazamiento o pegado. El empleo de punzones de gran concavidad o esféricos provoca el problema de cuarteado.

Alternativas que solucionan el rompimiento y cuarteado:

- Evitar el uso de punzones defectuosos.

- Ajustar nuevamente la tableteadora
- Optimizar la granulación, incrementando el aglutinante y/o por humectación.
- Agregar un aglutinante seco como P.V.P.o polvo de acacia.
- Quitar parte de, o todos los finos.
- Reducir el tamaño del gránulo.
- Pulir las caras de los punzones.

5) Expansión. - La expansión rápida o lenta de la tableta una vez terminado el ciclo de la compresión, es un problema que contribuye frecuentemente al decapado, laminado, rompimiento y cuarteado. Por lo que es muy importante llevar a cabo estudios de compresión, considerando la formulación adecuada en tamaño de gránulo, cantidad de finos y uniformidad de la granulación.

6) Moteado. - Problema ocasionado por la distribución no homogénea del color en la superficie de la tableta comprimida. Se caracteriza por la presencia de áreas - claras u oscuras (motas) que difieren de la coloración final. Algunos de los factores que causan el moteado son: fármacos que difieren en color con los demás ingredientes de la formulación, migración del colorante durante el secado del granulado y el empleo de dispersiones coloreadas que no son bien distribuidas en granulado.

Alternativas que solucionan el moteado:

- Empleo de un colorante que enmascare el contraste.
- Cambiar el sistema disolvente.
- Reducir la temperatura de secado (cuando se requiera).
- Disminuir el tamaño de partículas.
- Dispersar homogéneamente el colorante y agregarlo uniformemente al granulado.

7) Variación de peso. - Generalmente una variación de peso en los lotes de las tabletas manufacturadas, se debe a una granulación no satisfactoria. Los factores principales que generan este problema son:

- Tamaño y distribución del granulado. La uniformidad de los gránulos favorece la distribución homogénea del material en la matriz. Como el llenado de la matriz es volumétrico, el volumen aparente de gránulos de diferente tamaño puede ser el mismo que para un granulado uniforme, pero existe finalmente una variación de peso.
- Escaso flujo y mezclado no satisfactorio. Las propiedades de fluidez de una granulación son escasas cuando se ha llevado a cabo una lubricación ineficiente, ya sea por falta de lubricante o por falta de tiempo de mezclado necesario para que el lubricante pueda ser distribuido eficazmente.

- Punzones inferiores de largo desigual. Un programa de control de longitudes en punzones y matrices puede resolver la variación de peso.

8) Variación de dureza.- Problema que se presenta generalmente por las mismas causas que la variación de peso. Depende principalmente del peso del material sólido y del espacio entre punzón inferior y superior en el momento de la compresión. La dureza de las tabletas se ha asociado a propiedades como densidad y porosidad. Puede afectar los rangos de desintegración y además tiene la tendencia de aumentar en un periodo normal de almacenamiento (4,7,10).

Refs. (1,2,4,7,8,10,19,34,40,53-68,105).

## GRAGEAS

A.-Operaciones generales.

Para comprender los fundamentos de aplicación de recubrimientos a las tabletas, se hace necesario conocer los objetivos de las operaciones generales que intervienen en los procesos de grageo. Anteriormente ya se han mencionado las funciones específicas de cada operación (Cap. III).

- El sellado o impermeabilización al agua, constituye una preparación pelicular que se extiende sobre la superficie del núcleo y se adhiere firmemente. Ayuda a eliminar irregularidades menores como porosidades y por su composición química representa una base adherente para los recubrimientos posteriores.
- El redondeo y alisado son operaciones que emplean una carga de materiales constituidos por jarabes y polvos adhesivos-secantes o por suspensiones de ambos. Tienen el objetivo de lograr la regularidad de la superficie de la gragea, redondeándola y alcanzando el máximo de tersura que semeje a un cristal esmerilado. Son operaciones que en conjunto proporcionan el grosor requerido para el tamaño final de la gragea.
- La coloración o pigmentación es una operación como su nombre lo indica, emplea dispersiones de colorantes o lacas que imparten color uniforme a la superficie de la gragea, mejorando su apariencia final.
- El pulido es una operación que provee lustre a la superficie tersa, lisa y redondeada de la gragea, por la aplicación de materiales como son las ceras (2,11).

B.-Procesos y pasos secuenciales que se siguen para la manufactura de grageas.a)Grageo convencional o con azúcar.

1. Sellado
2. Redondeo
3. Alisado
4. Color
5. Pulido

Este tipo de recubrimiento es el que se emplea tradicionalmente y en la actualidad sigue considerándose un arte.

VENTAJAS:

- En el capítulo I se mencionaron las ventajas generales de las grageas, las cuales son aplicables para un recubrimiento con azúcar.

DESVENTAJAS:

- Proceso laborioso y tardado, ya que implica un gran número de etapas.
- Requiere de operadores hábilmente expertos en el proceso.
- Aumenta en un 50% o más el peso final del núcleo original.
- Se requiere impermeabilizar al agua a los núcleos a recubrir.
- El grosor del recubrimiento puede presentar efectos adversos en el tiempo de desintegración.
- Requiere controlar estrictamente condiciones adecuadas de temperatura, humedad y velocidad del aire que interviene en el proceso.
- Requiere estandarizar variables del proceso como son: la forma del bombo, su ángulo de inclinación y velocidad de rotación; tiempo de extracción y suministro de aire para secar, fricción necesaria para pulir, materiales para recubrir y su aplicación (11,15).
- Proceso que requiere de equipos contra explosión.

a.1) Características de los pasos secuenciales del proceso.

Existen muchas variaciones que se emplean para llevar a cabo recubrimiento con azúcar. Aquí se mencionarán en forma general los principios de este tipo de recubrimiento.

1. Sellado.- Operación que dura generalmente un período de 2 a 4 horas.

Los núcleos de dureza adecuada, se colocan cuidadosamente en el bombo perfectamente limpio, se comienzan a rodar a una velocidad moderada (aproximadamente de 25 r.p.m.). Estos requieren de un precalentamiento a 30°C. El sistema de extracción colocado en la boca del bombo se abre y del ángulo de inclinación del bombo debe oscilar alrededor de 40°.

Una porción de la solución sellante tibia o a temperatura ambiente se adiciona repartiendo el líquido poco a poco sobre el lecho de los núcleos, con impulsos manuales de abajo hacia arriba dirigiendo hacia el centro. Una vez que las grageas han rodado y comienzan a adherirse entre sí y a las paredes del bombo, deben espolvorearse polvos secantes cuidadosamente (evitando agregar un exceso) - hasta que éstas no se adhieran más. Al terminar esta etapa, para evitar nuevamente la adhesión de las grageas, éstas se dejan rodar algunos minutos.

Posteriormente, parando la rotación del bombo se dan movimientos intermitentes al mismo, prendiendo y apagando la rotación de éste, en intervalos de aproximadamente 3 minutos. Las rotaciones consisten en  $1/4$  ó  $1/2$  de giro del bombo. Las grazeas deben secarse por un período de 30 minutos a 1 hora dentro del bombo, suministrando aire a temperatura de  $25^{\circ}\text{C}$  a  $30^{\circ}\text{C}$  en dirección opuesta al flujo de las grazeas y con el sistema de extracción conectado.

De ser necesario, puede aplicarse más solución sellante en la misma forma, empleando normalmente un menor volumen de ésta.

Una vez que la etapa de sellado ha terminado, se secan las grazeas del bombo y se colocan en un área de secado durante toda una noche, a temperatura de  $25^{\circ}$  a  $30^{\circ}\text{C}$ , asegurándose así la eliminación del disolvente residual.

## 2. Redondeo. Operación que dura generalmente un período de 6 a 8 horas.

Las grazeas selladas y despolvoreadas se colocan nuevamente en el bombo limpio a rodar. Éstas requieren de un precalentamiento a  $30^{\circ}\text{C}$ . El sistema de extracción se abre y una porción de jarabe espeso a temperatura entre  $60^{\circ}$  y  $70^{\circ}\text{C}$  se aplica sobre el lecho de las grazeas. El líquido se distribuye rápida y uniformemente con impulsos manuales o bien con la ayuda de baffles. Cuando las grazeas han rodado por un período aproximado de 3 minutos y comienzan a adherirse, son espolvoreados polvos adhesivos-secantes sobre la superficie de éstas, hasta que nuevamente ruedan sin dificultad y desaparezca la tendencia al pegado. Posteriormente las grazeas se continúan rodando durante un período de 15 a 20 minutos.

Una vez que éstas comienzan a secarse, se suministra aire caliente de  $40^{\circ}$  a  $50^{\circ}\text{C}$ . Las pruebas como raspar la superficie de una grazea con la punta de una espátula para demostrar que está dura y seca, o mediante la aparición de una capa de polvo en el dorso de la mano colocada debajo del lecho de las grazeas en movimiento; son medios que se emplean para indicar que el ciclo de secado ha terminado, el promedio de tiempo de secado es de 20 a 30 minutos.

Después del redondeo las grazeas deben quedarse en hornos de secado de  $30^{\circ}$  a  $40^{\circ}\text{C}$ , o bien en el bombo (toda una noche) para asegurar el secado completo.

Cuando éstas permanecen en el bombo, se deben dar movimientos intermitentes para rodarlas periódicamente. En esta etapa el secado se puede auxiliar con aire tibio de  $30^{\circ}$  a  $40^{\circ}\text{C}$  y extracción de ser necesario.

## 3. Alisado.- Operación que dura generalmente un período de 4 a 5 horas. Existen procesos de graqueo que incluyen etapas como son prealisado y alisado propiamente, las cuales difieren en el tipo de jarabe que se emplea, desde jarabes muy viscosos con polvos adhesivos suspendidos hasta jarabes diluidos que no contienen polvos.

Los objetivos de la operación de alisado son: mejorar la superficie de la gragea, alisarla y proporcionar una base firme para la etapa de coloración. Las grageas deben estar libres de polvo antes de iniciar el proceso, para poder colocarse nuevamente en el bombo limpio a rodar. Se realiza un precalentamiento de éstas a 30°C.

El sistema de extracción se abre y una primera porción de jarabe de alisado se aplica a temperatura de 25° a 30°C. De ser necesario, el operador debe esparcir uniformemente el líquido con impulsos manuales al lecho de las grageas, para favorecer la humectación de éstas. En aproximadamente 2 a 3 minutos se asegura el recubrimiento total y se suministra aire caliente de 40°C a 50°C durante 3 a 5 minutos. Una vez que se ha realizado la prueba de secado, por la aparición de una capa de polvo en el dorso de la mano colocada debajo de las grageas, las siguientes adiciones de jarabe y su secado se realizan en la misma forma. En esta etapa no se añade polvo directamente sobre el lecho de las grageas. Cuando se usan jarabes diluidos no se debe esperar a que el despolvoreo de las grageas aparezca.

El volumen de jarabe se irá disminuyendo durante las subsecuentes aplicaciones, lo que provee grageas cada vez más lisas y tersas.

Los materiales colorantes u opacificantes pueden adicionarse en esta etapa, para lo que se requiere que el recubrimiento sea razonablemente liso, minimizando así los problemas de moteado. El colorante o el material opacificante se distribuyen en jarabes de sacarosa y se aplican de manera similar a la adición del jarabe de alisado.

#### 4. Color. - Operación que dura generalmente de 6 a 10 horas.

Una vez que se han obtenido las grageas de superficie tersa y lisa, se colocan nuevamente en el bombo limpio a rodar. Estas requieren de un precalentamiento entre 30° y 40°C. El sistema de extracción se abre y una porción del jarabe de color se adiciona primeramente. En seguida, se suministra aire caliente (alrededor de 40°C) sobre el lecho de las grageas. En aproximadamente 1 minuto éstas estarán completamente húmedas y al igual que en operaciones anteriores, se dan impulsos manuales al lecho de las grageas de ser necesario. El tiempo de secado oscila entre 10 y 20 minutos. La inyección de aire caliente debe ser menor que para el alisado. Una vez secas las grageas (se observan movimientos más libres e independientes de ellas), se repite la aplicación de las capas subsecuentes de color para obtener un color firme y uniforme.

Es importante que el aspecto de las grageas en la superficie sea el mismo que para aquellas que se encuentran en el fondo del lecho.

Al finalizar el recubrimiento con color, las grageas permanecen en el bombo toda una noche para su secado. Este se asegura suministrando aire tibio al lecho de las grageas y con movimientos intermitentes rotando el bombo que las -- contiene. Alternativamente las grageas pueden secarse en hornos a temperaturas de 30° a 40°C.

#### 5. Pulido.- Operación que dura generalmente 1 hora por carga.

Las grageas se colocan en un bombo cilíndrico acondicionado con lona y se ruedan a una velocidad aproximada de 29 r.p.m. El ángulo de inclinación del bombo varía en función del diseño de éste.

Una porción de la suspensión, solución o polvo fino de cera se aplica sobre el lecho de las grageas y el sistema de extracción se conecta (para el uso de suspensión o solución). Las grageas se dejan rodar libremente con el fin de obtener brillo en su superficie. En esta etapa el lecho de las grageas en movimiento -- semeja una ola.

Cada 15 a 30 minutos se aplica nuevamente la suspensión o solución de igual manera.

Al terminar el proceso las grageas deben presentar un recubrimiento regular, de color homogéneo y con óptima calidad de pulido (4,7,15).

#### b) Grageo con suspensión (Slurry)

1. Sellado

2. Redondeo

3. Alisado

4. Color

5. Pulido

El grageo con suspensión presenta las mismas características que el grageo convencional, con excepción del paso de redondeo.

## 2. Redondeo.- Operación que dura normalmente un período de 6 a 8 horas.

Las grageas selladas y precalentadas a 30°C se colocan en el bombo a rodar.

El sistema de extracción se abre y una porción de la suspensión preparada a temperatura entre 60° y 70°C se aplica sobre el lecho de las grageas. La suspensión se distribuye rápida y uniformemente, ya sea por impulsos manuales al lecho o con ayuda de baffles. Las grageas se dejan rodar libremente en el bombo y cuando comienzan a secarse se inyecta aire caliente entre 40° y 50°C. Un tiempo promedio de secado es de 20 a 30 minutos.

Las siguientes adiciones de suspensión y su secado se llevan a cabo en la misma forma.

Al terminar la etapa de redondeo las grageas se colocan en hornos de secado o permanecen en el bombo como se indica en el grageo convencional para este paso.

## c) Recubrimiento con película.

El recubrimiento con película tiene técnicas particulares y es difícil establecer los pasos secuenciales. Durante el proceso se lleva a cabo la formación de una película por varias capas sobre el núcleo. La película se obtiene por aplicaciones continuas y uniformes de la solución pelicular.

### 1. Preparación de la solución pelicular

### 2. Aplicaciones de la solución pelicular

### 3. Pulido (cuando se requiera)

### 4. Reposo pelicular

Este tipo de recubrimiento es el que actualmente se prefiere por la variedad de materiales que pueden emplearse, los cuales presentan características físico-químicas y biofarmacéuticas aceptables.

Las técnicas de aplicación de películas pueden seguir dos métodos principales:

- Recubrimiento pelicular en bombos convencionales.
- Recubrimiento pelicular por sistemas de rociado que pueden ser continuos o intermitentes y en equipos mecanizados.

El proceso de recubrimiento con película se ha desarrollado recientemente comparándolo con el recubrimiento con azúcar.

VENTAJAS:

- Imparte las ventajas generales mencionadas en el capítulo 1 para grageas.
- Reduce tiempo, mano de obra y áreas de producción.
- La delgadez del recubrimiento representa en peso final un incremento de no más de 2 al 5% con respecto al núcleo original.
- Mejora el control del proceso por parte del operador.
- El recubrimiento orgánico elimina el uso de agua durante toda la operación, protegiendo al núcleo contra la humedad.
- EL recubrimiento acuoso elimina el uso de disolventes orgánicos durante el proceso, protegiendo al operador de la toxicidad y flammabilidad de éstos.
- Proporciona mayor resistencia a los núcleos recubiertos, por las características de los materiales formadores de película.
- Proporciona un escaso aumento en el tiempo de desintegración (película no entérica).
- Permite el empleo de películas de distinta solubilidad.
- Proporciona mayor facilidad de deglución al núcleo recubierto.

DESVENTAJAS:

- El recubrimiento orgánico emplea disolventes muy inflamables y tóxicos, requiriendo de equipos contra explosión.
- El recubrimiento acuoso emplea soluciones que pueden humedecer los componentes del núcleo durante el proceso y requiere de un adecuado control de secado.
- Se emplean sustancias poliméricas las cuales deben ser controladas adecuadamente en su viscosidad y fluidez, al preparar las soluciones peliculares de éstas.
- Costo y dificultad de adquisición de los polímeros que se utilizan en este proceso.
- El recubrimiento acuoso está restringido únicamente a sistemas de rociado (7,15, 44).

Los principios de un recubrimiento pelicular en bombos convencionales siguen operaciones similares al recubrimiento con azúcar.

c.1) Características de los pasos secuenciales del proceso.

RECUBRIMIENTO PELICULAR EN BOMBOS CONVENCIONALES

Un ejemplo para recubrimiento orgánico es:

1. Preparación de la solución pelicular. Las características para este paso ya se

han mencionado en el capítulo III.

2. Aplicaciones de la solución pelicular.- Los núcleos despolvoreados se colocan cuidadosamente en el bombo y se comienzan a rodar a una velocidad moderada (aproximadamente 25 r.p.m.). Estos requieren precalentarse de 35° a 40°C. El sistema de extracción de aire se abre.

Una porción de la solución pelicular se aplica con un flujo delgado y uniforme, lo que proporciona un primer sello a los núcleos. Estos se dejan rodar en el -- bombo algunos minutos y se aplican pequeñas cantidades de talco en polvo fino para prevenir la adhesión entre las grazeas.

Una corriente de aire a 25°C se coloca sobre el lecho de las grazeas, ayudando al secado. La temperatura y cantidad de aire deben ser controlados de manera que se permita la distribución uniforme de la solución pelicular sobre las grazeas antes del secado. Posteriormente parando la rotación del bombo se dan movimientos intermitentes al lecho de las grazeas.

Las siguientes aplicaciones de la solución se hacen en volúmenes menores y en la misma forma. Para la distribución uniforme de la solución, en cada aplicación se dan impulsos manuales al lecho de las grazeas. Las aplicaciones se realizan en intervalos de aproximadamente cinco a diez minutos con aire de secado, hasta obtener el grosor de recubrimiento deseado. Normalmente las dos últimas se hacen sin secado adicional, para secar el material lentamente y obtener una superficie lisa y brillante.

Para completar el proceso de recubrimiento, las grazeas se hacen rodar en el -- bombo de 15 a 20 minutos antes de colocarse en charolas para su reposo. Muchas formulaciones toleran menos tiempo de rotación.

3. Pulido.- Cuando la formulación del recubrimiento no proporciona brillo a la superficie de las grazeas, se requiere de una etapa de pulido. Esta operación consiste en la aplicación de una película de cera sobre la superficie lisa de las grazeas. La aplicación de la cera puede ser a partir de una solución o suspensión de ésta, o bien como polvo fino.

La operación de pulido se realiza en bombos cilíndricos acondicionados con lona y con un sistema de extracción abierto para eliminar los disolventes evaporados (cuando se requiera).

4. Reposo pelicular.- Muchos materiales que se emplean para el recubrimiento con película, requieren de un período de reposo una vez que se han aplicado sobre el núcleo. El tiempo de reposo varía en base al método de aplicación, los materiales que se emplean y el grosor del recubrimiento.

El reposo del recubrimiento tanto en condiciones normales a temperatura ambiente, como en condiciones aceleradas de temperatura, permite remover el disolvente residual y endurecer la película. Se prefiere una operación gradual de secado que evite problemas de moteado o ampollamiento del recubrimiento. Normalmente las grageas se exponen de 6 a 8 horas a temperatura ambiente y posteriormente de 12 a 24 horas bajo una corriente de aire filtrado con temperatura de 40° a 50°C (7).

#### RECUBRIMIENTO PELICULAR POR SISTEMA DE ROCIADO

En años recientes se ha dado énfasis al equipo de rociado (atomizado) y a bombos mecanizados para recubrimiento, los cuales permiten tener un sistema cerrado para controlar el proceso.

El Accela-Cota es particularmente un equipo con bombo mecanizado para atomizar. El principio fundamental de esta unidad es que se mueven volúmenes grandes de aire a través del lecho de las grageas durante el proceso, lo que se debe a las perforaciones que tiene el lado plano del bombo. En la parte externa del bombo, se coloca un sistema de extracción a la altura donde el lecho de las grageas rueda -- durante el proceso.

El equipo puede estar totalmente cerrado y poseer una entrada de aire a temperatura, velocidad y volumen controlados. El aire constituye una corriente patrón con gran capacidad de secado, Fig. 4. (19).

Sistemas de rociado (Spray).—Pueden clasificarse en base a la forma de atomizar las soluciones peliculares:

1) Sistema neumático el cual emplea boquillas atomizadoras que introducen un chorro de aire dentro de una corriente líquida. La turbulencia creada en el sistema produce el rociado (nebulización).

Las boquillas operan normalmente a una presión de aire de 10 a 100 psi.

2) Sistema hidráulico el cual emplea boquillas diseñadas para reforzar el líquido a altas presiones alrededor de 250 a 3,000 psi.

El aire no entra en contacto con la solución pelicular para producir el rociado, por lo tanto se minimiza un secado prematuro de la solución.

Este sistema generalmente produce gotas más pequeñas y uniformes en el rociado, proporcionando mejor distribución de la solución sobre los núcleos.

