

269

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



PROYECTO PARA UN MANUAL
DE GRAGEADO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C O
P R E S E N T A N

HILDA ORTIZ GALLEGOS
Y
MANUEL DAVID GARZA SILVA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

M-130

CLAS. Tesis

ADQ. 1975

FECHA

PROC. 117-130



QUINDIO

Presidente, Prof. EDUARDO ROJO Y DE REGIL
Vocal, " EHELVINA MEDRANO DE JAIMES
Secretario, " ERNESTINA BALLESTEROS RUEDA
1er. Suplente," CESAR DOMINGUEZ CAMACHO
2o. Suplente" GUILLERMINA SALAZAR VELA

ESTA TESIS SE REALIZO EN LOS
LABORATORIOS "FARMACEUTICOS VILCAM, S.A"
BAJO LA DIRECCION DE LA MAESTRA
Q. F. B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES.

(4)

A MIS PADRES.

A MIS HERMANAS Y SOBRINOS.

A MI AMIGA

SILVIA AGUILAR BLANCO.

H I L D A .

I.- INTRODUCCION

II.- GENERALIDADES

III.- IMPORTANCIA DE UN MANUAL DE GRABADO Y TERMINOLOGIA

IV.- PARTE EXPERIMENTAL

V.- CONCLUSIONES

VI.- BIBLIOGRAFIA

CAPITULO I

INTRODUCCION

RESUMEN.- "El presente trabajo aspira a ser un proyecto para el establecimiento de un **MANUAL DE GRAGEADO**; para ello, se ha comenzado por hacer una exposición exhaustiva de todas las operaciones que requiere la fabricación de una tableta blindada; ya sea por un recubrimiento con azúcar, o bién con un polímero.

Siendo nuestro fin eminentemente práctico, solo se hace una somera exposición de los controles físicos y químicos que son de incumbencia del técnico, más que del operador. En la parte fundamental del trabajo, Capítulo III, se describen detalladamente las operaciones y controles prácticos del proceso de producción de grageas. En la parte experimental, Capítulo IV, se reportan los resultados obtenidos en producciones tipo, aplicando las técnicas descritas en este proyecto de MANUAL.

HISTORIA DE LA GRAGEA MEDICAMENTOSA.

Puede considerarse como el primer medicamento compactado e impreso a las tablillas de arcilla, masticables y probablemente con propiedades antiácidas, que fabricaban los romanos, ya antes de nuestra era, por el procedimiento de "Terra Sigillata".

Con el transcurso del tiempo se fué desarrollando el concepto de una gragea medicamentosa con su principio activo debidamente protegido del ambiente, lo cuál se logró inicialmente por medio del recubrimiento con azúcar. Actualmente la gragea ha tomado diferentes formas y pro-

piedades, según la forma de administrar los medicamentos, como son: masticables, efervescentes, de varios-núcleos, sublinguales, subcutáneas, grageas gástricas, entéricas, de doble capa (para mayor protección contra la humedad), las de capa insoluble (para controlar la liberación de la droga del núcleo, por un efecto de difusión de membrana), etc.

Durante las últimas décadas se ha reparado en la gran importancia que tiene el controlar el grado de liberación de las drogas activas de la tableta, para lograr una mayor eficiencia del medicamento.

A este respecto, el recubrimiento de películas ha demostrado una mayor utilidad que el recubrimiento con azúcar, debido a la mayor cantidad de materiales que -- pueden ser usados y a poderse lograr películas con propiedades físico-químicas bien definidas. Por otro lado, debido a la tendencia actual hacia el uso de compuestos-- farmacéuticos de gran actividad fisiológica, se ha observado la tendencia correlativa de éstos compuestos a tener una gran inestabilidad química.

Con el aumento en el uso de la codificación en las formas unitarias de dosificación del producto, el recubrimiento de películas de tableta ya grabadas evita el -- relativamente lento y costoso proceso de impresión, utilizando el común recubrimiento con azúcar.

Debido a estas razones, las compañías farmacéuticas han concluido que los beneficios de éste proceso superan a sus desventajas, como serían: el relativo alto costo de las instalaciones y el gran uso de solventes orgánicos, -

con los peligros inherentes a éste último.