Ambos tipos de sistemas atomizadores ofrecen una amplia variedad de patrones de rociado. Se emplean normalmente patrones cónicos en procesos de recubrimiento

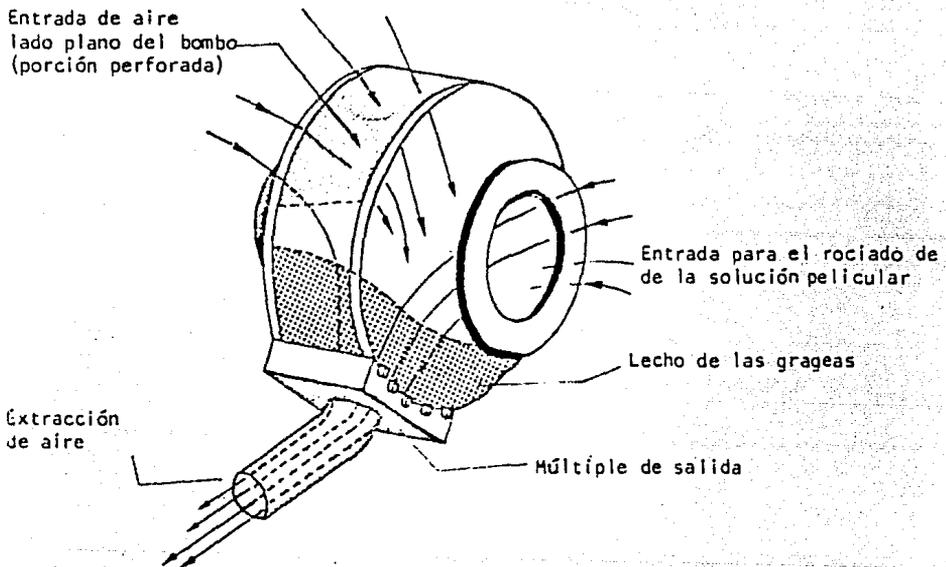


Fig. 4: Circulación del aire en un bomo mecanizado, Accela-Cota.

por suspensión de aire y para bombos mecanizados están indicados patrones tipo abanico.

El Accela-Cota dispone de pistolas rociadoras que mediante un dispositivo especial se colocan en el interior del bombo y rigurozamente son inclinadas con un ángulo alrededor de  $70^\circ$  a  $80^\circ$  y a una altura aproximada de 10 pulg. sobre el lecho de las grageas.

Un rociado ideal debe tener la capacidad de alcanzar todo el lecho. Patrones de rociado muy angostos dan como resultado una película no uniforme, patrones anchos pueden depositar gran parte de las soluciones sobre las paredes del bombo. Cuando la distancia de altura de la pistola de rociado es muy grande, las partículas atomizadas se secan antes de llegar a la superficie del núcleo durante su trayectoria. Si la distancia es pequeña, se puede provocar una sobrehumectación en el lecho de las grageas, lo cual podría ser crítico, principalmente en el caso de procesos acuosos.

La operación de recubrimiento en el bombo mecanizado se lleva a cabo rociando la solución sobre el lecho de las grageas en movimiento (rodando), esta operación se realiza en forma continua o en ciclos intermitentes. El aire de secado se introduce sobre el lecho mientras la solución se atomiza.

La excesiva turbulencia de aire cerca de la boquilla de las pistolas puede provocar también el secado prematuro de la solución pelicular (70,75).

- Muchas compañías han adaptado los bombos convencionales con pistolas rociadoras a presión, para llevar a cabo el recubrimiento pelicular por rociado. Sin embargo, debe considerarse que es muy importante que el operador no esté expuesto a los vapores del disolvente, cuando se trate de un recubrimiento orgánico.

Suministro y extracción de aire.- Durante el proceso de recubrimiento el aire es una variable muy importante a controlar (11).

- La temperatura del aire de salida es una función de la temperatura del aire de entrada, de tiempos de aplicación y evaporación de la solución y del volumen del aire circulante en el proceso.
- La temperatura del aire de salida refleja indirectamente la temperatura del lecho de las grageas.
- Para determinar la temperatura de entrada que será empleada en el proceso, deben considerarse: la naturaleza de los materiales formadores de película y del núcleo a recubrir.
- Para una evaporación óptima del disolvente, la temperatura de entrada deberá ser cercana al punto de ebullición del sistema disolvente.
- Si el secado es insuficiente, la humedad de las grageas provocará adhesión entre

ellas. Si el secado es demasiado, las grageas pueden provocar despolvoreo del recubrimiento, película quebradiza y agrietada.

Un ejemplo para aplicar recubrimiento pelicular por rociado en bombo mecanizado es:

Recubrimiento orgánico o acuoso

1. Cargar los núcleos en el bombo. Precalentar el lecho de los núcleos alrededor de 35° a 40°C.
2. Comenzar la rotación del bombo y aplicar la solución pelicular por rociado a presión hidráulica.
3. Durante el proceso del recubrimiento deben controlarse las variables previamente descritas, cuando se ha alcanzado el equilibrio de éstas la intervención del operador es mínima.
4. Una vez que la cantidad especificada de solución se ha aplicado, las grageas continúan en el bombo hasta su secado completo.

Recubrimiento por suspensión de aire o lecho fluidizado.

Para ilustrar la unidad recubridora, se esquematiza en la Fig. 5.

El fundamento de este tipo de recubrimiento consiste en colocar los núcleos en la cámara de recubrimiento y calentarlos con aire tibio directamente introducido por un inyector. Los núcleos se suspenden en la columna de aire y se rocían con solución pelicular por sistemas de atomización hidráulicos o neumáticos.

El aire mantiene en movimiento a las grageas las cuales ascienden a una altura predeterminada y caen por gravedad para ser nuevamente recubiertas. Este movimiento semeja a una fuente. La operación es continua.

Parámetros importantes a controlar son la temperatura de entrada y salida del aire, lo que será indicativo para conocer el grado de evaporación del disolvente. Cuando el aire de extracción tiene una temperatura baja, la solución pelicular se aplicó rápidamente y se evaporó. Cuando el aire de extracción tiene una temperatura alta, una cantidad insuficiente de la solución se aplicó sobre las grageas.

El equipo de lecho fluidizado es un sistema cerrado que evita la exposición a los disolventes y permite recobrar éstos (77,80).

Los mayores problemas asociados a este método son las posibles raspaduras y fracturas de las grageas durante su movimiento dentro de la cámara. Los núcleos que se destinan para recubrirse en lecho fluidizado, deberán tener la dureza y friabilidad suficiente que permita soportar las condiciones del recubrimiento.

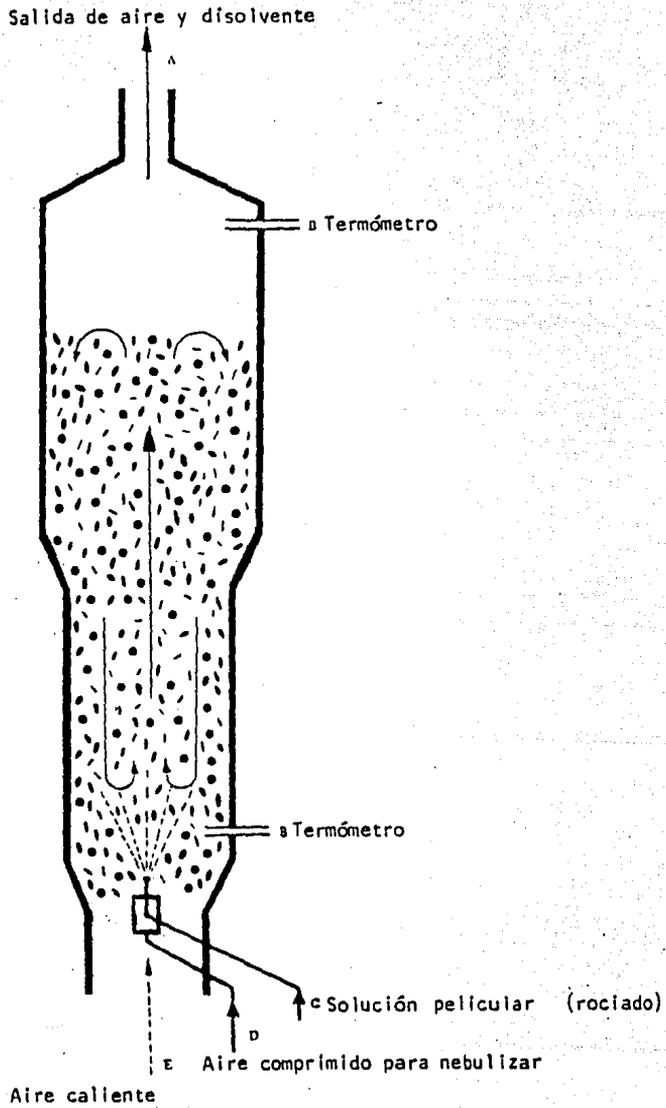


Fig. 5: Sistema para grageo por suspensión de aire o lecho fluidizado.

- Este tipo de recubrimiento es un método alternativo para aplicar el aglutinante en una granulación vía húmeda para la elaboración de tabletas (81).

Un ejemplo para aplicar recubrimiento pelicular en sistemas de lecho fluidizado es:

1. Cargar los núcleos en la cámara de recubrimiento. Precalear con aire tibio a temperatura aproximada de 40° a 50°C suspendiendo los núcleos en la columna de aire.
2. Nebulizar la solución pelicular con sistemas de rociado hidráulicos o neumáticos.
3. Controlar los parámetros ya mencionados de manera que se alcance un equilibrio en el sistema.
4. Una vez que se ha rociado la cantidad especificada de solución pelicular, las grageas se mantienen suspendidas durante un período de tiempo para alcanzar la completa evaporación del disolvente y después poder removerlas de la cámara.

#### d) Recubrimiento por compresión.

Como ya se ha mencionado, este tipo de recubrimiento actualmente está prácticamente fuera de uso. Por lo que se describirán solamente sus ventajas y desventajas.

#### VENTAJAS:

- Imparte las ventajas generales mencionadas en el capítulo I para grageas.
- Proceso anhidro (sin agua ni disolventes).
- Se obtienen tabletas recubiertas de superficie y tamaño uniforme.
- Elimina la necesidad de impermeabilizar al agua a los núcleos a recubrir.
- No requiere de equipos contra explosión.

#### DESVENTAJAS:

- La cantidad de recubrimiento por peso de núcleo es mucho mayor que en otros tipos de recubrimiento ya que se requiere asegurar el relleno alrededor del núcleo. Por su volumen final, generalmente la gragea es difícil de deglutir.
- En los núcleos recubiertos por compresión puede haber variaciones en peso y contenido del fármaco hasta un  $\pm$  20% en tabletas individuales.
- Requiere un equipo muy sofisticado y costoso.
- Operación muy compleja en su mecánica

- Pueden presentarse los problemas generales de la compresión (pegado, laminado, decapado, variación de peso y variación de dureza).
- Puede producirse una ubicación descentrada de los núcleos recubiertos (7,15). La Fig. 6 esquematiza dos formas de obtener núcleos recubiertos por compresión (56).

C.- Problemas principales que se presentan en la manufactura de graqueas.

Para poder aplicar recubrimientos coherentes de apariencia elegante en la superficie de los núcleos, es necesario considerar los problemas que se pueden presentar por un inadecuado control del proceso.

- Recubrimiento con azúcar

1) Superficie estrellada y despostillada.- El recubrimiento presenta estos defectos cuando se ha empleado un exceso de jarabe simple U.S.P., durante las etapas de alisado y color. Debido a la falta de sólidos en la solución, el recubrimiento se vuelve frágil estrellándose o despostillándose.

Para evitar este problema debe cuidarse el espesor del recubrimiento en estas etapas.

2) Superficie opaca.-La opacidad del recubrimiento puede presentarse por un secado rápido, el cual provoca la macrocristalización del azúcar al finalizar el alisado.

Para controlar este problema se debe realizar un secado lento, sin inyección de aire, cerrando la boca del bombo para saturar de humedad a las graqueas y dar movimientos intermitentes con la rotación del bombo. De esta manera puede asegurarse un secado uniforme.

3) Superficie de cáscara de naranja.- Este defecto se debe principalmente a dos causas:

- Secado incompleto en los intervalos de aplicación de color
- Exceso de rotación de las graqueas durante esta misma etapa. El recubrimiento semeja entonces la apariencia de una lija. Por lo tanto, los parámetros de secado y rotación deben controlarse adecuadamente.

4) Hotestado.- La superficie recubierta puede presentar manchas que difieren de la coloración del producto final. Este problema se debe principalmente a que el recubrimiento de color se seca antes de distribuirse uniformemente sobre la superficie de las graqueas.

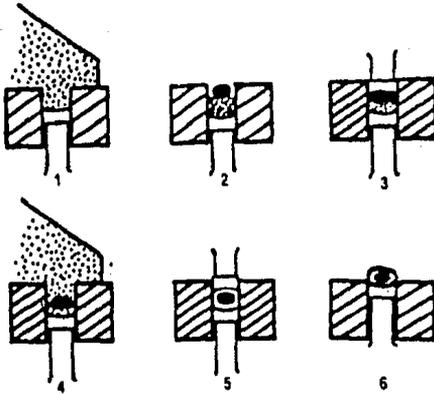


Fig. 6a: 1. Descenso del punzón inferior y llenado de la cavidad de la matriz, con granulado para recubrir; 2. Colocación del núcleo; 3. Descenso del punzón superior y compresión; 4. Ascenso del punzón superior y descenso del punzón inferior, para el segundo ciclo de llenado de la cavidad de la matriz, con granulado para recubrir; 5. Descenso del punzón superior y compresión (segundo ciclo); 6. Ascenso del punzón superior y eyección del núcleo recubierto.

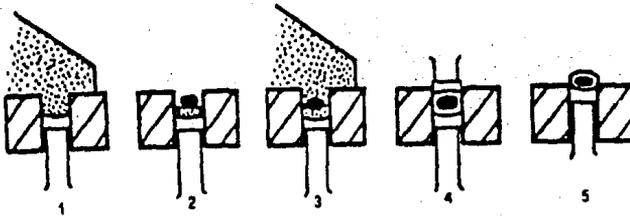


Fig. 6b: 1. Descenso del punzón inferior y llenado de la cavidad de la matriz, con granulado para recubrir; 2. Colocación del núcleo; 3. Descenso del punzón inferior para el segundo ciclo de llenado de la cavidad de la matriz, con granulado para recubrir; 4. Descenso del punzón superior y compresión; 5. Ascenso del punzón superior y eyección del núcleo recubierto.

Existen dos factores importantes al respecto:

- Si el secado del recubrimiento ocurre antes de tiempo, puede provocar que las grageas solamente se mojen (superficie brillante), pintando a otras grageas por la fricción entre las superficies de éstas durante la rotación del bombo.
- El secado prematuro también puede provocar que la suspensión de color no humedezca uniformemente la superficie de las grageas.

Por lo tanto, un control adecuado de secado es determinante en este paso.

- 5) Falta de uniformidad en el tono de color.- El recubrimiento puede semejar a un color deslavado, principalmente cuando la suspensión de color posee una baja densidad y/o viscosidad. Este defecto también puede presentarse por la aplicación de grandes volúmenes de suspensión de color que sobremojan a las grageas, haciéndolas patinarse y salir del lecho, perdiendo fricción entre ellas. Cuando esto sucede la rotación del bombo debe pararse y dar impulsos manuales al lecho de las grageas, aplicando menor volumen de la suspensión de color en las siguientes aplicaciones.

- Recubrimiento con película

- 1) Ampollamiento.- La superficie de un núcleo recubierto con película puede ampollarse (levantamiento de la película sobre el núcleo) por condiciones aceleradas de secado durante el reposo pelicular.

Para evitar este problema se reduce la temperatura en el reposo pelicular, asegurando un secado prolongado.

- 2) Sudado.- Las grageas pueden presentar en su superficie gotas aceitosas o una película grasosa, lo que indica posibles incompatibilidades entre los ingredientes de la formulación. Los plastificantes frecuentemente se exudan por su gran fuerza de cohesividad o debido a un secado exagerado.

Para controlar el problema deben considerarse los ingredientes de la formulación y las condiciones de secado.

- 3) Apariencia de cáscara de naranja.- La aplicación de soluciones poliméricas por técnicas de rociado produce gotas finas, las cuales se secan prematuramente antes de llegar a la superficie de las grageas. Si el secado es rápido, no permite la redistribución adecuada de las gotas sobre la superficie a recubrir y por lo tanto no se forma una cobertura lisa. Este problema produce una superficie que semeja una cáscara de naranja.

Para evitar esta apariencia, se debe controlar adecuadamente el grado de evaporación del sistema disolvente, reduciendo las condiciones de secado. También se a minimizado el problema empleando sistemas de atomización hidráulicos.

- 4) Descascaramiento. - Cuando la cobertura se desprende en láminas delgadas, hay una insuficiente adhesión entre la superficie del núcleo y el recubrimiento. Este fenómeno se provoca por un secado rápido entre cada intervalo de aplicación de recubrimiento, así como también por la falta de cohesividad entre los materiales de la formulación por características fisicoquímicas. Para evitar este problema deben estudiarse los ingredientes de la formulación o prolongarse los tiempos de secado. En algunos casos este problema está relacionado con la concentración de sólidos en la película, lo que impide la obtención de una cobertura uniforme que no se desprenda. Reduciendo la cantidad de sólidos se puede eliminar el problema (7).
- 5) Opacidad del recubrimiento. - Bajo condiciones excesivas de humedad, la película aparece opaca. Esto es debido a la solvatación parcial de las capas externas y los colorantes por agua. Esta apariencia también se presenta cuando alguno de los plastificantes migra a la superficie del recubrimiento. Deben estudiarse los ingredientes de la formulación y las condiciones de humedad.
- 6) Moteado. - La migración a la superficie de plastificantes, colorantes y otros aditivos de la formulación durante el proceso de grageo, provoca áreas moteadas (manchadas) sobre la superficie de recubrimiento. Esto se debe principalmente al arrastre del material soluble a la superficie, al evaporarse el disolvente. Para evitar este problema se debe controlar adecuadamente el secado y seleccionar los materiales de la formulación óptimamente (15).

Refs. (2, 4, 7-9, 11, 15, 19, 42, 44, 54, 56, 57, 69-81, 106-109).

## VI.- E Q U I P O

## Tabletas

En este capítulo se esquematizan los equipos comunes para la manufactura de tabletas comprimidas. Para ello se consideran las operaciones que intervienen en los distintos procesos.

## A.-MOLIENDA

Molino de mandíbulas  
 Molino giratorio  
 Molino de rodillos  
 Molino de martillos  
 Molino de discos  
 Molino de rodillos pendulares y corona  
 Molino de bolas (esferas)  
 Molino de barras  
 Molino de fluido a presión  
 Microatomizador  
 Otros

Figs. 7 a 15

## B.-TAMIZADO

Tamiz de alambre tejido de diámetro y espaciado específico (manual)  
 Tamizador vibratorio (automático)  
 Tanices o mallas de número variable

Figs. 16 a 18

## C.-PESADA

Báscula automática  
 Balanza analítica

Figs. 19 y 20

## D.-MEZCLADO

Mezclador planetario  
 Mezclador cónico de espiral vertical  
 Mezclador de cintas o doble espiral  
 Mezclador de cintas o listones (variante)  
 Mezclador tipo pantalón  
 Mezclador cilíndrico o de tambor  
 Mezclador de doble cono  
 Mezclador de cubo

- Mezclador de doble sigma  
Otros Figs. 21 a 30
- E.-GRANULACION VIA HUMEDA  
Mezclador granulador planetario  
Mezclador granulador de espiral vertical (modificado)  
Mezclador granulador de lecho fluidizado  
Mezclador granulador cilíndrico con paletas y deflectores  
Mezclador granulador de doble cono  
Mezclador granulador con hélice rotatoria y aspa móvil  
Otros Figs. 21, 22 y 31 a 34
- E.1.-TAMIZADO PARA GRANULACION  
Granulador oscilante  
Tamices manuales Figs. 16 y 35
- F.-GRANULACION VIA SECA (Precompresión)  
Compactador y molino de rodillos  
Molino de martillos  
Granulador oscilante Figs. 36, 10 y 35
- G.-SECADO  
Secador de charolas y compartimentos. Las charolas pueden ser encamisadas y perforadas. El secado puede ser al vacío.  
Secador de lecho fijo  
Secador de lecho fluidizado  
Mezclador granulador secador de doble cono. Secado al vacío  
Mezclador granulador secador de lecho fluidizado  
Otros Figs. 37 a 39, 33 y 31
- H.-COMPRESION  
Tableteadora de impacto o excéntrica  
Tableteadora rotativa  
Aparato despolvoreador de tabletas  
Punzones: simple y múltiples  
Matriz unipunzónica  
Ejemplos de tableteadoras rotativas: Manesty  
Colton  
Stokes  
Fette Figs. 40 a 47

**I.-FUSION Y SOLIDIFICACION**

Marmita de acero inoxidable enchaquetada

Mezclador tipo planetario enchaquetado

Mezclador enchaquetado para trabajar al vacío Figs. 48 y 49

**J.-DISOLUCION**

Tanque con agitador rotatorio: de hélices, paletas, turbinas, entre otros

Figs. 50 a 54

**K.-EVAPORACION**

Evaporador simple

Evaporador de circulación natural: de tubos verticales y de tubos horizontales

Otros

Figs. 55 a 58

Refs. (1, 4, 7, 10, 15, 19, 22, 54-59, 124).

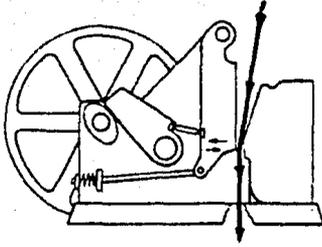


Fig. 7a: Molino de mandíbulas

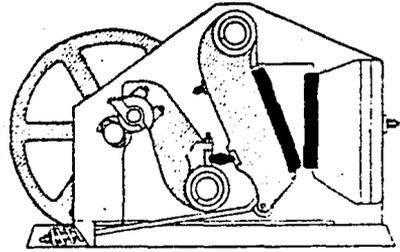


Fig. 7b: Molino de mandíbulas tipo Blake

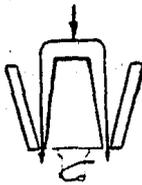


Fig. 8a: Molino giratorio

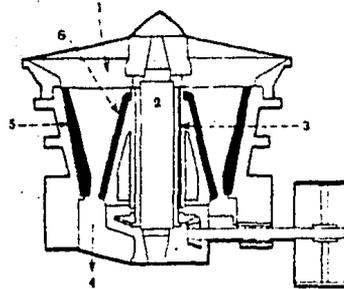


Fig. 8b: Molino giratorio. 1. Alimentación; 2. Eje; 3. Excéntrico; 4. Descarga; 5. Carcaza fija; 6. Mandíbula móvil.

Molino de Rodillos

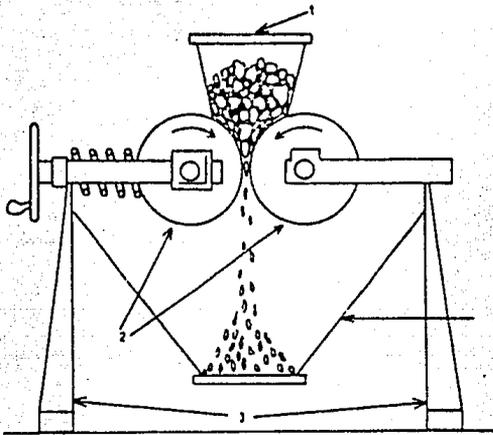
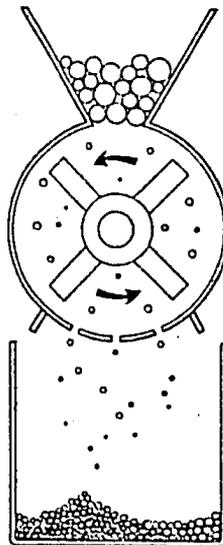


Fig. 9: 1. Alimentación del material sólido; 2. Rodillos; 3. Soporte; 4. Recipiente colector del material molido.

Molino de martillos



Alimentación del material sólido

Cámara de molienda

Colector del material molido

Fig. 10

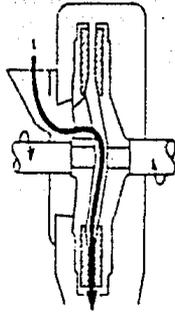


Fig. 11: Esquema de un molino de discos.

1. Alimentación

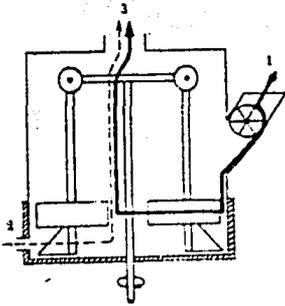


Figura 12a: Molino de rodillos pendulares y corona. 1. Alimentación; 2. Aire; 3. Salida.

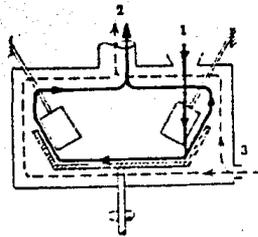


Fig. 12b: Molino de rodillos pendulares y corona. 1. Alimentación; 2. Salida; 3. Aire.

## Molino de bolas (esferas)

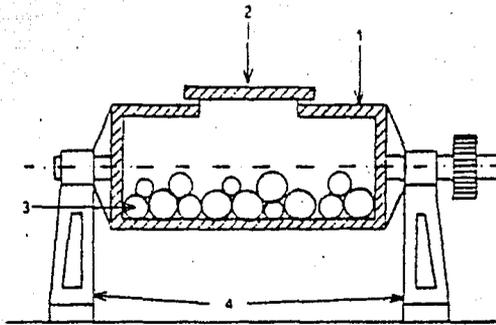


Fig. 13: 1. Cilindro rotante; 2. Boca de entrada y salida  
3. Bolas (esferas) 4. Soporte.

## Molino de fluido a presión

## Molino de barras

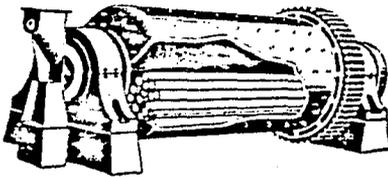


Fig. 14

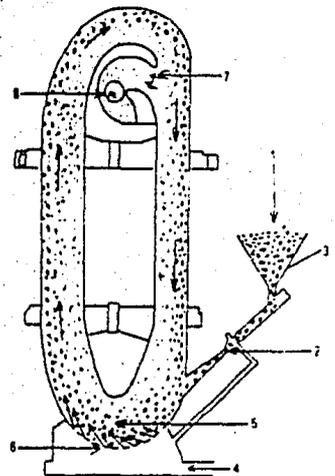


Fig. 15: 1. Material sólido; 2. Ali-  
mentación de aire; 3. Tolva de ali-  
mentación; 4. Entrada de aire; 5. Cá-  
mara de molienda; 6. Fondo de la  
cámara de molienda(red); 7. Clasi-  
ficador; 8. Salida.

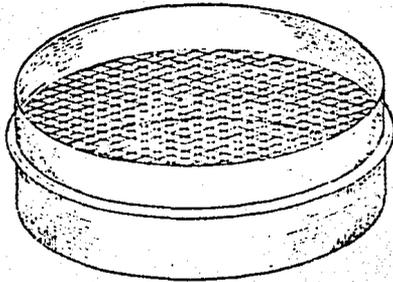


Fig. 16; Tamiz de alambre tejido.

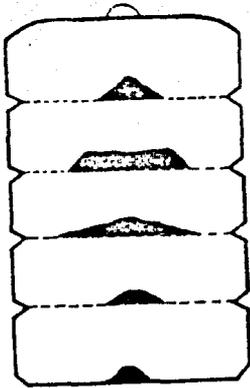
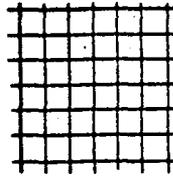
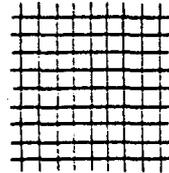


Fig. 17: Tamizador vibratorio.

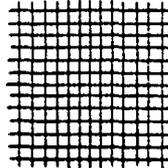
Fig. 18: Tamices (mallas)



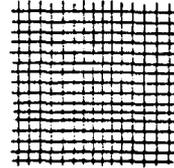
Malla No. 6  
Separación 3.04 mm.



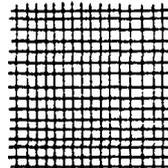
Malla No. 8  
Separación 2.28 mm.



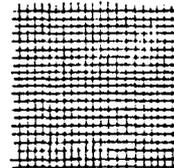
Malla No. 12  
Separación 1.52 mm.



Malla No. 14  
Separación 1.19 mm.



Malla No. 16  
Separación 1.13 mm.



Malla No. 20  
Separación 0.86 mm.

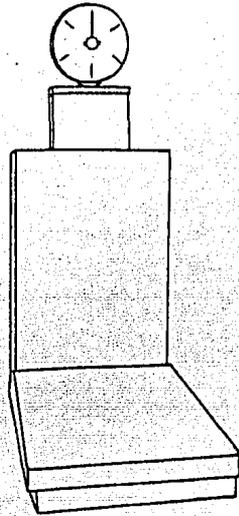


Fig. 19: Báscula automática

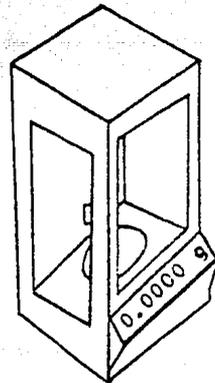


Fig.20: Balanza analítica

Mezclador planetario

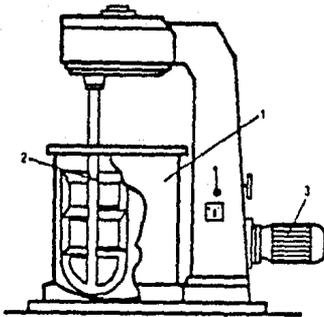


Fig. 21: 1. Recipiente; 2. Agitador; 3. Motor eléctrico.

Mezclador de espiral vertical

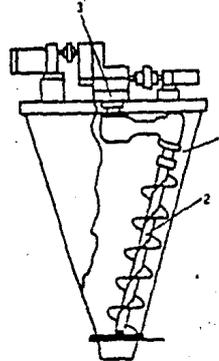


Fig. 22: 1. Recipiente; 2. Espiral vertical; 3. Motor eléctrico.

Mezclador de cintas o doble espiral

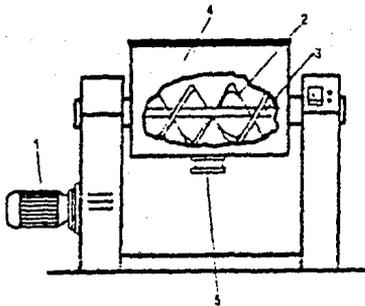


Fig. 23: 1. Motor eléctrico; 2. Cintas o espirales; 3. Eje de rotación; 4. Recipiente; 5. Salida.

Mezclador de cintas o listones (variante).

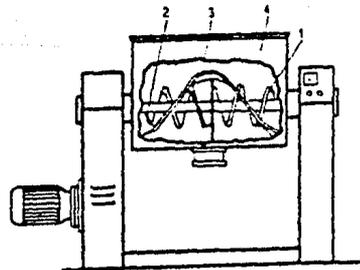


Fig. 24: 1. Espiral interna; 2. Eje de rotación; 3. Espiral externa; 4. Recipiente.

## Mezclador tipo pantalón "V"

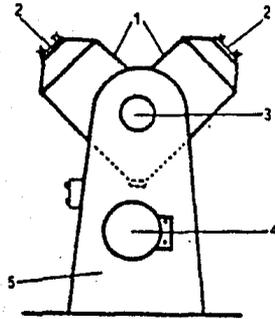


Fig. 25: 1. Cilindros colocados en posición V; 2. Entrada y salida del material sólido; 3. Eje de rotación; 4. Motor eléctrico; 5. Soporte.

## Mezclador cilíndrico

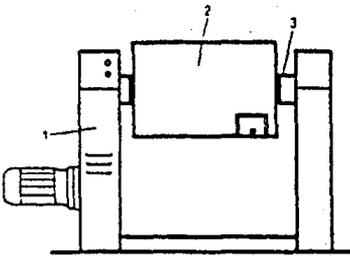


Fig. 26: 1. Soporte; 2. Recipiente; 3. Eje de rotación.

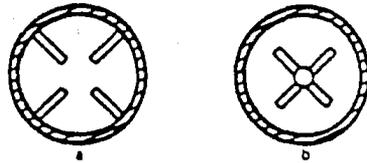


Fig. 27: a y b. Deflectores o baffles que se fijan dentro del mezclador.

## Mezclador de doble cono

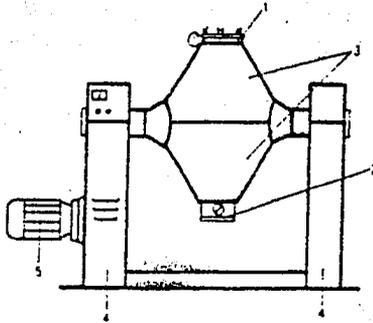


Fig. 28: 1. Alimentación del material; 2. Salida del material de mezclado; 3. Recipiente doble cono; 4. Soporte; 5. Motor eléctrico.

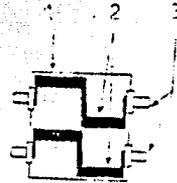


Fig. 30: Mezclador de doble sigma.  
1. Recipiente cilíndrico; 2. Agitadores sigma "S"; 3. Ejes de rotación.

## Mezclador de cubo

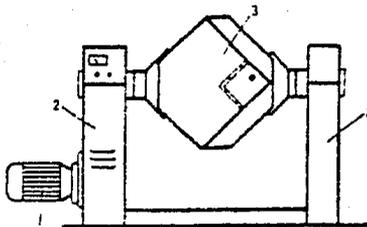


Fig. 29: 1. Motor eléctrico; 2. Soporte; 3. Recipiente en forma de cubo.

## Mezclador-granulador de lecho fluidizado

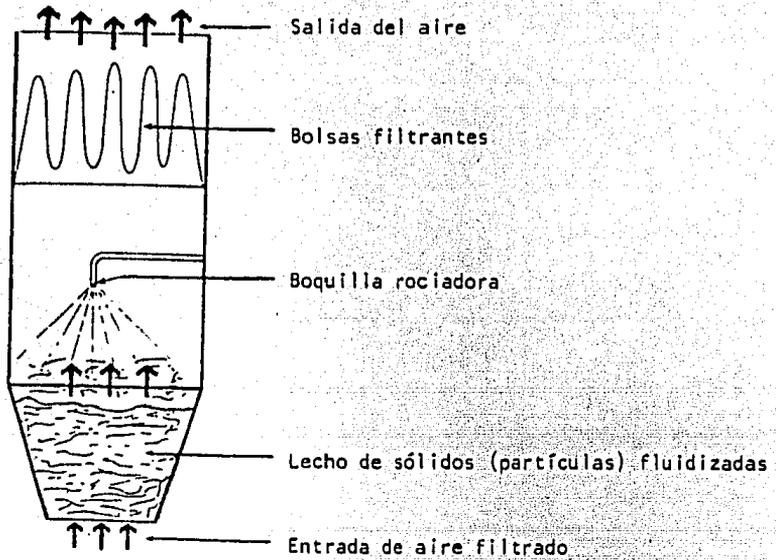
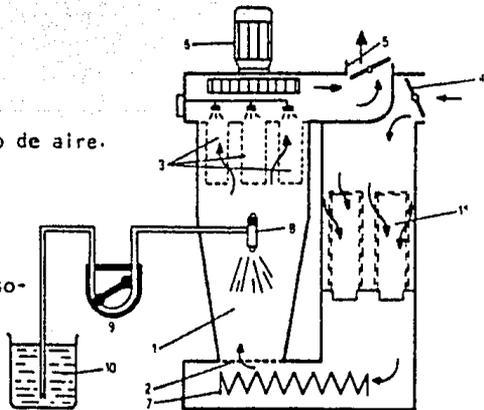


Fig. 31 a.

## Fig. 31b: Cámara de mezclado y granulación

2. Filtro o red muy fina.
3. Bolsas filtrantes.
4. Ventilador regulador del flujo de aire.
5. Evacuación del aire.
6. Turbina de aspiración.
7. Fuente de calor.
8. Boquilla rociadora.
9. Bomba peristáltica.
10. Recipiente contenedor de la solución.
11. Filtro del aire de entrada,



## Mezclador-granulador cilíndrico

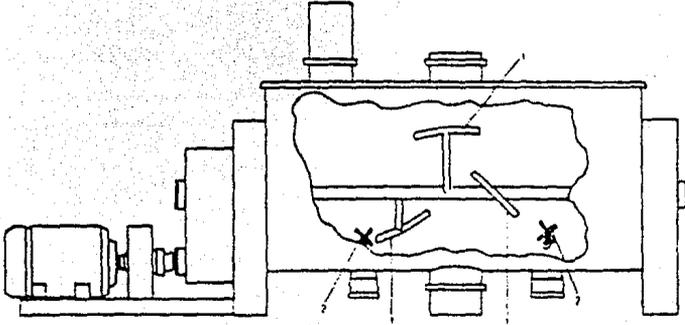
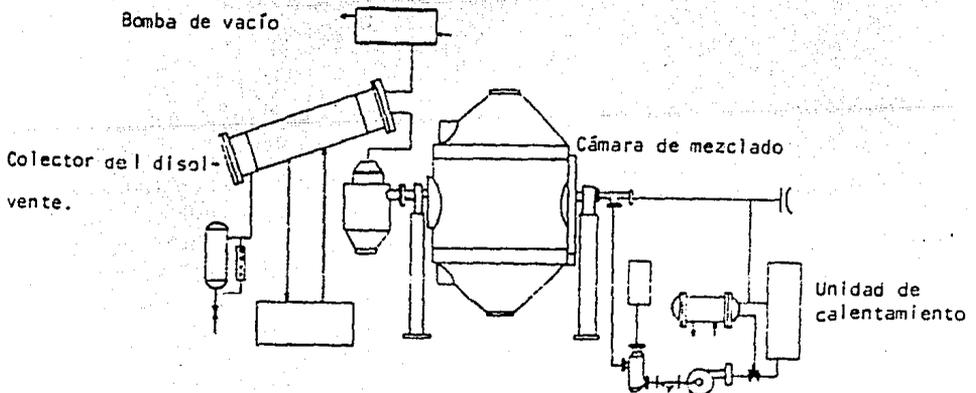


Fig. 32: 1. Paletas; 2. Deflectores.

Fig. 33:  
Mezclador-granulador de doble cono.

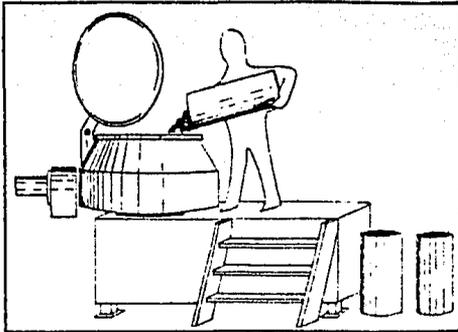
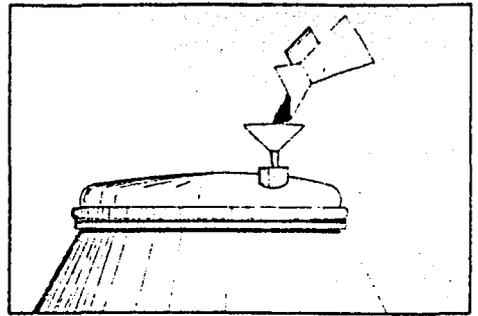
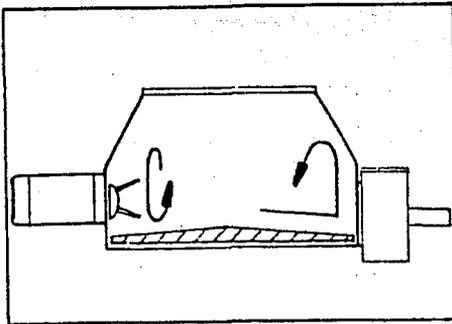


Fig. 34: Mezclador-granulador con hélice rotatoria y aspa móvil.

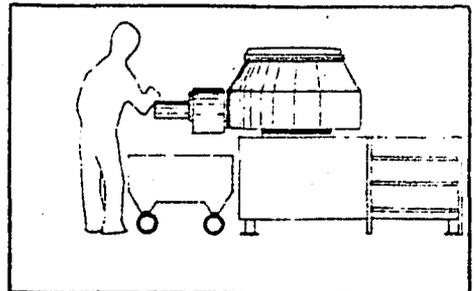
1. Material seco premezclado para granular.



2. Mucílago o solución aglutinante.



3. Acción de mezclado. Producción de aglomerados o gránulos por la rotación.



4. Descarga de los gránulos húmedos para su secado posterior.

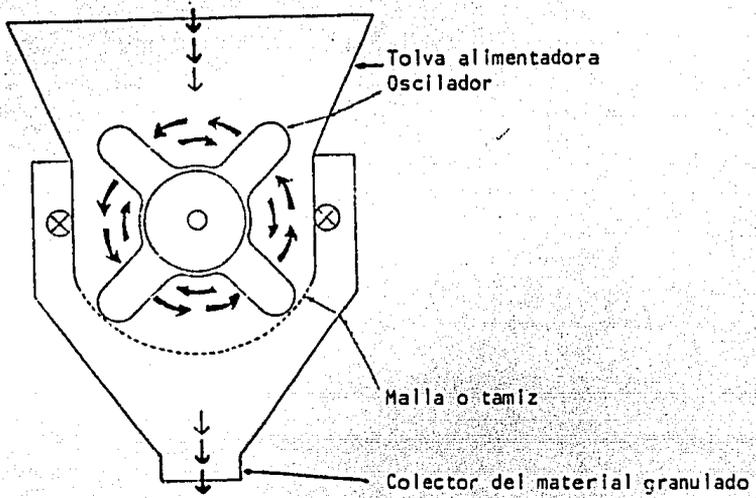
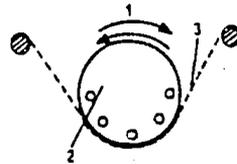


Fig. 35a: Granulador Oscilante.

Fig. 35b: Granulador oscilante representación del mecanismo:

1. Movimiento rotacional.
2. Cilindro de superficie lateral no continua u oscilador.
3. Tamiz o malla.



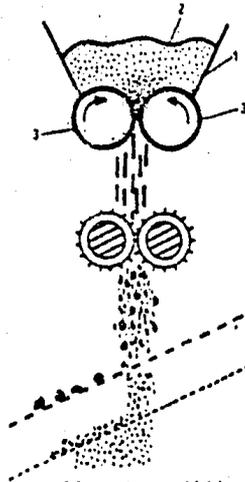


Fig. 36a: Compactador-Molino de rodillos. 1. Tolva de alimentación; 2. Material sólido para granular (seco); 3. Rodillos.

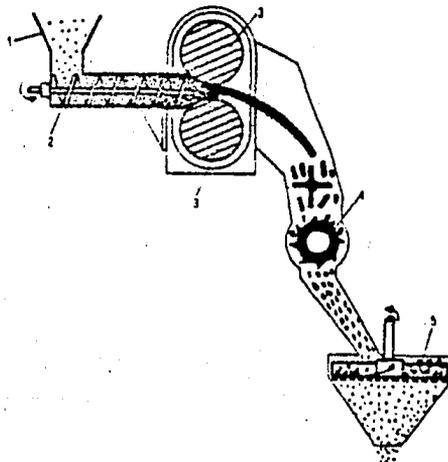


Fig. 36b: Mezclador-Compactador-Molino de rodillos. 1. Tolva de alimentación; 2. Espiral para mezclar; 3. Rodillos; 4. Triturador; 5. Tamiz.

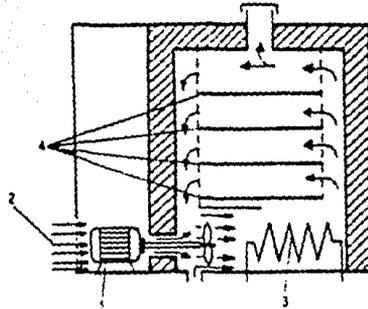


Fig. 37: Secador de charolas y compartimentos.  
1. Ventilador; 2. Entrada de aire; 3. Fuente de calor; 4. Recirculación de aire.

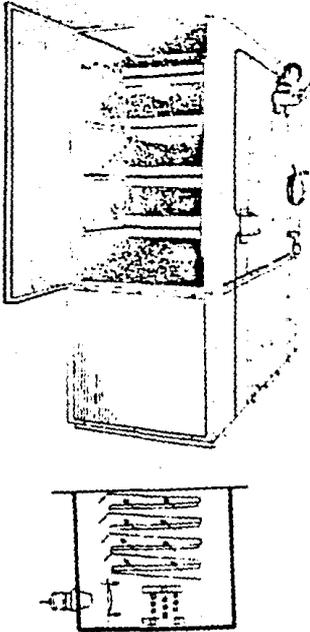


Fig. 38: Secador de lecho fijo.

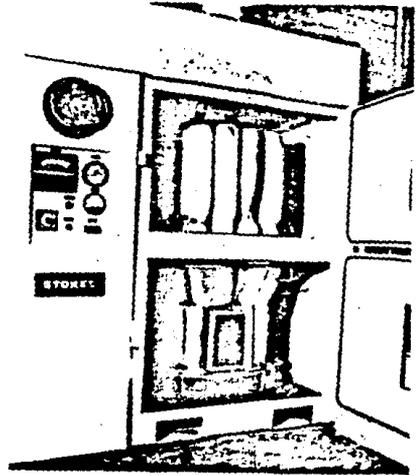


Fig. 39: Secador de lecho fluidizado.