CAPITULO II
GENERALIDADES

CAPITULO II

GENERALIDADES

SUMARIO: 1.- ELABORACION DEL NUCLEO DE LA GRAGEA

a) Excipientes y aditivos: disgregadores, aglutinantes, adsorbentes, sapígeno, edulcorante, colorantes y aditivos para el procesado como: lubricante, antiadhesivo, etc.

b) granulación

c) troquelado.

d) defectos del núcleo y sus causas.

e) pruebas para determinar las características del núcleo.

2.- DESCRIPCION DE LOS DIVERSOS TIPOS DE RECUBRIMIENTO.

a) recubrimiento con azúcar.

* b) recubrimiento con plastificante: no-entérico, entérico, insoluble, etc.

SUPLEMENTO 1: "Medidas de seguridad para el uso de solventes orgánicos y medidas contra la contaminación ambiental"

c) Otros tipos de recubrimientos.

d) Defectos de recubrimiento y sus causas.

e) Pruebas para determinar las características del recubrimiento.

SUPLEMENTO 2: "Reporte de algunos trabajos de investigación sobre las propiedades de resistencia y disolución del recubrimiento.

1.-ELABORACION DEL NUCLEO DE LA GRAGEA

a) Excipientes y aditivos: La U.S.P. define las tabletas comprimidas como: "Comprimidos medicamentosos de forma sólida con excipientes y aditivos convenientes, preparadas por varias técnicas de moldeado o fusión; producidas en gran escala por medio de troqueladores de tabletas, con las características de eficiencia, uniformidad y homogeneidad de las partículas sólidas requeridas".

Los materiales que se añaden al principio activo están clasificados de acuerdo con su principal función en la tableta. Así, los materiales que ayudan a romper o --disgregar la tableta son llamados disgregadores o desintegrantes; una sustancia usada con este fin es la C.M.C. o el almidón, cuando las sustancias activas interfieren en ocasiones su poder de cohesión, caso en el que se usan aglutinantes.

El almidón es un importante material de relleno, que se usa como aglutinante y desintegrante, como polvo finamente pulverizado se encuentra en algunas tabletas - constituyendo de un 12 a 14 %.

La sacarosa se usa a veces on el fin de enmascarar - el sabor de las sustancias medicinales, por su poder edulcorante. pero su mayor utilidad es como aglutinante, tanto en procesos de granulación secos como húmedos; por = ser higroscópica, su proporción debe ser pequeña (su - contacto con sustancias ácidas o básicas desarrolla un - color café).

El manitol es otro de los azúcares usados, pero es reservado para circunstancias especiales por su alto - costo. También se usa el sorbitol, aunque es muy higros cópico.

La celulosa micro-cristalina conocida como Avicel es un aglutinante moderno muy útil, a veces evita el uso de lubricantes en el troquelado, pero es un material costoso.

Como aglutinantes se usan entre otros: la goma de acacia, en forma de mucílago en soluciones de 10 a 20%, o bién en seco; la gelatina, usada en soluciones calientes; otras son el ácido algínico y los alginatos de sodio y -- calcio, etc.

Los adsorbentes son sustancias capaces de encapsular - cantidades de fluidos en un estado aparentemente seco, algunos adsorbentes serían: el carbonato y el óxido de magnesio, la bentonita, el caolín, los silicatos y fosfatos de calcio y hasta el mismo almidón.

La mayoría de estas sustancias tienen propiedades correlacionadas, pudiendo ser empleadas para varios propósitos a la vez.

Otras sustancias usadas como disgregadores son: los alginatos como el ácido algínico y el alginato de sodio, el primero puede llegar a sustituir el uso del almidón, la bentonita, el veegum y enzimas. Los colorantes se añaden a la tableta por su valor estético y para su identificación de control durante la manufactura. Los aditivos para el procesado están asociados a la fluidéz de la granulación y la adhesión del material a los punzones y moldes. Los lubricantes son agentes que actúan en la superficie, L
 * previniendo la fricción y el gasto de los punzones.