## Tableteadora Excéntrica

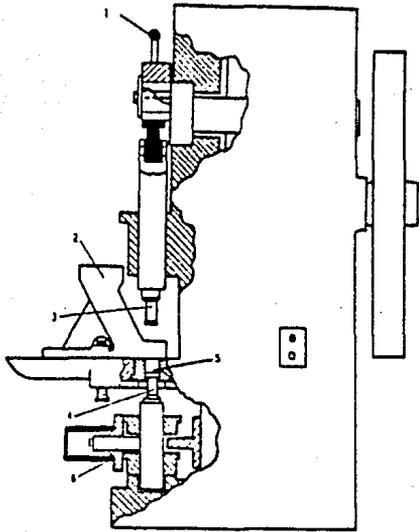


Fig. 10: 1. Regulador de la presión; 2. Dosificador;  
 3. Punzón superior; 4. Punzón inferior;  
 5. Cavidad de la matriz; 6. Regulador del peso.

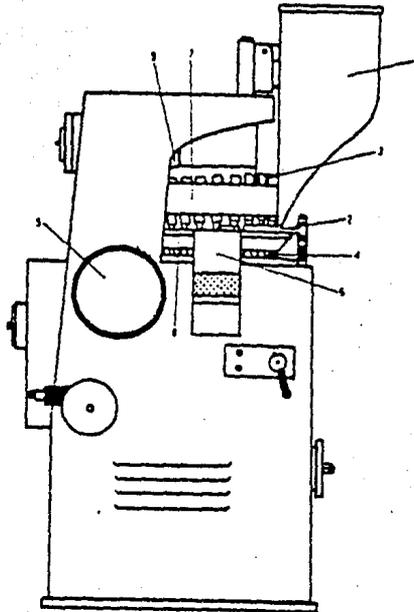


Fig. 41: 1. Tolva de alimentación; 2. Dosificador; 3. Punzón superior; 4. Punzón inferior; 5. Volante de mano; 6. Salida de la tableta comprimida; 7. Tambor rotatorio; 8. Platina; 9. Regulador de altura de punzones superiores.

Aparato despolvoreador de tabletas

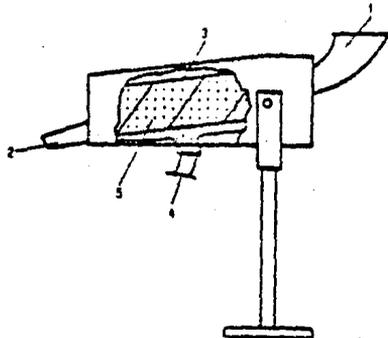


Fig. 42: 1. Alimentación de la tableta comprimida; 2. Salida de la tableta; 3. Cuerpo despolvoreador; 4. Salida del polvo; 5. Separador del polvo.

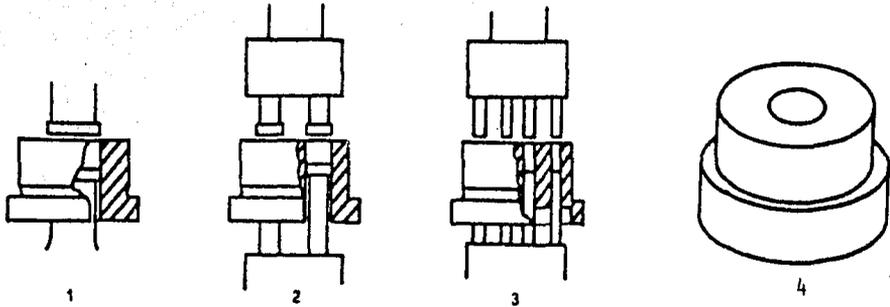


Fig. 43: 1. Punzón simple; 2. Punzón doble; 3. Punzón cuádruple; 4. Matriz unipunzónica.

Partes que constituyen a los punzones.

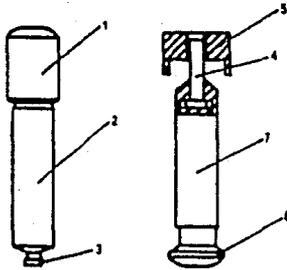


Fig. 44: 1. Cabeza del punzón superior; 2. Cuerpo del punzón superior; 3. Cara del punzón superior; 4. Punzón inferior; 5. Matriz; 6. Cabeza del punzón inferior; 7. Cuerpo del punzón inferior.

Formas de tabletas (comprimidos).

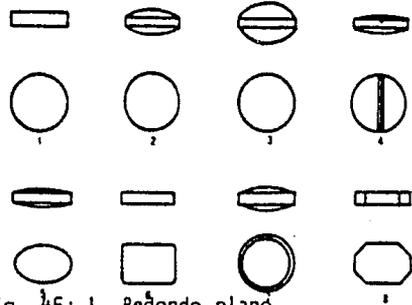


Fig. 45: 1. Redondo plano  
2. Convexo superficial  
3. Convexo profundo  
4. Convexo normal  
5. Oval  
6. Rectagonal  
7. Convexo de borde perfilado  
8. Octagonal

Tableteadoras Rotativas

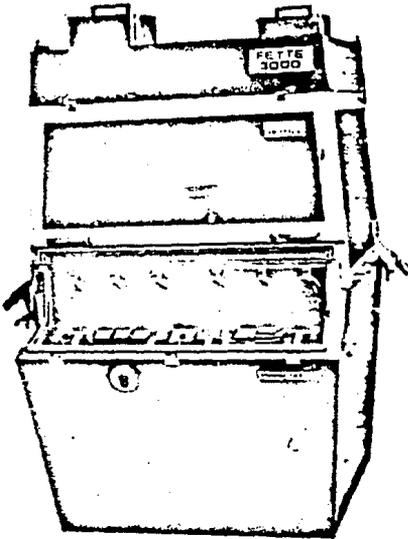


Fig. 46: Tableteadora Fette.

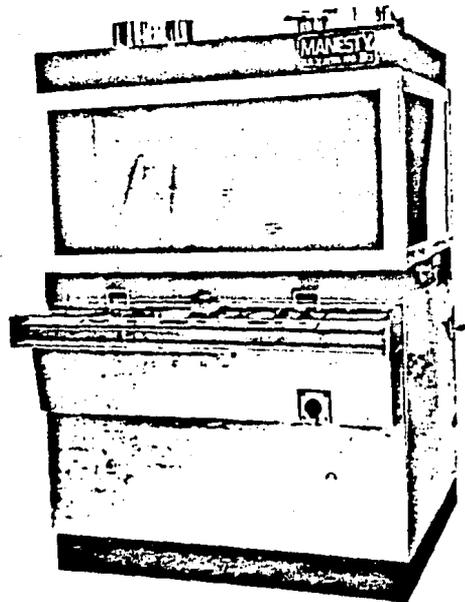


Fig. 47: Tableteadora Manesty

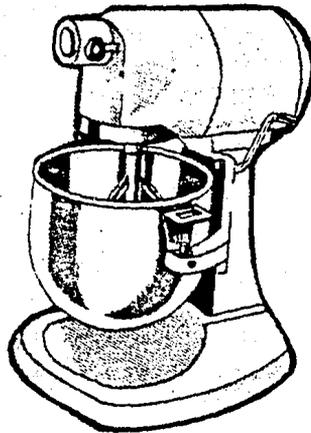


Fig. 48: Mezclador tipo planetario (enchaquetado).

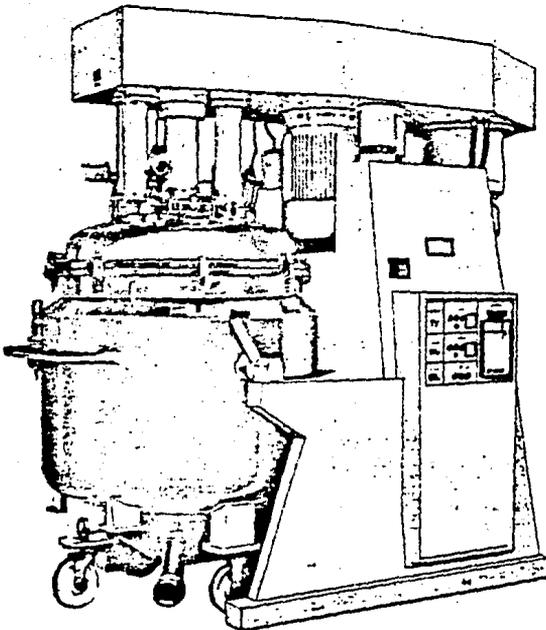


Fig. 49: Mezclador enchaquetado para trabajar al vacfo.

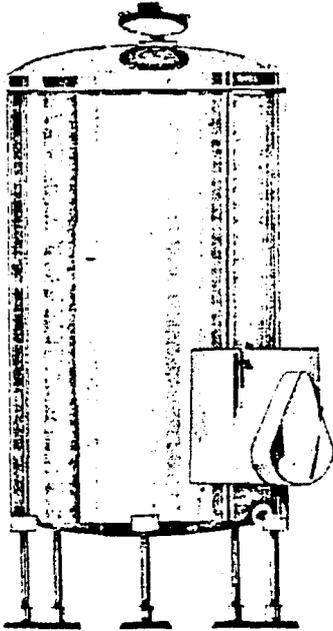


Fig. 50: Tanque para la elaboración de soluciones (enchaquetado).

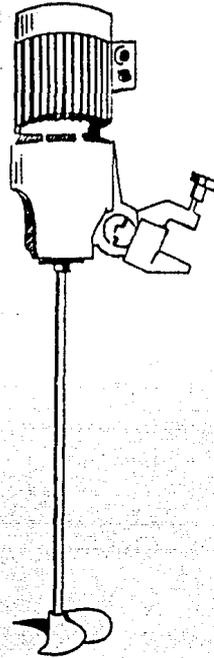


Fig. 51: Agitador hélice con motor.

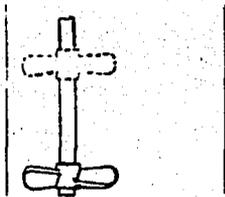


Fig. 52: Agitador hélice.

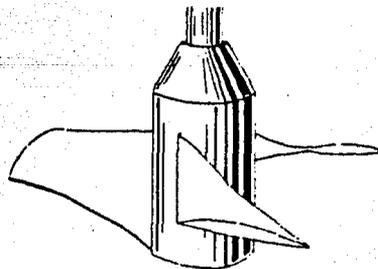


Fig. 53: Agitador de 3 aletas.

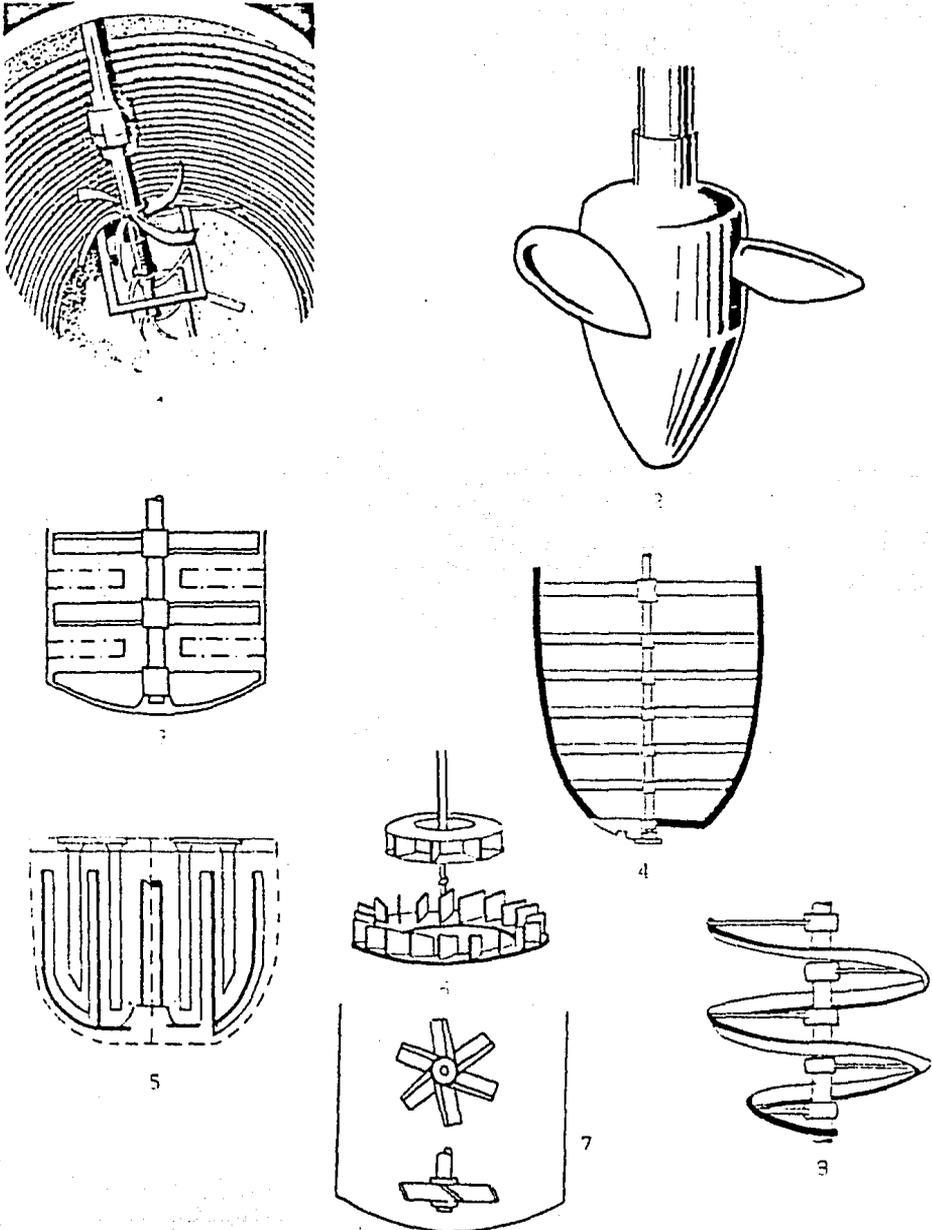


Fig. 54: Agitadores. 1. Paletas curvas; 2. Aletas; 3. Paletas; 4. Paletas; 5. Paletas verticales; 6 y 7 Turbina y 8. Espiral.

Salida del disolvente evaporado al condensador.

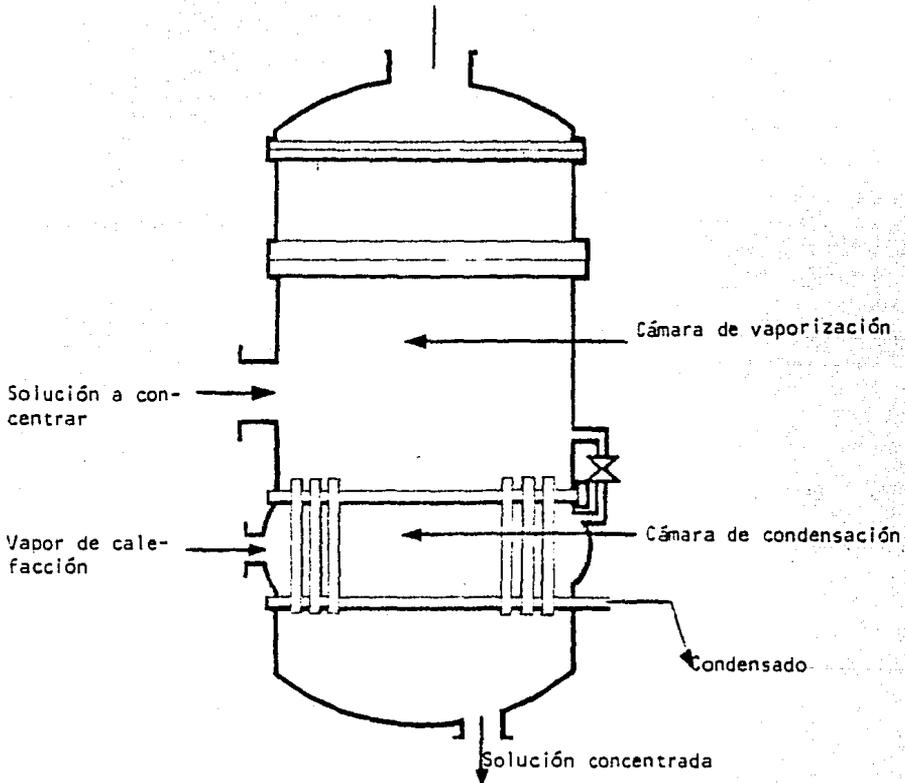


Fig. 55: Evaporador simple.

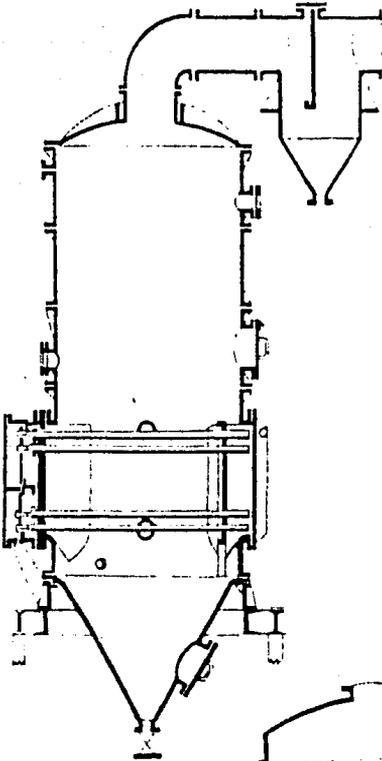


Fig. 56: Evaporador de tubos horizontales.

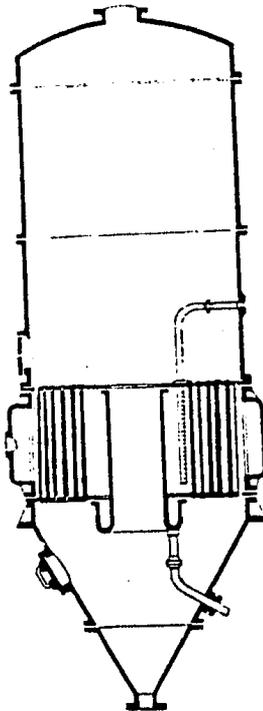


Fig. 58: Evaporador de tubos verticales.

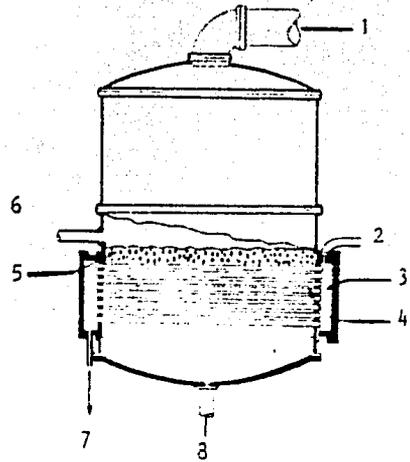


Fig. 57: Evaporador de tubos horizontales.

1. Disolvente evaporado
2. Vapor
3. Cámara de vapor
4. Haz de tubos
5. Solución hirviendo
6. Alimentación
7. Condensado
8. Solución concentrada.

## Grageas

## A.- RECUBRIMIENTO CON AZUCAR

Convencional y con suspensión (slurry)

Diversas formas de bombos

Sistema de equipo de bombo convencional

Baffles metálicos o deflectores para el interior de los bombos

Bombos acondicionados con lona para pulido

Figs. 59 a 64

## B.- RECUBRIMIENTO CON PELICULA

En bombos convencionales:

Figs. 61 a 64

En bombos mecanizados: por rociado

Bombos mecanizados tipo Pellegrini

Bombos mecanizados tipo Accela-Cota

Dispositivo con pistola rociadora para nebulizar

Sistema de lecho fluidizado

Figs. 65 a 68

## C.- RECUBRIMIENTO POR COMPRESION

Diversas máquinas tableteadoras especializadas: Colton 232

Stokes 538

Manesty 900

Refs. (1, 4, 7, 10, 11, 15, 19, 54-58).

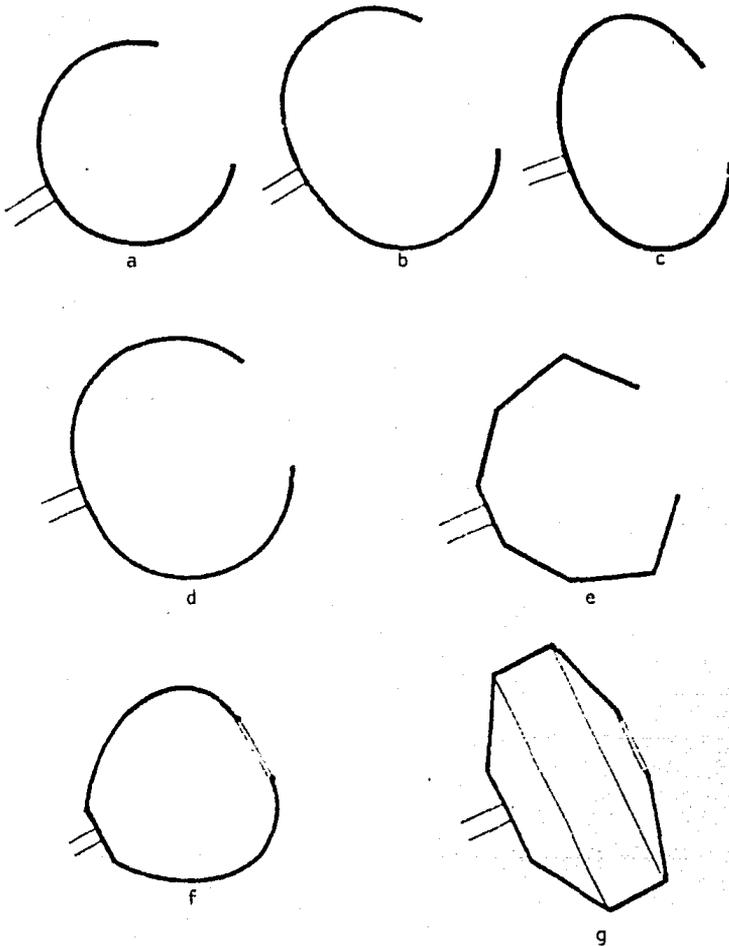


Fig. 59: Formas comunes de bombos para recubrir.- a. Esférico; b. Ovoide superficial; c. Ovoide profundo; d. Forma de manzana; e. Tipo hierro galvanizado; f. Forma de pera; g. Tipo hierro galvanizado.

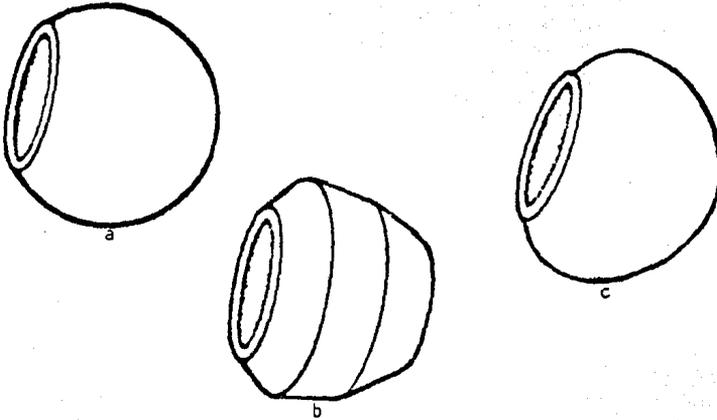


Fig. 60: Formas comunes de bombos para recubrir.- a. Esférico; b. Hexagonal; c. Forma de pera.

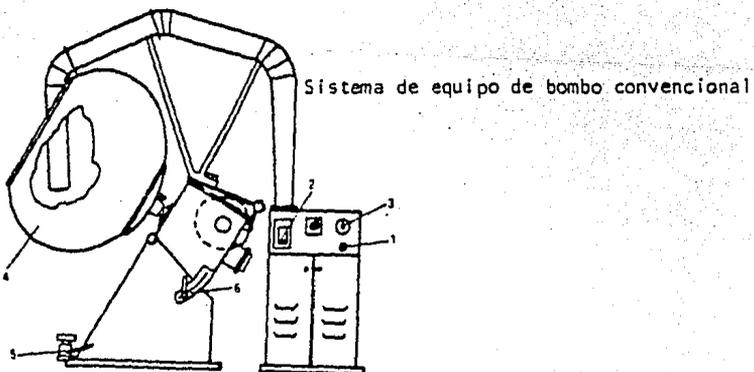


Fig. 61: 1. Control de la resistencia; 2. Control de entrada del aire; 3. Termómetro; 4. Bombo; 5. Control de rotación del bombo; 6. Regulador de la inclinación del bombo.

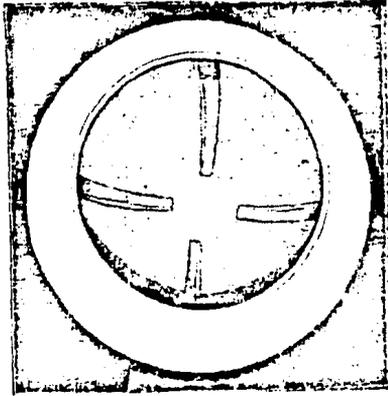


Fig. 62: Deflectores metálicos empleados en bombos.

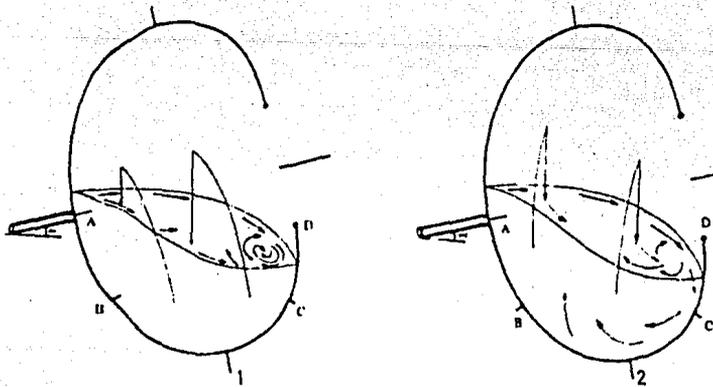


Fig. 63: Movimiento del lecho de las grageas en bombo convencional durante el recubrimiento.  
1. Sin uso de deflectores; 2. Con deflectores tipo Sutaría.

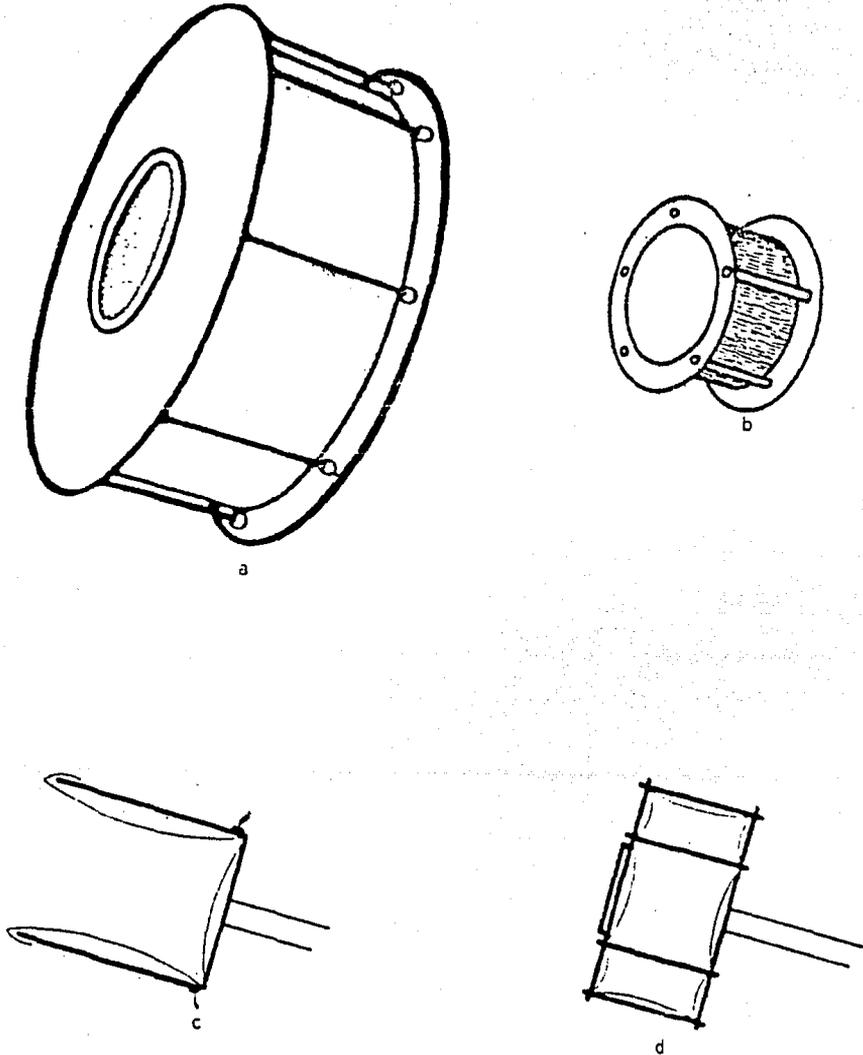


Fig. 64: a y b. Bombo cilíndrico para pulido; c. Bombo para pulido tipo europeo; d. Bombo para pulido tipo americano.

Vista de frente y lateral de un bombo mecanizado:

137-

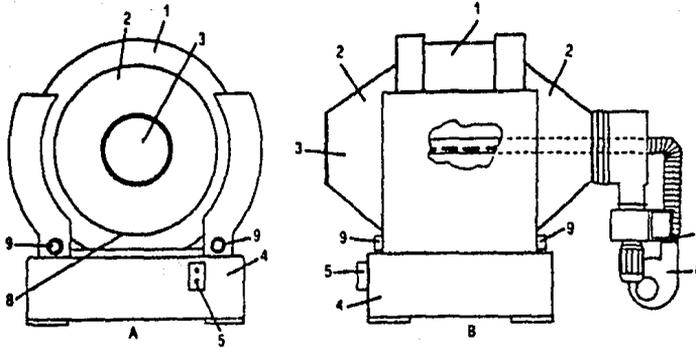


Fig. 65: 1. Lado plano del bombo; 2. Lado cónico del bombo; 3. Boca del bombo; 4. Soporte; 5. Conexión eléctrica; 6. Electroventilador para suministro del aire; 7. Electroventilador para extracción de aire; 8. Pista de rotación; 9. Control de rotación con motor eléctrico.

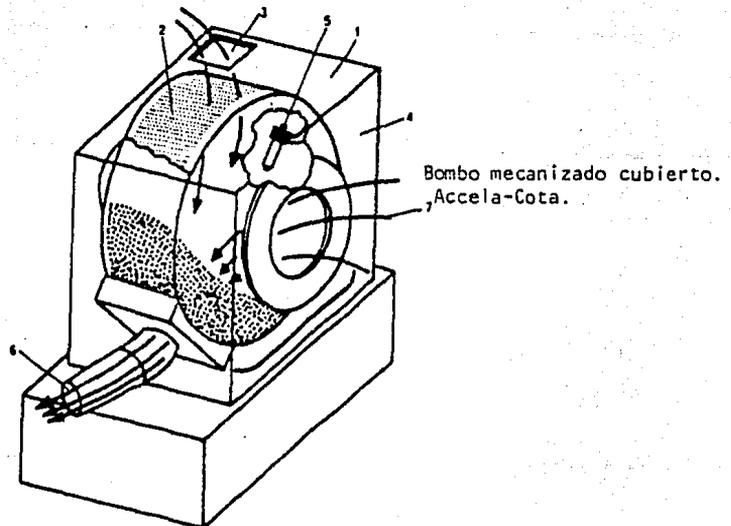


Fig. 66: 1. Cubierta del bombo; 2. Lado plano perforado; 3. Entrada de aire; 4. Cubierta transparente; 5. Pistola de rociado; 6. Extracción de aire; 7. Entrada de núcleos para recubrir.

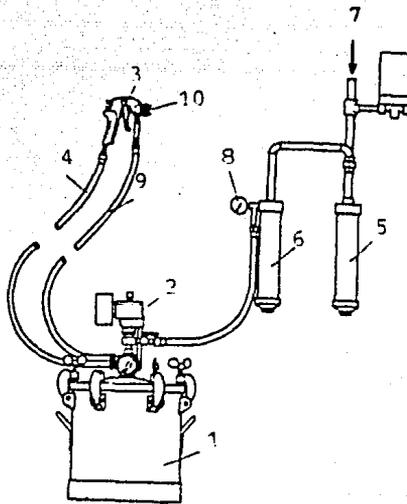


Fig. 67: Dispositivo con pistola rociadora para nebulizar soluciones.

- 1. Recipiente contenedor de la solución;
- 2. Bomba; 3. Pistola; 4. Conducto para aire comprimido; 5. Dehumidificador;
- 6. Filtro; 7. Entrada del aire comprimido;
- 8. Manómetro; 9. Conducto para la solución pelicular; 10. Boquilla nebulizadora.

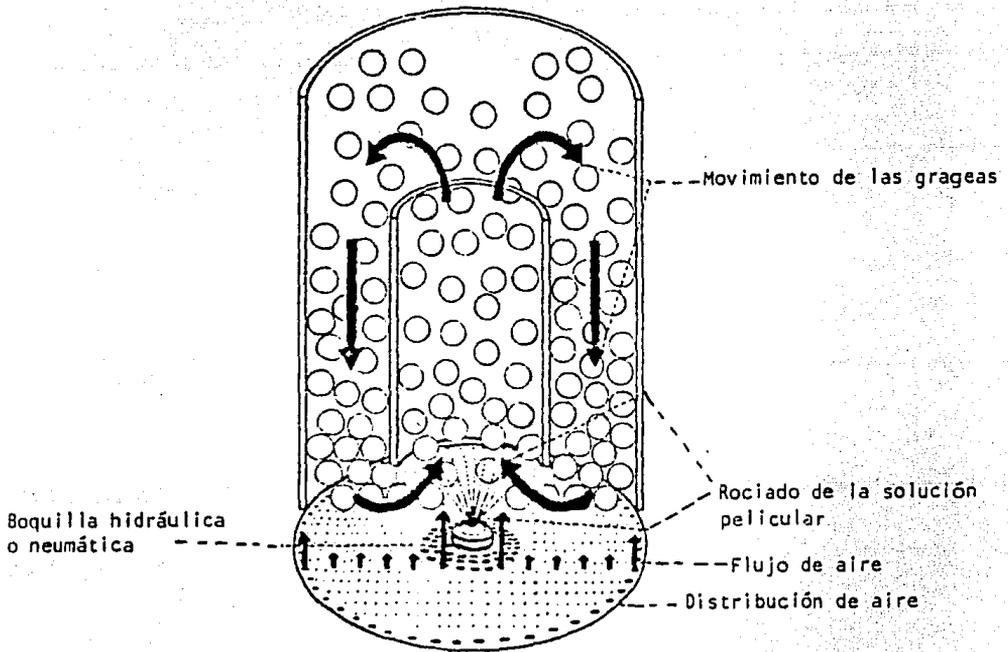


Fig. 68: Sistema de lecho fluidizado.

## VII.- C O N T R O L E S

## TABLETAS

Para evaluar la calidad de las tabletas en la industria farmacéutica, se deben considerar principalmente tres propiedades: físicas, químicas y biológicas. Estas propiedades describen la calidad total de una formulación dada, de acuerdo a su método de manufactura, acondicionado y condiciones de almacenamiento. La interrelación de las tres propiedades tiene un perfil significativo en la estabilidad del producto.

La evaluación de la forma farmacéutica tableta, puede ser resumida en el siguiente esquema:

## ESQUEMA DE EVALUACION DE LA CALIDAD DE LAS TABLETAS

- |  |  |
|--|--|
| A. Fase de planeación                              | a) Tamaño y forma<br>b) Apariencia visual (color, entre otras)<br>c) Marcas de identificación  |
| B. Fase de factibilidad                            | a) Peso<br>b) Dureza<br>c) Friabilidad<br>d) Desintegración  |
| C. Fase de desarrollo                              | a) Variación de peso<br>b) Contenido de principio activo y uniformidad de contenido<br>c) Biodisponibilidad<br>d) Disolución<br>e) Estabilidad del medicamento |
| D. Fase de producción y liberación al mercado (59) |  |

A.-Fase de planeación.- Se lleva a cabo la iniciación de un proyecto y las especificaciones para la tableta. En esta fase se incluyen propiedades como: tamaño y forma, apariencia visual (color) y marcas que identifican a la tableta en su superficie.

a) Tamaño y forma

Un control del tamaño y la forma de la tableta es esencial para su aceptación en el mercado, la uniformidad de lote a lote y la uniformidad de tableta a tableta. Fig. 69 a,b.

El tamaño y la forma de una tableta influyen en la selección de:

- La máquina tableteadora (85,86)
- El tamaño de partícula del granulado
- Tamaño de los lotes de producción
- El método de manufactura
- Las operaciones de acondicionado
- El costo de producción

Las dimensiones físicas se determinan normalmente con un vernier o bien con un tornillo micrométrico. La nomenclatura de las dimensiones de una tableta incluye:

- Altura o espesor
- Borde
- Diámetro

Fig. 70 a, b, c, d.

El control de estas dimensiones se lleva a cabo en intervalos regulares de tiempo durante el proceso de compresión registrándose los datos sucesivos.

La alimentación insuficiente en la cavidad de la matriz puede provocar variaciones en el espesor de las tabletas. Se ha establecido que el espesor de una tableta puede variar en un intervalo máximo del 5% o menos con respecto al valor estándar.

Tres factores son importantes para el control del espesor:

- 1) Propiedades físicas de los ingredientes de la formulación, como la densidad.
- 2) Estandarización adecuada de las longitudes del punzón superior e inferior en la tableteadora.
- 3) Propiedades del granulado como son la densidad, el tamaño de partícula y la distribución de los gránulos.

Una aplicación práctica de la medida del espesor es la determinación de la densidad de las tabletas, que indirectamente refleja el grado de cohesividad, dureza y friabilidad.

#### b) Apariencia visual (color)

Muchas tabletas farmacéuticas se colorean para una identificación rápida y la aceptación del consumidor.

La uniformidad del color es un control importante en la producción, ya que va asociada a una apariencia estética y óptima calidad del producto. La evaluación del color en tabletas es una prueba subjetiva, que depende grandemente de la habilidad de la persona que la realiza para discriminar las diferencias visuales del color. Generalmente se hace la comparación de la muestra contra un color estándar. La

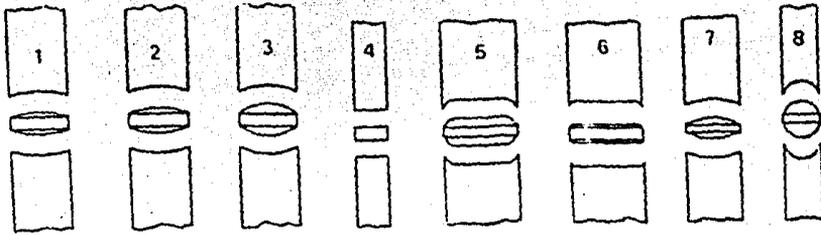


Fig. 69a: Formas más comunes de tabletas comprimidas que toman el nombre del punzón que las produce: 1. Cóncava superficial; 2. Cóncava normal; 3. Cóncava profunda; 4. Cara plana; 5. Tipo cápsula; 6. Borde biselado; 7. Ovalada; 8. Esférica.

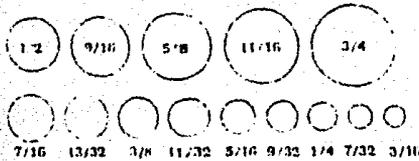


Fig. 69b: Diámetros comunes de tabletas comprimidas.

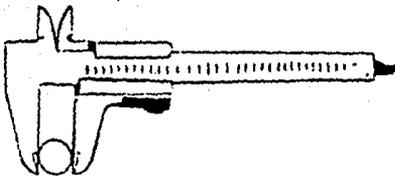


Fig. 70a: Calibrador Vernier para medir dimensiones.

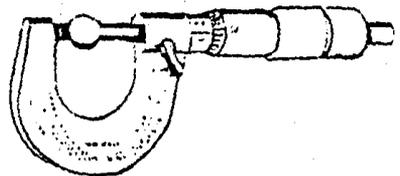


Fig. 70b: Micrómetro o tornillo micrométrico para medir dimensiones.

Dimensiones de una tableta

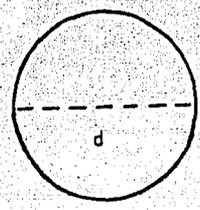


Fig. 70c: d = diámetro

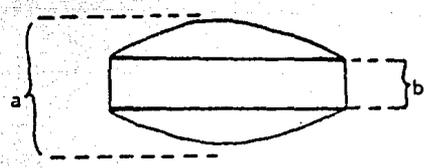


Fig. 70d: a. Altura o espesor; b. Borde.

evaluación del color también se realiza en forma instrumental (10).

### c) Marcas de identificación

Al igual que el color, las marcas son un medio de identificación para el producto. Normalmente las marcas consisten en:

- Ranuraciones que dividen a la tableta.
- Impresiones sobre la superficie que incluyen el nombre o símbolo de la compañía, código o nombre del producto.

B.-Fase de factibilidad.- Cuando el formulador cuenta con las especificaciones de la fase de planeación, las propiedades que hacen factible el diseño de la tableta son: peso, dureza, friabilidad y tiempo de desintegración.

### a) Peso

El peso y la densidad de los materiales de la formulación determinarán las dimensiones físicas de la tableta.

En los lotes de producción se evalúa tanto el peso promedio como la uniformidad de peso, lo que se discutirá más adelante.

Para conocer el peso de las tabletas, se emplean balanzas analíticas rápidas tipo Mettler, Cahn, Sartorius, etc. Las cuales hacen determinaciones a décimas de mg.

### b) Dureza

Una tableta farmacéuticamente aceptable requiere tener una resistencia o dureza durante el manejo en su manufactura, empaque y almacenamiento. La dureza ha sido denominada como "la resistencia de la tableta al rompimiento" y es una propiedad que influye en parámetros como:

- La friabilidad
- El tiempo de desintegración
- El tiempo de disolución

La prueba de dureza se define como: la fuerza que se requiere para romper una tableta al aplicarle una compresión diametral.

Para medir la resistencia de las tabletas se ha acudido a ensayos de presión estática y dinámica. Sin embargo esta prueba es meramente un ensayo en la fabricación, pues no es oficial en las farmacopeas.

Existen varios aparatos para probar la dureza por presión estática: el M-Stokes, el Strong-Cobb, el Erweka, entre otros, Fig. 71 a, b, c.

Todos ellos trabajan bajo el mismo principio: sobre un bloque firme de metal se coloca la tableta de perfil, en el otro extremo de su diámetro se forza un punzón superior que desciende; incrementando gradualmente la presión ya sea

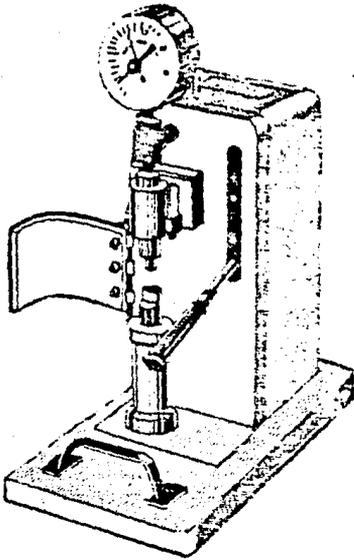


Fig. 71a: Medidor de dureza tipo Strong-Cobb.

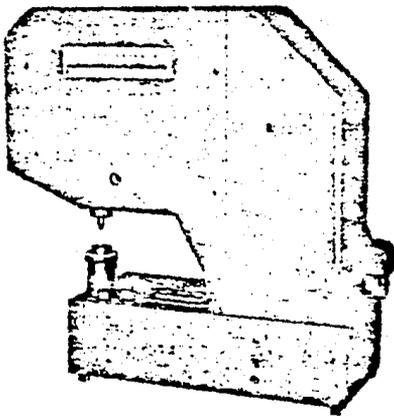


Fig. 71b: Medidor de dureza tipo Erweka.