Otra manifestación de lubricación pobre en esta etapa crítica, es la presencia de estrías verticales irregulares en los cantos de la tableta expulsada. Los materiales mas frecuentemente usados son los estearatos de magnesio, calcio y potasio, que en concentraciones 1 % son excelentes lubricantes, usualmente son añadidos en el paso último antes de la compresión, para asegurar su presencia en la superficie de los gránulos.-- Los aglutinantes mejoran las características de la granulación por reducción de las fricciones intraparticulares, evitando roturas en las tabletas comprimidas. - Estos materiales son los mismos que se discutieron como pegamentos o adhesivos. La función de los anti-adherentes, es la de prevenir que el material se pegue en los punzones y en la matriz. El aceite mineral sería-- un ejemplo de estas sustancias, aunque en general pueden ser usadas sustancias lubricantes o aglutinantes-- que al mismo tiempo tienen propiedades antiadherentes.

b) GRANULACION:

La granulación puede ser hecha a mano, por medio de cedazos, o bien usando el granulador oscilante; ésta máquina reduce el tamaño de las partículas y es usada primordialmente con materiales granulables. Consiste en un cilindro ranurado con movimiento de vaivén, con un cedazo colocado debajo de él. El material a granular se introduce por la parte superior y al poner en movimiento la máquina, las oscilaciones del cilindro friccionan el

material contra el cedazo. Durante esta etapa se añaden la mayoría de los excipientes y aditivos requeridos.

c) TROQUELADO (PRENSADO):

Esta operación es la llamada tableteado, para el efecto son usadas, por ejemplo: la Tableteadora de punzón único, que es la mas sencilla y de fácil mantenimiento, muchas unidades vienen equipadas con un escape para el exceso de presión y un punto que protege a la máquina de un golpeteo y actúa también como un equilibrador de la presión, ayudando a la máquina a regular la densidad de la tableta.

La tableteadora rotatoria, por rotación simple o doble, consiste en una compresión por medio del movimiento de un punzón superior y uno inferior entre rodillos de compresión. Con esta máquina se pueden reproducir varios millones de tabletas por unidad, en un solo día de trabajo. Algunas máquinas comerciales como la Stokes Ultra press (modelo 565-1), la Menesty II, con prensa de 55 - * estaciones, la Cherry Burrell (modelo 246), etc. presen tan diferentes características de gran utilidad para la obtención de buenos resultados. Es de tomarse en cuenta un buen acoplamiento entre la alimentación y la prensadora en sí (propiamente " la troqueladora").

Algunas dificultades del proceso por punzones y moldes defectuosos serán: Un insuficiente espacio entre punzón y molde puede causar laminación o exfoliación --

por atrapamiento de aire, o bien producir un atascamiento del punzón en el cañón del mismo o en los bordes del molde. Un molde deformado puede producir el mismo efecto, así como daños a la cabeza de los punzones y a las levallas de inyección, debido a las altas cargas de inyección que provoca. Por último una excesiva variación en el largo del extremo del punzón puede alterar el peso y densidad de la tableta.

Para esta operación deberán usarse los lubricantes, aglutinantes y antiadhesivos anteriormente considerados.

Actualmente la industria farmacéutica ha reconocido - por muchos años la necesidad de un programa de control de calidad complemento para implementos del tableteado, ayudado a las buenas prácticas de manufactura.

Otro equipo de procesamiento sería el despolvador de tabletas, que son colocadas debajo del conducto de las tableteadoras, usando métodos de vibración, ionización por alto voltaje, flujo de aire o bien por medio de vacío.

La formulación y manufactura de las tabletas es un proceso complicado, que envuelve muchos campos de la ciencia y la tecnología, por lo que la información presentada aquí no es mas que una somera recopilación de métodos.

d) DEFECTOS DEL NUCLEO Y SUS CAUSAS.

En la rutinaria producción de tabletas ocurren problemas de procesamiento, unas veces por defectos de formulación y otras debidas al equipo mismo, o bien por combina

ción de ambas causas.