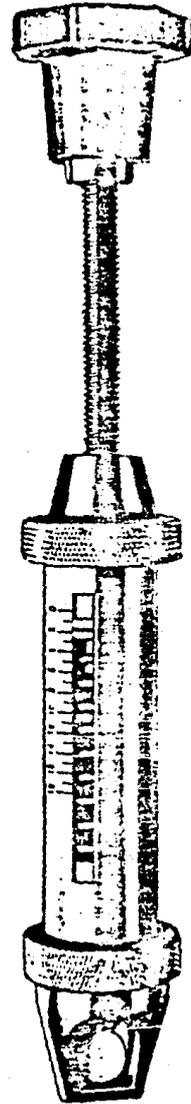


Fig. 71c: Medidor de dureza tipo Stokes.

mecánica o manualmente. En el punto en que la tableta se rompe, el punzón se destraba automáticamente y se toma la lectura de la dureza en Kg/cm<sup>2</sup> normalmente. Existen aparatos más modernos como el Schleuniger - 2E, donde se lleva a cabo una presión hacia los bordes de la tableta, colocada horizontalmente. La presión se ejerce por un bloque de metal que se desliza sobre un segundo bloque que contiene a la tableta. La dureza puede medirse en S.C., Fig 71 d, e.

Los aparatos que siguen este mecanismo se conocen como tipo Heberlein (87,88). La dureza está en función y depende también de los tres factores que ya se han mencionado para el control del espesor.

Se ha observado que las tabletas generalmente son más duras varias horas después de la compresión.

### c) Friabilidad

La friabilidad es otra medida de la resistencia de las tabletas y expresa la pérdida de peso de las mismas durante su manejo. Este parámetro consiste en evaluar la capacidad que tienen las tabletas de resistir las fuerzas tangenciales, sin perder parte de su composición por formación de polvos, despostillado en los bordes, rompimiento y decapado de su estructura.

Durante el manejo de las tabletas en su producción, acondicionamiento, almacenamiento, transporte y uso, éstas chocan entre sí, ruedan, saltan, etc., por lo que se debe conservar la integridad de su estructura (4,9).

La friabilidad se evalúa con ensayos de tensión dinámica.

Los aparatos más empleados en la medida de este parámetro son: el Erweka TAP y el friabilador de Roche. Consisten en cilindros planos de acrílico, giratorios y con velocidad regulable. El Roche tiene en su interior un travesaño curvo y el TAP posee doce costillas tangenciales, Fig. 72 a, b, c.

Para realizar este control se colocan en el cilindro el equivalente a 6 g de tabletas, las cuales previamente se despolvorean en su superficie y se pesan en conjunto. Se cierra la tapa de acrílico y se ponen a rodar durante 4 minutos a 25 r.p.m. Las tabletas se someten a golpes continuos y caída libre de 12 a 15 cm en cada vuelta. Cuando han transcurrido los 4 minutos, nuevamente se despolvorean y se pesan. La pérdida del material se expresa en porcentaje y es aceptable normalmente cuando es menor al 1% con respecto al peso inicial.

Si durante la prueba ocurre el decapado o rompimiento de las tabletas, ésta no se considera aceptable y debe repetirse aunque el porcentaje de pérdida de peso entre en los intervalos de aceptación. Si nuevamente se presenta este problema, el proceso de compresión debe detenerse e investigar las causas que lo provocan

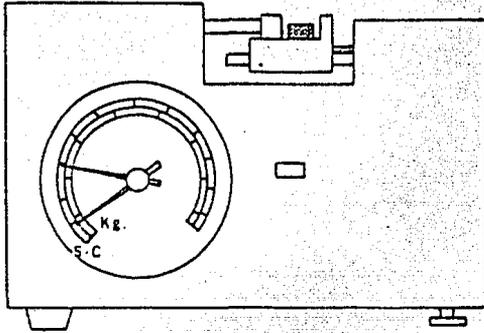


Fig. 71d: Medidor de dureza tipo Heberlein

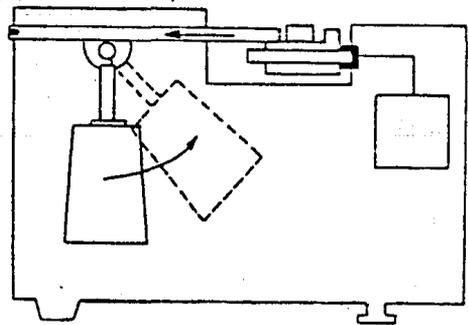


Fig. 71e: Esquema de medidor de dureza tipo Heberlein

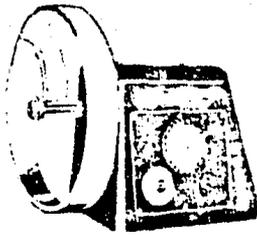


Fig. 72a: Aparato probador de friabilidad tipo Roche.

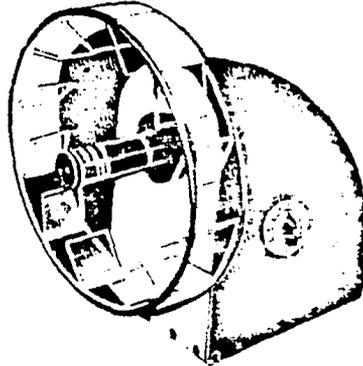


Fig. 72b: Aparato probador de friabilidad tipo Erweka TAP.

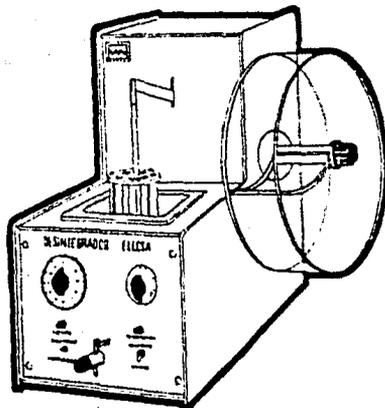


Fig. 72c: Aparato probador de desintegración y friabilidad.

para que éstas puedan eliminarse.

La friabilidad de las tabletas puede afectarse por un bajo contenido de humedad en la granulación. Granulaciones muy secas producen tabletas más friables (59).

#### b) Desintegración

La desintegración es un parámetro de utilidad para evaluar en algunos casos la biodisponibilidad del fármaco en el cuerpo. La prueba se realiza en un medio líquido. La Fig. 73 ilustra las etapas en que el fármaco de una tableta es bio disponible en el organismo (84).

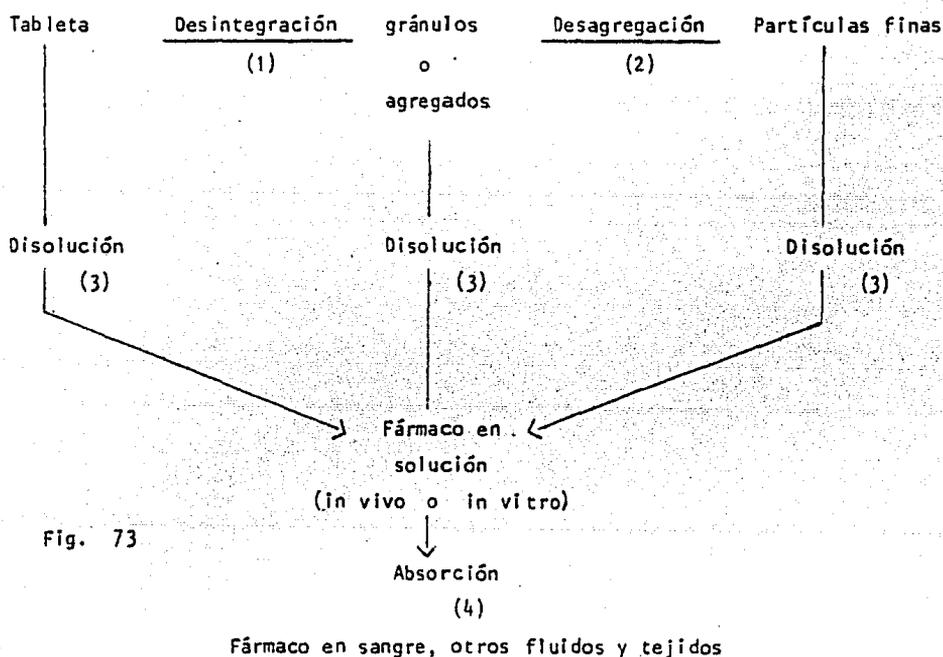


Fig. 73

La desintegración se define como "el rompimiento de la tableta en pequeñas partículas o gránulos". En la U.S.P. XXI se considera que una tableta se ha desintegrado si ésta se fragmenta y las partículas que se originan pasan a través de la malla del aparato de desintegración. También acepta que una tableta se ha desintegrado si al término de la prueba queda en la superficie de la malla, una masa suave sin núcleo duro palpable (equipo No. 1).

Muchos factores que envuelven la formulación y el método de manufactura pueden afectar la desintegración:

- La naturaleza del fármaco
- La naturaleza del diluyente
- El tipo y cantidad de aglutinante
- El método de incorporación del aglutinante
- El tipo y cantidad de desintegrante
- El tipo y cantidad de lubricante
- La fuerza ejercida en la compresión

La U.S.P. describe el aparato más común para medir el tiempo de desintegración. El aparato emplea seis tubos de vidrio abiertos con diámetro interno de 21.5 mm, cuyo fondo consiste en una malla de acero inoxidable No. 10. Los tubos están colocados en una cesta-gradilla, la cual se introduce posteriormente en un vaso de precipitados de 1 lt de capacidad o en un recipiente adecuado, Fig. 72c.

Para llevar a cabo la prueba de desintegración se usan 6 tabletas como mínimo. El recipiente se llena con el líquido especificado ya sea agua, fluido gástrico simulado o fluido intestinal simulado a  $37^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , manteniendo la temperatura con baño de agua. Se colocan cada una de las seis tabletas en un tubo respectivamente, y la cesta-gradilla se pone en movimiento de arriba hacia abajo con un motor eléctrico, a velocidad regulada (28 a 32 r.p.m.) y a lo largo de una distancia entre 5 y 6 cm. El volumen del líquido contenido en el vaso debe ser tal que cuando la cesta-gradilla ascienda, la malla colocada en la parte inferior quede a 2.5 cm bajo la superficie del líquido y cuando descienda a 2.5 cm de distancia del fondo del recipiente. En algunos casos se usan discos de plástico perforados y éstos se colocan en la boca abierta de los tubos. Los discos son de densidad cercana a la del agua e imparten una acción abrasiva a las tabletas, simulando el contacto de las tabletas con la mucosa e impidiendo su flote al descender el tubo. Cuando ha transcurrido el tiempo especificado, la cesta-gradilla se eleva para separarla del líquido de inmersión y se observa si las tabletas se han desintegrado. Si no sucede así con una o dos tabletas muestra, la prueba se repite con otras 12 tabletas; de un total de 18, cuando menos 16 deben desintegrarse completamente (5,6).

Además del aparato que propone la U.S.P., existen otros aparatos que también pueden emplearse. Por ejemplo: el Awe-Erweka o el que propone la farmacopea británica B.P.

El fundamento de la operación en los diferentes aparatos es el mismo y existen tres factores principales que se han modificado: 1) tamaño de orificio de la malla; 2) composición del líquido de inmersión; y 3) el empleo y tipo de discos

de plástico (1).

C.-Fase de desarrollo.- Una vez que el formulador ha decidido elaborar la forma dosificada, la tableta final deberá tener una formulación estable, biodisponible, con las especificaciones iniciales de planeación y factibilidad para que pueda ser reproducible de lote a lote. Durante el desarrollo de la forma dosificada, también se recurre a validaciones matemáticas que ayudan a mantener la eficacia y confiabilidad de los lotes de producción.

Los parámetros que se evalúan son: variación de peso, contenido de principio activo, uniformidad de contenido, biodisponibilidad, disolución y estabilidad del medicamento.

a) Variación de peso

Cuando se realiza la operación de compresión, se hacen los ajustes necesarios en la tableteadora para lograr que se obtenga un peso teórico de la tableta, que contendrá la dosis de fármaco.

El control del peso de las tabletas es una evaluación que se realiza rutinariamente. Normalmente una muestra de 10 tabletas se toma periódicamente y se pesan las tabletas individualmente, registrando los datos durante todo el proceso de compresión en hojas control.

La U.S.P. propone los límites de variación aceptables en los pesos de tabletas individuales como un porcentaje del promedio de peso de la muestra. Esta prueba se realiza pesando 20 tabletas individualmente, calculando el promedio del peso, y comparando el peso de las tabletas individuales con el peso promedio. Los pesos de cuando más de dos de ellas, pueden diferir del peso promedio en mayor cantidad del porcentaje indicado en la tabla de tolerancia y ninguna debe diferir de dicho promedio en más del doble del por ciento respectivo indicado.

Variaciones de peso y tolerancia para tabletas sin cubierta

Peso promedio de la tableta en mg	Porcentaje de diferencia
De 130 a menos	+ 10
De 131 a 324	+ 7.5
De 324 o más	+ 5

(5,6)

La prueba de variación de peso es un método satisfactorio para determinar la uniformidad de contenido de las tabletas cuando:

- La tableta está constituida solamente por el ingrediente activo o al menos de un 90 a 95% es fármaco.
- La uniformidad de la distribución del fármaco en la granulación o mezcla de pol-

vos para comprimir es óptima.

La prueba de variación de peso no es suficiente para asegurar una uniformidad de contenido en tabletas con dosis bajas del fármaco (89,92).

Las causas de la variación de peso pueden separarse en problemas de granulación y problemas mecánicos, los cuales ya se han mencionado en el Cap. V.

Todas las farmacopeas establecen tolerancias de variación de peso para tabletas. Durante los últimos años se han ideado métodos automáticos y continuos para evaluar el peso de las tabletas.

En el sistema Ridgway, la fuerza de compresión que ejerce la tableteadora está en relación lineal con el peso de la tableta y al realizarse la compresión se manda una señal que la misma máquina podrá evaluar, ya sea para aceptar o rechazar la pieza que se produce en base a lo programado (1).

#### b) Contenido de principio activo y uniformidad de contenido

El contenido de ingrediente activo en las tabletas se expresa en términos de gramos, miligramos o microgramos de fármaco por tableta.

En la U.S.P. el contenido de principio activo se determina tomando una muestra de 20 tabletas, las cuales se pulverizan, pesando cuidadosamente la muestra de polvo y analizándola por una técnica analítica apropiada, para calcular finalmente el promedio del contenido de fármaco en la muestra. Los métodos analíticos actuales han alcanzado una gran sensibilidad y precisión para cuantificar - incluso pequeñas cantidades de fármacos (59).

La U.S.P. y la F.N.E.U.M. han establecido la prueba de uniformidad de contenido donde se selecciona una muestra de 30 tabletas (a menos que se indique otra cantidad en la monografía del producto del fármaco) y se valoran 10 individualmente por el método analítico especificado. Si la cantidad de ingrediente activo en cada unidad es menor del que se requiere para la valoración, el grado de dilución de la solución y/o el volumen de las alicuotas se ajusta de manera que la concentración final sea la especificada en la valoración anotada en la monografía.

Las especificaciones de la prueba son satisfactorias si el contenido de cada una de un mínimo de 9 tabletas queda dentro de los límites comprendidos entre el 85 y 115% de la cantidad de principio activo especificada en el marbete, y si el contenido de ninguna de las tabletas queda fuera de los límites comprendidos entre el 75 y el 125% de esta cantidad. Si el contenido de no más de 2 tabletas queda fuera de los límites comprendidos entre el 85 y el 115%, se valora cada una de las 20 tabletas restantes de la muestra.

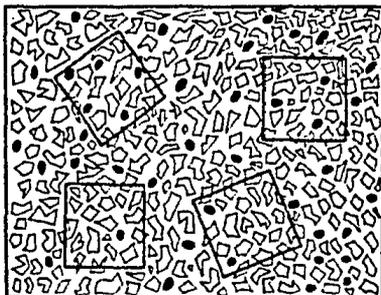


Fig. 74 : Distribución no homogénea del fármaco.

Las especificaciones de la prueba son satisfactorias si el contenido de cada una de esas 20 tabletas queda dentro de los límites comprendidos entre el 85 y el 115% de la cantidad de principio activo especificada en el marbete (5,6). Tres factores pueden contribuir directamente a los problemas de uniformidad de contenido en tabletas:

- 1) La distribución no homogénea del fármaco en toda la mezcla de polvos o en el granulado.
- 2) La segregación de la mezcla de polvos o del granulado durante varias operaciones del proceso.
- 3) La variación de peso.

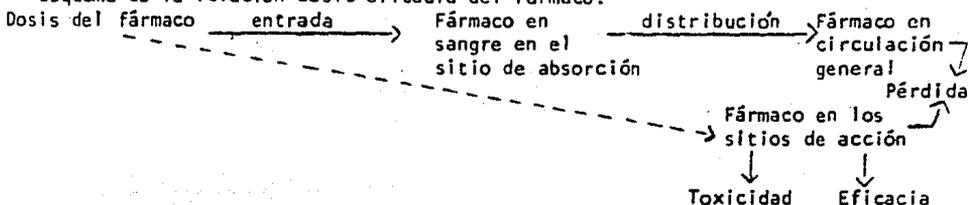
El problema de la distribución no homogénea del fármaco ilustrado en la Fig.74 muestra que partículas o gránulos irregulares del fármaco se dispersan irregularmente entre las partículas o gránulos de diferentes tamaños de los excipientes, por lo que es difícil obtener una mezcla física perfecta ya que no ocurre geométricamente. Las figuras irregulares claras representan los excipientes y las figuras negras representan el fármaco. Los cuadrados representan muestras de la mezcla de polvo o del granulado del mismo tamaño (34).

La segregación de los ingredientes en una mezcla de polvos o en un granulado, ocurre normalmente en procesos de compresión directa o en granulación por vía

húmeda donde el fármaco migra. Para el primer caso la segregación se provoca por la vibración de la tolva alimentadora principalmente, donde debido a las formas irregulares de los sólidos y a su densidad, el fármaco se separa a través de todo el volumen de la mezcla. Las partículas más densas se separan en el fondo y partículas menos densas flotan en la superficie. Para la granulación por vía húmeda, la segregación ocurre cuando el fármaco es muy soluble en el líquido que se emplea para granular (solución aglutinante) y el secado del granulado se realiza en forma estática. Debido a que el disolvente de la solución aglutinante se evapora, éste tiende a arrastrar al fármaco a la superficie externa de los gránulos durante el secado. Esta migración destruye el mezclado homogéneo y la uniformidad de contenido dependerá de la lubricación. Actualmente se ha acudido a un control más estricto de la uniformidad de contenido, buscando la automatización de los análisis en computadora, de modo que el registro de los datos y las deducciones para rechazo o aprobación se realizan por cuenta del equipo cibernético.

- Además del contenido de principio activo y uniformidad de contenido del mismo, el farmacéutico debe reconocer un nuevo concepto que es el fármaco efectivo contenido en la tableta. Este no es la cantidad de fármaco que está en el producto y se cuantifica analíticamente. El fármaco efectivo es la cantidad de fármaco contenido en el producto, que está presente en una forma absorbible o biodisponible (93). Se han realizado estudios que indican que el fármaco efectivo contenido en la forma sólida dosificada es frecuentemente menor del 100% del contenido de fármaco encontrado por cuantificación del producto y puede ser tan bajo como un 50% o menos del nivel encontrado analíticamente. Esto se debe principalmente a la biodisponibilidad del fármaco en el organismo y la vía de administración. También puede deberse a variables no controladas adecuadamente durante el proceso de manufactura. Además posibles materiales extraños presentes en el fármaco que no están específicamente establecidos en las farmacopeas, o bien definidos en el marbete del fabricante, pueden deteriorar la efectividad del fármaco, así como su estabilidad, pudiendo ser además tóxicos.

Esquema de la relación dosis-eficacia del fármaco:



### c) Biodisponibilidad en tabletas

La biodisponibilidad del fármaco en tabletas, debe evaluarse para asegurar su acción terapéutica efectiva "in vivo", después de que se ha administrado.

Las pruebas principales de biodisponibilidad fisiológica incluyen:

- Detección y cuantificación del fármaco en la orina
- Detección y cuantificación del fármaco en la sangre (7)
- Detección y cuantificación del fármaco en otros fluidos fisiológicos (saliva, líquido sinovial, etc.)
- Otros

### d) Prueba de disolución

La prueba de disolución "in vitro" ha alcanzado gran importancia por la información que provee sobre las características del medicamento, que deben tomarse en cuenta para el diseño de la forma farmacéutica, evitando futuros problemas de biodisponibilidad.

El principal objetivo para el diseño de la forma farmacéutica, es lograr que el principio activo que se administre llegue al sitio de acción, donde va a ejercer su efecto. Para lograr ésto, el fármaco debe pasar por una serie de pasos siendo el primero de ellos la liberación de la forma farmacéutica que lo contiene y de esta manera encontrarse en solución, etapa indispensable para que pueda llevarse a cabo el proceso de absorción, por lo que la disolución es un parámetro importante que "in vitro" nos da un buen margen de seguridad de biodisponibilidad del fármaco (84,96).

La disolución de una forma sólida dosificada (tableta), se puede efectuar antes, durante y después de la desintegración de la misma, Fig. 73.

Se han utilizado y propuesto una diversidad de aparatos de disolución. Actualmente en la U.S.P. están aceptados 2 básicamente (1y2) y en la F.N.E.U.M se encuentra descrito uno, el equivalente al No. 1 de la U.S.P., (5,126).

El uso de cada uno de ellos está indicado en la monografía respectiva de cada producto, así como las condiciones en que deben de usarse (medio de disolución y su volumen, velocidad de agitación, temperatura, tiempo de muestreo y criterios de aceptación).

Las figuras 75 a y b muestran el aparato para probar disolución No. 1, la figura 75 c muestra el elemento agitador que se emplea en el aparato No. 1 y la figura 75 d muestra el elemento agitador del aparato No. 2.

### d.1) Aspectos teóricos de la disolución

Durante la disolución de un sólido, las moléculas que se encuentran en su super-

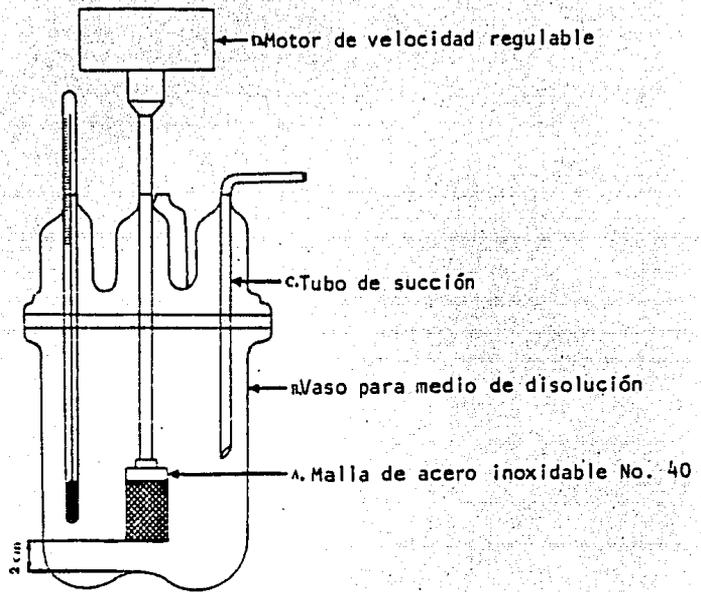


Fig. 75a: Aparato para probar disolución U.S.P. y F.N.E.U.M. (no. 1)

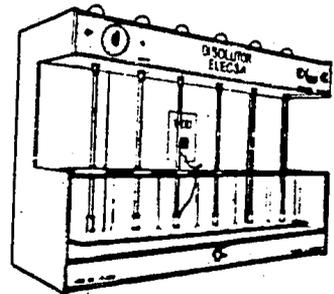


Fig. 75b: Aparato probador de disolución múltiple.

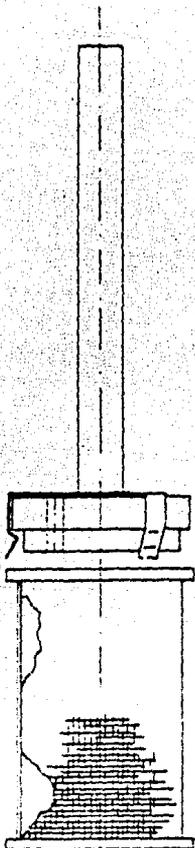
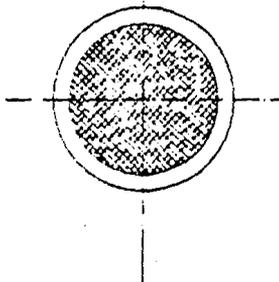


Fig. 75c : Elemento agitador que  
emplea el aparato no. 1  
que propone la U.S.P. para  
probar disolución.  
Consiste en una canastilla  
de malla de acero inoxidable.



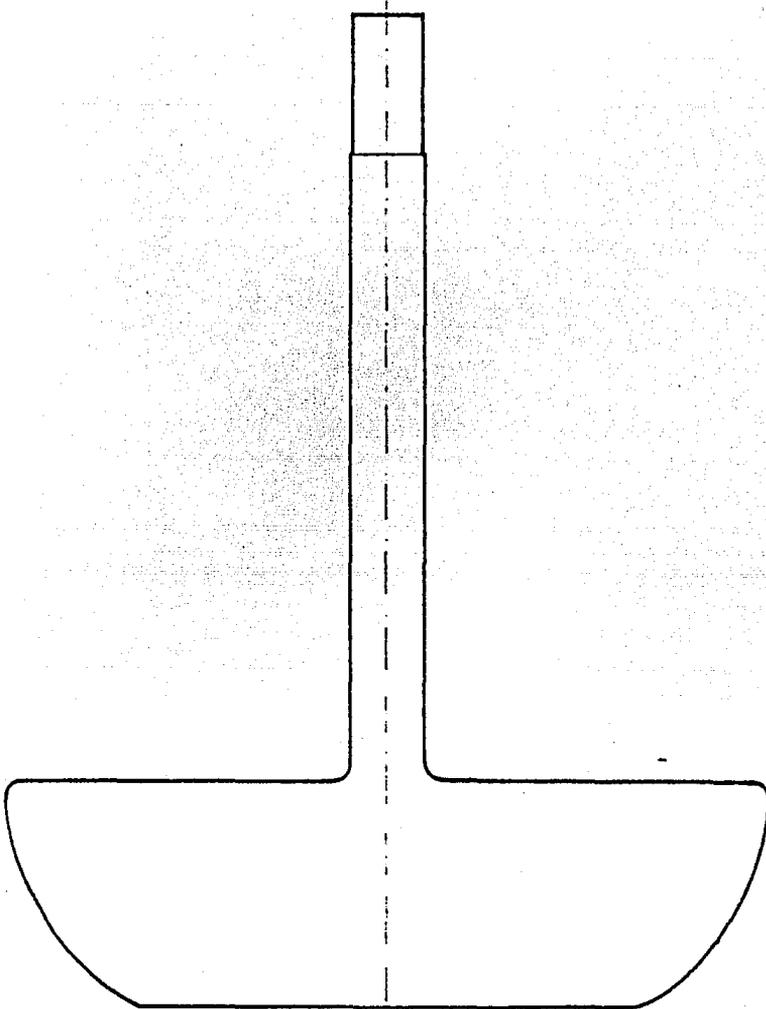


Fig. 75d: Elemento agitador que emplea el aparato no. 2 que propone la U.S.P. para probar disolución de tabletas. Consiste en un eje con aleta, es de material metálico y puede estar recubierto con un material inerte. El aparato no. 2 usa el mismo conjunto de piezas que el no. 1 excepto el elemento agitador que aparece en este esquema.

ficie se transportan por el medio líquido que los rodea a una interfase y de ahí al seno del disolvente. Puede considerarse entonces que es un proceso de solvatación del compuesto o fragmentos del mismo, en un medio líquido, siendo la velocidad a la cual ésto ocurre, conocida como "velocidad de disolución".

Los factores que en general afectan la velocidad de disolución pueden clasificarse principalmente en:

- 1) Factores inherentes al soluto (fármaco). Propiedades fisicoquímicas como son: tamaño de partícula, forma cristalina y solubilidad, entre otros.
- 2) Factores inherentes al medio de disolución: viscosidad, pH, temperatura y composición, entre otros.
- 3) Factores del sistema de disolución: aparato, capacidad, volumen de disolvente y velocidad de agitación, entre otros.
- 4) Factores inherentes a la formulación y el método de manufactura: presencia de excipientes, su concentración; dureza de las tabletas, método de manufactura y estabilidad de la forma farmacéutica.
- 5) Factores que se encuentran en el tracto gastrointestinal: pH, motilidad que prevalece durante la digestión y presencia de enzimas, entre otros.

- El agua se ha utilizado como el medio de disolución preferido, pero debido a los cambios de pH que experimenta un fármaco al disolverse en ella, se han empleado también soluciones amortiguadoras que remedian el problema.

El pH del medio se debe considerar para la solubilidad y la estabilidad adecuada del fármaco, ya que el medio de disolución refleja el medio del sitio de absorción en el tracto gastrointestinal. Por ejemplo fármacos ácidos deberán probarse en un medio ácido, para su mejor disolución y por lo tanto su absorción (82,84).

#### e) Estabilidad del medicamento

La estabilidad del medicamento es importante desde el punto de vista del paciente, así como para el laboratorio que lo produce. Para el paciente es importante que el medicamento conserve sus características físicas, químicas, microbiológicas y biofarmacéuticas. De esta forma él puede recibir los beneficios terapéuticos como eficacia y seguridad, durante el tiempo de vida útil del producto.

Para el laboratorio el medicamento debe conservar las mismas propiedades, ya que de esta forma el producto se encontrará durante más tiempo disponible para su compra, asegurando factores económicos. A mayor estabilidad del medicamento no se requiere de condiciones de almacenamiento especiales que involucren gastos adicionales.

Debido a la importancia que han adquirido los aspectos fisicoquímicos de estabilidad de los fármacos en una forma farmacéutica dosificada, la U.S.P. estableció una sección denominada "Consideraciones de estabilidad en la práctica farmacéutica".

Actualmente se establece que la estabilidad de las tabletas depende tanto de sus características químicas como físicas. Algunas propiedades físicas de las tabletas al cambiar tienen una profunda influencia sobre la disolución del fármaco, su liberación y su biodisponibilidad.

La estabilidad por lo tanto, debe evaluarse considerando las características físicas y las propiedades de biodisponibilidad en la misma importancia que las características químicas.

Entre los principales estudios de estabilidad que se controlan en la forma farmacéutica-sólida dosificada pueden citarse:

- 1) Estabilidad del fármaco puro
- 2) Estabilidad de la mezcla fármaco-excipientes
- 3) Estabilidad de la forma farmacéutica y su interacción con los diferentes materiales de empaque.

Durante estas tres etapas se estudia el efecto que tienen diferentes condiciones del medio ambiente como son: humedad, temperatura y luz.

Para evaluar la estabilidad se miden los cambios si es que los hay, que se presentan en diferentes características del medicamento como son: la dureza, la friabilidad, la desintegración, la disolución, el contenido de principio activo y la apariencia visual.

Además, la F.D.A. establece pruebas para cada forma farmacéutica, las cuales son de utilidad para predecir la estabilidad de los medicamentos.

D.-Fase de producción y liberación al mercado.- Una vez que se han establecido todos los parámetros del control de calidad de las tabletas, el farmacéutico puede producir la forma dosificada asegurando la confiabilidad de su producto, cuando éste salga al mercado.

Para asegurar la óptima calidad del producto, deben realizarse controles analíticos en cuatro etapas principales de la fabricación.

- 1) Antes de comenzar la producción.- Las materias primas fármacos y excipientes deben analizarse de acuerdo a las especificaciones establecidas en las farmacopeas, además de otras establecidas por el farmacéutico. Los controles incluyen determinación de: caracteres organolépticos como color, sabor, olor, textura; y parámetros físicos y químicos como pureza, productos de degradación, residuos - contaminantes y contenido de humedad (agua) de fármacos y excipientes.
- 2) Etapas intermedias de la producción.- Durante las operaciones del proceso de fabricación mollienda, mezclado, granulación, secado, etc.; deben evaluarse parámetros que permitan valorar si el proceso marcha bien. Por ejemplo: tamaño de

partícula de los gránulos o partículas sólidas (polvo), homogeneidad del contenido de fármaco en la mezcla (polvo) o granulado, humedad del granulado, etc. Una vez que comienza la etapa de compresión, se realizan evaluaciones de peso y dureza de las tabletas durante toda la operación.

3) Etapa de producto a granel.- Al terminar la compresión, los lotes de tabletas se muestrean y analizan a fondo. El control de calidad en esta etapa es determinante para aceptar o rechazar el producto.

Los parámetros que se evalúan incluyen:

- Apariencia visual de las tabletas
- Tamaño (dimensiones)
- Marcas de identificación
- Dureza
- Friabilidad
- Uniformidad de peso
- Uniformidad de contenido
- Contenido del principio activo
- Tiempo de desintegración
- Prueba de disolución

4) Etapa de producto terminado.- Una vez que se acondicionan las tabletas en su material de empaque final, el producto se somete nuevamente a controles de calidad, entre ellos:

- Hermeticidad del empaque primario (celopolial, blíster pack, etc.)
- Verificación del número de tabletas por presentación
- Conciliación del marbete con el producto, el número de lote, etc.

Refs. (1, 2, 4-10, 15, 19, 34, 59, 82-96, 110-117).

## GRAGEAS

Al igual que para la evaluación de tabletas, las grageas se someten a controles que se fundamentan en las propiedades físicas, químicas y biológicas de la forma farmacéutica.

Los núcleos para recubrir se evalúan con los mismos parámetros que se emplean para tabletas.

Un esquema de evaluación para tabletas recubiertas se resume como sigue:

## ESQUEMA DE EVALUACION DE LAS GRAGEAS

- |   |  |
|---|--|
| A. Fase de planeación                         | a) Tamaño y forma<br>b) Apariencia visual (color, entre otras)<br>c) Marcas de identificación<br>d) Tipo de recubrimiento                        |
| B. Fase de factibilidad                       | a) Peso promedio<br>b) Desintegración<br>c) Resistencia mecánica del recubrimiento   |
| C. Fase de desarrollo                         | a) Pruebas especiales para recubrimiento pelicular<br>b) Contenido de principio activo<br>c) Biodisponibilidad<br>d) Estabilidad del medicamento |
| D. Fase de producción y liberación al mercado |  |

A. Fase de planeacióna) Tamaño y forma

El diámetro y la altura se determinan de manera usual. El espesor del recubrimiento estará en función de su composición química y del número de capas que se apliquen, Fig. 76b, (1,11).

Los núcleos toman la nomenclatura de la forma de los punzones que se emplean para la compresión, pero en realidad la forma de los núcleos resultantes es convexa, Fig. 76a.

b) Apariencia visual (color)

Este parámetro debe ser estrictamente controlado en tabletas recubiertas, pues la cobertura debe tener un color uniforme que le imparta elegancia y aceptabilidad.

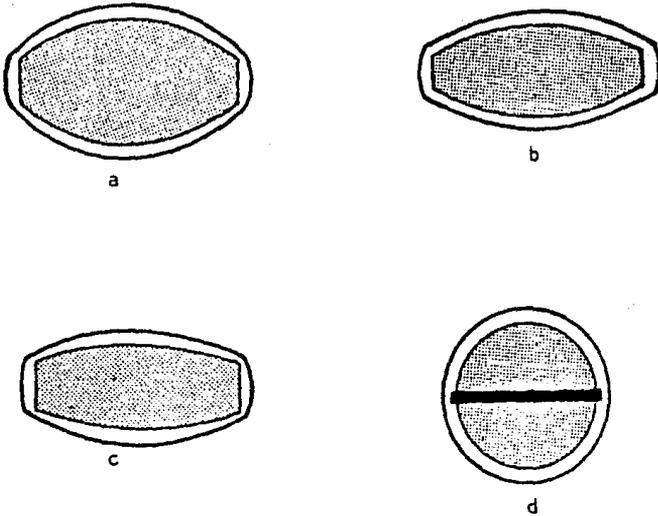


Fig. 76a. Formas comunes de núcleos para recubrir por métodos corrientes:  
 a. Cóncavo profundo; b. Cóncavo normal; c. Cóncavo superficial;  
 d. Esférico.



Fig. 76b. Distintos grados de recubrimiento en los bordes de la gragea.

La inspección se realiza visualmente y en forma rigurosa deben revisarse los bordes. El color puede evaluarse también en forma instrumental. Además deben realizarse estudios de estabilidad del color.

c) Marcas de identificación

Las marcas que se emplean para identificar a las grageas son hechas por la impresión de símbolos o monogramas con tintas a base de laca y pigmentos aceptados por las autoridades sanitarias de cada país (11).

d) Tipo de recubrimiento

El tipo de recubrimiento que se emplea se fundamenta en los objetivos de la forma farmacéutica. Ya sea para mejorar la apariencia de la tableta, eliminar olores o sabores desagradables, proteger a los componentes de la humedad, el aire o la luz ambientales, programar la liberación del fármaco o determinar el sitio de liberación del mismo; y para separar ingredientes incompatibles.

B. Fase de factibilidad

a) Peso promedio

Se realiza tanto en muestras de tabletas recubiertas, como en núcleos sin recubrir; comparando los promedios se puede conocer la cantidad de cobertura aplicada por núcleo (1).

b) Desintegración

Esta prueba se verifica usando como mínimo 6 grageas cuyo diámetro sea inferior a 15 mm. No se verifica para grageas de acción prolongada, excepto para tabletas con recubrimiento entérico.

El aparato que se emplea para realizar la prueba es el que propone la U.S.P. y la F.N.E.U.M., anteriormente descrito para tabletas.

El control se lleva a cabo de la siguiente manera:

Grageas.- En cada uno de los 6 tubos de la cesta gradilla se coloca una gragea muestra. Si la gragea está cubierta externamente con una capa de sustancias solubles, la cesta-gradilla se sumerge en agua a temperatura ambiente durante cinco minutos. En seguida se coloca un disco en cada tubo y el aparato se pone en movimiento, usando como líquido de inmersión jugo gástrico simulado a  $37^{\circ} \pm 2^{\circ}C$ . Transcurridos 30 minutos, la cesta-gradilla se eleva para separarla del líquido de inmersión y las grageas se observan. Si no se han desintegrado completamente, el jugo gástrico simulado se sustituye por jugo intestinal simulado a  $37^{\circ} \pm 2^{\circ}C$  y la prueba se continúa durante un período total de tiempo (incluyendo los primeros cinco minutos en los que se usa agua y el tiempo durante el que se utilizó el jugo gástrico simulado) igual al tiempo límite especificado en la monografía

respectiva y 30 minutos más. La cesta-gradilla se eleva para separarla del líquido y las grageas se observan. Todas las grageas deben haberse desintegrado completamente. Si no sucede así con 1 o 2 grageas muestra, la prueba se repite con otras 12 grageas; de un total de 18 grageas ensayadas, cuando menos 16 deben desintegrarse completamente.

Núcleos con capa ácido resistente.- En cada uno de los 6 tubos de la cesta gradilla se coloca una gragea muestra con capa ácido resistente. Si las grageas - muestra están cubiertas con una capa de sustancias solubles, la cesta-gradilla se sumerge en agua a temperatura ambiente, durante 5 minutos. El aparato se pone en movimiento, usando como líquido de inmersión, jugo gástrico simulado a  $37^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Transcurrida una hora, la cesta-gradilla se eleva para separarla del líquido de inmersión y las grageas muestra se observan. No debe haber evidencia alguna de desintegración, rompimiento o ablandamiento. Enseguida, se coloca un disco a cada tubo y el aparato se pone en movimiento, usando jugo intestinal simulado a  $37^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , durante un periodo de tiempo (incluyendo tiempos anteriores de la prueba) igual al tiempo límite especificado en la monografía respectiva. La cesta-gradilla se eleva para separarla del líquido de inmersión y las grageas se observan. Todas las grageas deben haberse desintegrado completamente. Si no ha sucedido así, con una o dos grageas, la prueba se repite con otras 12; de un total de 18 grageas ensayadas, cuando menos 16 deben desintegrarse completamente (5,6).

#### c) Resistencia mecánica del recubrimiento

A diferencia de las pruebas estáticas de resistencia para tabletas, es importante conocer el comportamiento de las tabletas recubiertas ante una fuerza dinámica con el fin de conocer si el producto resistirá las etapas de acondicionamiento, almacenamiento y uso. Para lograr ésto existen diversas pruebas como: lanzar en caída libre una muestra de grageas a través de un tubo usualmente metálico de aproximadamente 1.5 m de longitud. Las grageas se reciben en un recipiente metálico. Esta operación se repite 2 veces más con la muestra inicial.

Al final de esta prueba, las grageas se examinan para detectar cuantas de ellas han sufrido fracturas y desprendimiento del recubrimiento.

Otra forma de conocer su resistencia a la abrasión, es evaluando la friabilidad. Esta última prueba se emplea para tabletas recubiertas por compresión.

### C. Fase de desarrollo

#### a) Pruebas especiales para recubrimiento pelicular

La evaluación de las películas poliméricas es un medio para asegurar las propie-

dades peliculares "in situ", es decir sobre la superficie de las tabletas. Las propiedades que se evalúan incluyen:

- 1) Permeabilidad.- Propiedad que permite predecir la protección que ejercerá la película sobre los componentes del núcleo contra la humedad.
  - 2) Propiedades de resistencia (tensión). Estas se evalúan para determinar las propiedades mecánicas de la película (resistencia a la tensión, rigidez, coeficiente de elasticidad). También se emplean para determinar los efectos de aditivos como plastificantes y pigmentos.
  - 3) Propiedades de adhesión y cohesión.- Parámetros que dependen de atracciones entre las moléculas de la película y la superficie del núcleo (94).
  - 4) Propiedades fisicoquímicas como: solubilidad en fluidos gastrointestinales, - estabilidad a la temperatura, la luz y la humedad, y compatibilidad con plastificantes y otros aditivos (7,15).
- b) Contenido del principio activo

Las grageas como forma farmacéutica requieren de un análisis farmacéutico, el cual cuente con los elementos necesarios para la cuantificación del fármaco. Para ello se recurre a compendios oficiales, trabajos de referencia en análisis, monografías especializadas y bibliografía avanzada en química analítica, que proporcionen la información suficiente para trabajar en el laboratorio de control analítico.

Por lo tanto, esta etapa es importante no solo desde el punto de vista de una fase de desarrollo para el medicamento, sino también para aspectos como son su producción, distribución y uso.

c) Biodisponibilidad en grageas

El estudio de la biodisponibilidad del fármaco en tabletas recubiertas se hace en forma similar al ya mencionado para tabletas.

Debe considerarse que el empleo de un recubrimiento dificulta aún más la liberación del fármaco, de manera que se hace necesario correlacionar los datos que se obtengan en estudios tanto "in vivo" como "in vitro" (7).

d) Estabilidad del medicamento

Este punto ya se ha mencionado en la parte correspondiente a tabletas de éste capítulo. Además las pruebas especiales para recubrimiento pelicular son ejemplos de ensayos que permiten predecir la estabilidad del medicamento (tabletas recubiertas con película).

D. Fase de producción y liberación al mercado

Una vez que se ha decidido producir la forma farmacéutica, para asegurar la ópti

ma calidad del producto se evalúan los siguientes controles analíticos y del proceso:

- 1) Antes de comenzar la producción.- Análisis farmacopeico y farmacéutico del fármaco y excipientes o aditivos.
- 2) Etapas intermedias de la producción.- Control de los parámetros mencionados en el Cap. V para procesos en bombos convencionales y bombos mecanizados, así como en lecho fluidizado.
- 3) Etapas finales de la producción (Granel).- Cuando se ha terminado el proceso de recubrimiento la operación de secado es determinante para obtener una buena apariencia física de las grageas. Estas se examinan visualmente debiendo mostrar una superficie regular, brillante y de color uniforme. La superficie debe estar libre de defectos como: ampolamiento, sudado, apariencia de cáscara de naranja, descascaramiento, opacidad, moteado, despostillado y superficie quebradiza.

Los lotes de las grageas se muestrean y analizan estrictamente y los controles incluyen:

- Uniformidad de color
- Olor y sabor
- Dimensiones
- Marcas de identificación
- Pruebas de resistencia y friabilidad
- Peso promedio
- Valoración del principio activo
- Tiempo de desintegración (cuando sea aplicable)

- 4) Etapa de producto terminado.- Básicamente son los mismos controles que se realizan para tabletas.

Refs. (1, 2, 4-11, 15, 19, 71, 74, 76, 82-84, 94, 96, 118-123).