Estos pueden ser: DESCASCARADOS, la parcial o completa separación de la parte superior e inferior de una tableta de su cuerpo principal, una causa sería la antedicha de atrapamiento de aire dentro de los punzones y moldes defectuosos o muy bastos. Exfoliación, que puede suceder inmediatamente después de la compresión o en horas y días después. La manera mas rápida de detectar el problema, es de someterlas a una prueba de friabilidad. Las causas serían además del encapsulamiento de aire, una -- gran cantidad de polvos presente, o diversos defectos de los punzones y moldes, o bien por causa físicas o químicas imputables a la formulación. ROEDURAS en la superficie de la tableta por adherencia de pequeñas cantidades del material en la cara del punzón, especialmente en el caso de impresión de monogramas por imperfecciones del -- grabado del molde, una solución sería diseñar los monogra -- mas de mayor tamaño, o bien recubrir la superficie con -- cromo; esto último puede ayudar a evitar otro defecto que sería el de adhesión de la granulación al molde.

Cuando esto ocurre, los punzones inferiores dejan de mo -- verse libremente, con la consecuente tirantés en los ejes de las poleas. Agregando sílice coloidal a la fórmula, se impide la adherencia de materia a la cara de los punzones; algunas veces un adhesivo adicional corrige el defecto. La

La aparición de áreas claras y oscuras en la superficie, es debida a que el medicamento sea de diferente color que los excipientes de la tableta, esto se soluciona empleando un colorante que enmascare la diferencia; otra causa sería la emigración del colorante durante el secado ésto se corrige con un cambio de solvente y, o reducción de la temperatura de secado. La variación de peso de la tableta puede deberse a una defectuosa granulación; ya sea por: la presencia de diferentes tipos de granos que impiden la distribución homogénea del material en la matriz, la fluidez pobre del material, la excesiva velocidad de la tableteadora, o bien cuando los punzones inferiores son de largo desigual; sólomente un buen programa de control de punzones y moldes puede garantizar la uniformidad de los troquelados.

La variación de la dureza tiene generalmente la misma causa que la variación de peso, ya que ésta depende del peso del material y del espacio entre los dos punzones en el momento de la compresión. La dureza tiene tendencia a aumentar en el almacenaje normal, por lo que si la tableta es inicialmente demasiado dura, podrá en algunas ocasiones no desintegrarse en el organismo en el tiempo requerido. Por último está la doble-impresión debida a los punzones libres durante el proceso de impresión de monogramas, que produce una reimpresión por el punzón antes de que se eleve la leva de

inyección; un dispositivo de antitorsión lo evita.

e) PRUEBAS PARA DETERMINAR LAS CARACTERISTICAS DEL NUCLEO

Los programas en la tecnología tableteadora no tendrían sentido sin especificaciones y pruebas apropiadas que garantizan la calidad en los diferentes lotes manufacturados.

La dureza determina el grado de desmenuzamiento de la tableta, que debe ser lo suficientemente bajo para que la tableta resista los golpes de manejo, empaque y embarque. Probadores mecánicos de dureza son: el Strong-Cobb, * Stokes-Monsanto, Erweka etc.

El descascarado, exfoliación y rompimiento de tabletas son probados por medio del Fibrilador Roche, todos ellos relacionados también con el grado de friabilidad de la tableta.

Una tableta delgada presenta generalmente mayor tendencia al descascarado o exfoliación, lo que indica que la tensión interna en éste caso se reduce. Por otro lado cuando las tabletas pierden humedad durante el envejecimiento, puede aumentar la friabilidad.

Las pruebas de desintegración de la tableta son descritas en diferentes farmacopéas los tiempos de desintegración aceptados van de 5 a 30 minutos, éstas varían según sus principios activos y a sus acciones farmacológicas. La principal función de éstas, es la de asegurar la uniformidad del producto. La U.S.P. XVII define la completa desintegración como: "momento en el cuál ningún residuo de la tableta, excepto fragmentos del recubrimiento

permanezca en el cedazo en forma de núcleo firme" además describe el aparato de prueba y define sus procedimientos.

✓ El grado de disolución juega un importante papel en el mecanismo de resorción (absorción fisiológica de la droga), así se ve que drogas pobremente solubles son bien asimiladas, ya que el cuerpo actúa como una bomba fisiológica de gran efectividad, por lo que sólo son particularmente estudiadas en su disolución las drogas que tengan una solubilidad menor al 1% para estas pruebas son usadas soluciones de ácido clorhídrico, agua destilada y soluciones de fosfatos estabilizadores del pH a 7.3.