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

La finalidad del presente trabajo, que estoy segura puede ser mejorado es:

- 1.- Iniciar la elaboración de posteriores monografías que de manera similar recopilen información actualizada sobre otras formas farmacéuticas .
- 2.- Facilitar el acceso de esta información a estudiantes, profesionistas y operarios técnicos, con la siguientes ventajas:
  - Reune criterios de varios autores que enriquecen con diferentes experiencias, los fundamentos generales de la tecnología farmacéutica de tabletas y grageas.
  - Es una monografía escrita en el lenguaje español, que a pesar de emplear terminología técnica, se presenta en forma sencilla.
- 3.- Ser una guía general, que deberá someterse a comprobación en la práctica y modificarse en función de las condiciones y necesidades particulares de cada experimentador .

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

- 1.-Helman, J. Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo VI, Cía. Ed. Continental, S.A. de C.V., México, 1982; 1687-1792 pp.
- 2.-Cooper, J. and Rees, J.E. Tableting Research and Technology. *J. Pharm. Sci.*, 61: 1511-1555 (1972).
- 3.-Almargo, B.R. From Clay Tablets to Electronic Publications: The History of Medical Books. *Ariz. Med.*, 41 (1): 31-34 (1984).
- 4.-Remington's Pharmaceutical Sciences. 16 th. ed. (E.W. Martin, ed.), Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980; 8-19, 1553-1613 pp.
- 5.-Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. 4a. ed. (M. Merino, ed.), S.S.A. México, 1974; 19, 20, 22, 23, 26, 91-93, 97, 98, 386, 428 pp.
- 6.-United States Pharmacopoeia XIX. United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1975; 648, 650, 651, 670, 671, 705, 706 pp.
- 7.-Lachman, L., et al. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 2nd. ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1976; 321-388, 439-465 pp.
- 8.-Parrot, E.L. Pharmaceutical Technology. Fundamental Pharmaceutics. Burgess Publishing Co., Minneapolis, Minn., 1971; 70-92 pp.
- 9.-Howard, C.A. Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms. Lea and Febiger, Philadelphia, 1969; 274-277, 291-325 pp.
- 10.-Lieberman, H.A. and Lachman, L. Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets, Vol. 1, Marcel Dekker, Inc. New York and Basel, 1980; 1-59, 68-97, 110-229, 259-264, 284-287, 289-292 pp.
- 11.-Sutaria, R.H. El arte y ciencia del recubrimiento de tabletas. Producción Química Farmacéutica, A.C., 1983; 1-6 pp.
- 12.-García, P.R. y Gross. Pequeño Larousse Ilustrado. 8a. tirada, Ed. Larousse, México, 1972; 972, 512 pp.
- 13.-Sadik, F. Tablets. Dispensing of Medication. 8 th. ed. (J.E. Hoover, ed), Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1976; 75-82 pp.
- 14.-Aguilar, V.F.A. Estudio para determinar el aprovechamiento real de un departamento de tabletas. Tesis, 1977; 5, 6, 9 pp.
- 15.-Lieberman, H.A. and Lachman, L. Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets, Vol. 3, Marcel Dekker, Inc. New York and Basel, 1980; 1-71, 73-117, 149-221 pp.
- 16.-Hidalgo y Mondragón, M.C. Aspectos bioquímicos de interés farmacológico. Cía. Ed. Continental, S.A. de C.V., México, 1980; 39-54 pp.
- 17.-Litter, M. Farmacología Experimental y Clínica. 5a. ed., Ed. El Ateneo Pedro García S.A., México, 1977; 81-97 pp.

- 18.-Goodman,G.A.,y col.Las bases farmacológicas de la terapéutica.6a. ed.,Ed.Médica Panamericana,México,1982;17-24,37-42 pp.
- 19.-Johnson,J.C.Tablet Manufacture.Chemical Technology Review no.30.Noyes Data Corporation,New Jersey,U.S.A.,1974;2-18,23-29,31-35,54-72,96-142 pp.
- 20.-Johnson,J.C.Sustained Release Medications.Chemical Technology Review no.177.Noyes Data Corporation,New Jersey ,U.S.A.,1980;9-34,60-70,82-95 pp.
- 21.-Siqueiros,B.A.Beneficios y limitaciones de las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación controlada.Tesis 1977;9,10,13,14,16-18 pp.
- 22.-Helman ,J.Farmacotecnia teórica y práctica.Tomo VII.Cía.Ed.Continental,S.A. de C.V.,México,1982;2017-2019,2021-2022,2137-2153,2158 pp.
- 23.-Ritschel,W.A.Drug Design.Vol.IV (E.J.Ariens,ed.),Academic Press,New York,1973; 37-73 pp.
- 24.-Doerr,D.W.,et al.Tablet coatings:Cellulosic high polymers.J.Am.Pharm.Assoc., Sci.Ed.,43:433-435(1954).
- 25.-Nixon,J.R.,and Walker,S.E. The in vitro evaluation of coacervate microcapsules J.Pharm.Pharmacol.,23:147-149 (1971).
- 26.-Wagner,J.G.,et al.Enteric coatings.IV:In vivo testing of granules and tablets coated with styrene maleic acid copolymer.J.Am.Pharm.Assoc.,Sci.Ed.,49:128-130(1960).
- 27.-Goodman,H. and Banker,G.S.Molecular-scale drug entrapment as a precise method of controlled drug release.I:Entrapment of cationic drugs by polymeric flocculation J.Pharm.Sci.,59:1131-1134(1970).
- 28.-Lazarus,J. and Lachman,L.Experiences in Development of Directly Compressible Tablets Containing Potassium Chloride.J.Pharm.Sci.,55:1121-1126(1966).
- 29.-Costello,R. and Mattocks,A.Discoloration of Tablets Containing Amines and Lactose.J.Pharm.Sci.,51:106-108 (1962).
- 30.-Duvall,R.N., et al.Comparative Evaluation of Dextrose and Spray Dried Lactose in Direct Compression Systems.J.Pharm.Sci.,54:1196-1200(1965).
- 31.-Sangekar,S.A.,et al.Effect of Moisture on Physical Characteristics of Tablets Prepared from Direct Compression Excipients.J.Pharm.Sci.,61:939-944(1972).
- 32.-Brownley,C. and Lachman,L.Browning of Spray-Processed Lactose.J.Pharm.Sci.,53: 452-454(1964).
- 33.-Shah,M.A. and Wilson,R.G.Some effects of humidity and heat on the tableting properties of Microcrystalline Cellulose formulations I.J.Pharm.Sci.,57:181-182 (1968).
- 34.-Banker,G.S.Tablets and Tablet Product Design.Sprowl's American Pharmacy.7 th.ed. Lippincott,Philalphia,1974:360-384 pp.

- 35.-Shangraw,R.,et al.A new era of tablet desintegrants.Pharm.Tech.,2(9):208-217 (1980).
- 36.-Lowenthal,W.Mechanism of action of tablet desintegrants.Pharm. Acta Helv.,48: 589-609(1973).
- 37.-Martindale.The Extra Pharmacopoeia.27 th. ed.,The Pharmaceutical Press,London, 1979;42,100,252,271,319,455,458,469,604,608,610-612,614,629,632,652,739,917,920, 922,929,1030,1044,1047,1437,1459,1714,1737,1779 pp.
- 38.-The Merck Index.9 th. ed.(M.Windholz,ed.),Merck and Co.,Inc. New Jersey,U.S.A., 1976;10,52,1028,1348,1821,1846,1853,1893,1920,2307,2414,2707,3615,4217,5069,5517, 5932,6828,7349,7644,8070,8220,8392,8818,9182,9275 pp.
- 39.-Helman,J.Farmacotecnia teórica y práctica.TomoV.Cía Ed.Continental,S.A. de C.V., México,1982;1439,1440,1468-1471 pp.
- 40.-Sha.A.C. and Mlodozienec,A.R.Mechanism of Surface Lubrication:Influence of Du- ration of Lubrication Excipient.Mixing on Processing Characteristics of Powders and Properties of Compressed Tablets.J.Pharm.Sci.,66:1377-1382(1977).
- 41.-Nyqvist,H. and Nicklasson,M.Studies on the physical properties of tablets and tablet excipients.Acta Pharm.Suec.,19:223-229(1982).
- 42.-Gross,H.M. and Endicott,C.J. Transformation to film-coating.Drug Cosmetic Ind., 86:170-173(1960).
- 43.-Porter,S.C. and Ridgway,K.The permeability of enteric coatings and dissolution rates of coated tablets.J.Pharm.Pharmacol.,34:5-8(1982).
- 44.-Banker,G.S.Film Coating Theory and Practice.J.Pharm.Sci.,55:81-89(1966).
- 45.-Okhamafe,A.O. and York,P.Analysis of the permeation and mechanical characteris- tics of some aqueous-based film coating systems.J.Pharm.Pharmacol.,35:409-415(1983).
- 46.-Stanley,P.,et al.Theoretical considerations of the influence of polymer film coatings on the mechanical strength of tablets.J.Pharm.Pharmacol.,33:557-560(1981).
- 47.-Castellan,G.W.Fisicoquímica.2a. ed.,Ed.Fondo Educativo Interamericano,S.A.,Méxi- co,1975;366,698 pp.
- 48.-Sonnessa,A.J. and Ander,P. Principios de química.Introducción a los concep- tos teóricos.Ed. Limusa,México,1978;497,498 pp.
- 49.-Porter,S.C.Efecto de los aditivos sobre las propiedades de un grageado acuo- so.Pharm.Tech.,4(3):67-75(1980).
- 50.-Banker,G.S.,et al.Dispersiones coloidales acuosas para recubrimiento de gra- geas.Pharm.Tech.,5(4):55-61(1981).
- 51.-Allen,L.V.,et al.Dissolution Rates of Hydrocortisone and Prednisone Utilizing Sugar Solid Dispersion Systems in Tablet Form.J.Pharm.Sci.,67(7):979-981(1978).
- 52.-Bogdanova,S.V.,et al.Enhanced Dissolution of Indometacin from Solid Dispersions Pharm. Ind.,43(7):679-681(1981).

- 53.-Musikabhumma,P.,et al.Evaluation of Stearic Acid and Polyethylene Glycol as Binders for Tableting Potassium Phenethicillin.Drug Development and Industrial Pharmacy,8(2):169-188(1982).
- 54.-Foust,A.S.,et al.Principles of Unit Operations.2nd. ed.,Ed.John Wiley and Sons New York,1980;325-419,456-494 pp.
- 55.-Prácticas de laboratorio de Momentum y Calor.U.N.A.M.Fac. de Química,1979;244-257,306-327 pp.
- 56.-Ceschel,G.C. Impianti per L'industria Farmaceutica.Societa Editrice Esculapio Bologna,1982;225-343 pp.
- 57.-Ganderton,D. Unit Processes in Pharmacy.Ed. William Heinemann Medical Books LTD,London,1968;70-80,89-160,190-237 pp.
- 58.-Silver,J.A. y Clarkson,R. Manufactura de Comprimidos.F.J.Stokes Machine Co., U.S.A.,1945;32-38 pp.
- 59.-Lieberman,H.A. and Lachman,L. Pharmaceutical Dosage Forms.Tablets.Volume 2., Marcel Dekker,Inc. New York and Basel,1980;153-182,239-267,269-275 pp.
- 60.-Sheikh-Salem,M. and Fell J.T.The influence of initial packing on the compression of powders.J.Pharm.Pharmacol.,33:491-494 (1981).
- 61.-Kornblum,S.S. and Hirschorn,J.O.Dissolution of the poorly water soluble drugs I:some physical parameters related to method of micronization and tablet manufacture of quinazoline compound.J.Pharm.Sci.,59:606-609(1970).
- 62.-Loung,Ch.W. and Riegelman,S.Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. J,Pharm.Sci.,60(9):1281-1301 (1971).
- 63.-Mayersohn,M. and Gibaldi,M.New Method of Solid State Dispersion for Increasing Dissolution Rates.J.Pharm.Sci.,55:1323-1324(1966).
- 64.-Simonelli,S.C.,et al.Dissolution Rates of High Energy Sulfathiazole-Povidone Coprecipitates II:Characterization of from of Drug Controlling its Dissolution Rate Via Solubility Studies.J.Pharm.Sci.,65(3):355-361 (1976).
- 65.-Kaur,R.,et al.Comparison of Polyethylene Glycol and Polyoxyethylene Stearate as Excipients for Solid Dispersion Systems of Griseofulvin and Tolbutamide I: Phase Equilibria.J.Pharm.Sci.,68(11):1317-1320 (1980).
- 66.-Kaur,R.,et al.Comparison of Polyethylene Glycol and Polyoxyethylene Stearate as Excipients for Solid Dispersion Systems of Griseofulvin and Tolbutamide II: Dissolution and Solubility Studies.J.Pharm.Sci.,69(11):1321-1326 (1980).
- 67.-Gallo,U. y Soldi,A. Lezioni Di Tecnica Farmaceutica.Societa Editoriale Farmaceutica,Milano,1970;27-39,55-61 pp.
- 68.-Cooper and Gunn's.Tutorial Pharmacy.6 th. ed.(S.J.Carter ,ed.),Ed. Pitman Medical,Northern Ireland,1972;174-233 pp.

- 69.-Doolittle,A.K. The Technology of Solvents and Plasticizers.John Wiley and Sons, Inc. New York,1979;869-876 pp.
- 70.-Heyd,A. and Kanig,J.L. Improved Self Programming Automated Tablet Coating System.J.Pharm.Sci.,59:1171-1174(1970).
- 71.-Amann,A.H.,et al. Factors affecting water vapor transmission through polymer film applied to solid surfaces.J.Pharm.Sci.,63:931-933 (1974).
- 72.-Crawford,R.R. and Esmarian,O.K. Effect of plasticizers on some physical properties of Cellulose Acetate Phtalate film.J.Pharm.Sci.,60:312-314 (1971).
- 73.-Allen,D.J.,et al.Free Films I: Apparatus and Preliminary Evaluation.J.Pharm. Sci.,61(1):106-109 (1972).
- 74.-Stern,P.W.Effects of Film Coatings on Tablet Hardness.J.Pharm.Sci.,65(9):1291-1295 (1976).
- 75.-Lachman,L and Cooper,J.A. A programmed automated film-coating.J.Pharm.Sci., 52:490-496 (1963).
- 76.-Harder,S.W.,et al.Characterization of tablet surfaces by the critical surface tension values.J.Pharm.Sci.,59:1787-1792 (1970).
- 77.-Baveja,S.K.,et al.Design and evaluation of a miniature air suspension coating apparatus.J.Pharm.Pharmacol.,35:475-476(1983).
- 78.-Seidler,W.M.K., and Rowe,E.J. Influence of certain factors on the coating of medicinal agent on core tablets.J.Pharm.Sci.,57:1007-1010(1968).
- 79.-Rowe,R.C.The cracking of film coatings on film-coated tablets a theoretical approach with practical implications.J.Pharm.Pharmacol.,33:423-426(1981).
- 80.-Thiel,W.J. and Nguyen,L.T.Fluidized bed granulation of an ordered powder mixture.J.Pharm.Pharmacol.,34:692-699 (1982).
- 81.-Davies,W.L. and Gloor,W.T. Jr. Batch Production of Pharmaceutical Granulations in a Fluidized Bed II: Effects of Various Binders and Their Concentrations on Compressed Tablets.J.Pharm.Sci.,61(4):618-622(1972).
- 82.-Swarbrick,J.Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences:Dosage Form Design and Bioavailability.Lea and Febiger,Philadelphia,1973;31-75,181-192 pp.
- 83.-Martin,A.N.,et al.Physical Pharmacy.2nd. ed.Lea and Febiger,Philadelphia,1969: 127-142 pp.
- 84.-Wagner,J.G.Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics.Drug Intelligence Publications,Hamilton,1971;64-147 pp.
- 85.-Hiestand,E.N.,et al.Physical Processes of Tableting .J.Pharm.Sci.,66:510-518 (1977).
- 86.-Ling,W.C.Tooling as a factor in tablet weight variation and control.J.Pharm. Sci.,62:2007-2011(1973).

- 87.-Brook,D.B. and Marshall,K. Crushing-Strength of Compressed Tablets.J.Pharm. Sci.,57:481-484(1968).
- 88.-Goodhart,F.W.,et al. Evaluation of tablet breaking strength testers.J.Pharm. Sci.,62:297-304(1973).
- 89.-Brochmann-Hanssen,E. and Medina,J.C. Dosage Variation in Tablets.J.Pharm.Sci., 52:630-633(1963).
- 90.-Garret,E.R.Selection, Evaluation and Control of the Assay of Pharmaceutical Products Part I.J.Pharm.Sci.,51:672-675(1962).
- 91.-Garret,E.R. and Olson,E.C. Selection,Evaluation and Control of the Assay of Pharmaceutical Products Part II.J.Pharm.Sci.,51:764-766(1962).
- 92.-Ingram,J.T. and Lowenthal,W. Mechanism of action of Starch as a tablet disintegrant II.J.Pharm.Sci., 57:187-188 (1968).
- 93.-Campagna,F.A.,et al Inactive Prednisone Tablets.U.S.P. XVI.J.Pharm.Sci.,52: 605-606 (1963).
- 94.-Nadkarni,P.D.Effect of Surface Roughness and Coating Solvent of Film Adhesion to Tablets.J.Pharm.Sci.,64:1554-1557 (1975).
- 95.-Cosatte,R.Pruebas de control de calidad en la manufactura de tabletas.Sci.Tech- niques Pharm.,10(1):7-17(1981).
- 96.-Gibaldi,M. y Perrier,D.Pharmacokinetics.Vol.15.2nd. ed.(J. Swarbrick, ed.), Marcel Dekker,Inc. New York and Basel,1982:188,401,413 pp.
- 97.-Thies,C.Microcapsules as drug delivery devices.Crit.Rev.Biomed.Eng.,8(4):335- 383 (1982).
- 98.-Umbreit,M.H. Physicochemical analysis of  $AlPO_4$  used in the production of antacids XII.Effect of granulation and tablet processing on antacid properties of aluminum phosphate gels.Acta Pol. Pharm.,39(4):231-240 (1982).
- 99.-Chopra,S.K. and Tawashi,R.Tack behavior of coating solutions II.J.Pharm.Sci., 73(4):477-481 (1984).
- 100.-Porter,S.C. and Ridway K. An evaluation of the properties of enteric coating polymers:measurement of glass transition temperature.J.Pharm.Pharmacol.,35(6): 341-344 (1983).
- 101.-Chopra,S.K. and Tawashi,R. Tack behavior of coating solutions I.J.Pharm.Sci. 71(8):907-911 (1982).
- 102.-Dechesne,J.P.,et al. Conditions for applying enteric coatings based on Eudra- git L.J.Pharm.Belg.,37(4):273-282 (1982).
- 103.-Ceschel,G.C. and Gibellini,M. Use of iron oxides in the film coating of ta- blets. Farmaco ,35(11):553-563 (1980).
- 104.-Spitael,J. and Kinget,R. Influence of solvent composition upon film-coating Pharm. Acta Helv.,55(7):157-160 (1980).

105. -Khan, K.A. and Musikabhumma, P. Effect of slugging pressure on the properties of granules and tablets prepared from potassium phenethicillin. *J. Pharm. Pharmacol.*, 33(10):627-631 (1981).
106. -Kara, M.A. Material carryover and process efficiency during tablet film coating in a side vented perforated drum (Accela-Cota). *J. Pharm. Pharmacol.*, 34(7):469-470 (1982).
107. -Rowe, R.C. The cracking of film coatings on film-coated tablets. A theoretical approach with practical implications. *J. Pharm. Pharmacol.*, 33(7) : 423-426 (1981).
108. -Prater, D.A., et al. A technique for investigating changes in the surface roughness of tablets during film coating. *J. Pharm. Pharmacol.*, 33(10):666-668 (1981).
109. -Rowe, R.C. The expansion and contraction of tablets during film coating. A possible contributory factor in the creation of stresses within the film. *J. Pharm. Pharmacol.*, 32(12):851 (1980).
110. -Nesterova, L.I., et al. Quality and stability of tetracycline tablets. *Antibiotiki*, 25(11):828-831 (1980).
111. -Zak, A.F., et al. Properties of tetracycline hydrochloride tablets and their bioavailability. *Antibiotiki*, 25(3):179-184 (1980).
112. -Gadalla, M.A. and Ismail, A.A. Comparative dissolution rate studies of commercial furosemide tablets. *Pharmazie*, 36(8):553-556 (1981).
113. -Valls, M., et al. Stability of Diazepam Tablets. *Cienc. Ind. Farm.* :30-39(1979).
114. -Shukla, A.K., et al. Effects of macromolecular additives and urea on the intestinal absorption of acetaminophen in rats. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 27(5): 1106-111 (1979).
115. -Belson, J.J., et al. Stability of digoxin tablets collected from U.S. hospitals. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 38(12):1903-1907 (1981).
116. -Marvola, M., et al. Effect of dosage form and formulation factors on the adherence of drugs to the esophagus. *J. Pharm. Sci.*, 72(9):1034-1036 (1983).
117. -Nyqvist, H. Prediction of weight variation in tablet production from shear cell measurements. *Acta Pharm. Suec.*, 19(6): 413-420 (1982).
118. -Dressman, J.B and Amidon G.L. Radiotelemetric method for evaluating enteric coatings in vivo. *J. Pharm. Sci.*, 73(7):935-938 (1984).
119. -Malamataris, S. and Pilpel, N. Tensile strength and compression of coated pharmaceutical powders: tablets. *J. Pharm. Pharmacol.*, 35(1): 1-6 (1983).
120. -Rowe, R.C. The coating of tablet surfaces by lubricants as determined by a film / tablet adhesion measurement. *Acta Pharm. Suec.*, 20(1):77-80 (1983).
121. -Rowe, R.C. and Forse, S.C. The refractive indices of polymer film formers, pigments and additives used in tablet film coating: their significance and practical

application. *J. Pharm. Pharmacol.*, 35(4):205-207 (1983).

122.-Nicklasson, M. and Brodin, A. The coating of disk surfaces by tablet lubricants determined by an intrinsic rate of dissolution method. *Acta Pharm. Suec.*, 19(2):99-108 (1982).

123.-Fung, R.M. and Parrot, E.L. Measurement of film coating adhesiveness. *J. Pharm. Sci.* 69(40): 439-441 (1980).

124.-Helman, J. *Farmacotecnia teórica y práctica*. Tomo III, Cía. Ed. Continental, S.A. de C.V., México, 1982; 694, 708, 709 pp.

125.-Haleblan J. and McCrone W. *Pharmaceutical Applications of Polymorphism*. *J. Pharm. Sci.* 58 (8) : 911-929 (1969).

126.-United States Pharmacopoeia XXI. 16th ed. United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985: 1242-1245.