✓ La tolerancia de variación de peso está debidamente determinada en las farmacopéas entre límites de 5 a 10% según el peso de la tableta, esto es importante para asegurar la unidad de dosis de un medicamento.

✓ La uniformidad de contenido se prueba con el método de la U.S.P.XVII para límites promedio de tolerancia debidamente especificados.

Por último, para medir las dimensiones exactas de la tableta se usan calibradores micrométricos, estas dimensiones son importantes para asegurar que la tableta no sea muy quebradiza y para llenar los requerimientos de empaquetado y de estética deseados.

2.-DESCRIPCION DE LOS DIVERSOS TIPOS DE RECUBRIMIENTO

✓ a) RECUBRIMIENTO CON AZUCAR:

Este tipo de recubrimientos es el usado tradicionalmente, y presenta como principal inconveniente el consti

tuir una operación húmeda, lo que puede afectar a los componentes del núcleo; además, las propiedades físico-químicas del mismo no se pueden determinar con mucha exactitud; grado de disolución, espesor estandarizado de la capa recubridora, Etc.

Para la operación de recubrimiento se usan los bombos, que son máquinas con un cuenco o recipiente rotatorio, dentro del cuál se coloca la cama de núcleo de tabletas a recubrir. La parte interior del cuenco va provista de deflectores con el fin de ayudar a un adecuado movimiento de las grageas o núcleos durante la rotación. Va provisto además de una alimentación de aire, con su tiro de salida correspondiente; cuya finalidad es ayudar en las operaciones de secado.

Las principales operaciones que se realizan son:

* RECUBRIMIENTO IMPERMEABLE con goma laca, secando con talco.

SUB-CUBIERTA con jarabe y adhesivo (gelatina).

RELLENO O ALISADO, con jarabe de relleno (jarabe con carbonato de magnesio ligero o talco veneciano en suspensión).

COLORACION O PIGMENTACION, con suspensiones de pigmentos o lacas, o bien soluciones de colorantes solubles en el jarabe.

SELLADO, con gelatina o glicerina (para eliminar el polvo generado)

PULIDO O ABRILLANTADO, con una película de cera carnauba

(produciéndose el brillo por fricción de las tabletas al rodar en el bombo)

b) RECUBRIMIENTO CON PLASTIFICANTE:

Este es el preferido actualmente, ya que pueden ser usados una mayor cantidad de materiales de recubrimiento y posibilita la obtención de películas con sus propiedades físico-químicas y de disponibilidad fisiológica bien definidas. Según el plastificante usado puede ser:

NO ENTERICAS: caso en el que se usan plastificantes-solubles en el estómago, asegurando un mínimo efecto de recubrimiento. Algunos de estos plastificantes son: la metil celulosa, la hidroxipropil celulosa, la dihidroxipropil-metil celulosa, la hidroxietil celulosa, el alcohol polivinílico y la polivinil pirrolidona, y ciertos-derivados acrílicos y polietilen glicoles de alto peso molecular.

ENTERICAS: solubles solo en el tracto intestinal, -- las películas producidas por este método solo son solubles a un pH alto, lo que asegura la protección del núcleo contra los ácidos estomacales. El material mas usado para este fin es el acetofalato de celulosa... que se disuelve primordialmente en el intestino grueso, o bien el hidroxipropilmetil-celulosaftalato, que por su menor pH permite ser usado para sustancias que tengan que ser absorbidas en el intestino delgado.

INSOLUBLES: estos son la etilcelulosa, acetato de polivinilo y varios acrilatos, que producen recubrimien-

tos insolubles usados para controlar la liberación de la droga del núcleo, generalmente por un efecto de difusión de membrana.

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

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

También pueden usarse pigmentos coloreados y opacantes como el bióxido de titanio para mejorar la aparencia, los que también pueden influenciar al compartimiento del principio; se ha comprobado que en general este tipo de recubrimientos tienen un comportamiento del núcleo.

El uso de otros aditivos puede ser requerido, dependiendo de la naturaleza del sustrato, para esparcir más fácilmente la película o para mejorar la adhesión de la misma.

* Uno de los mayores riesgos y desventajas de estos procesos en el empleo de solventes orgánicos; se han desarrollado tres alternativas principales al recubrimiento con solventes: 1) Por dispersión en agua de los plastifi-

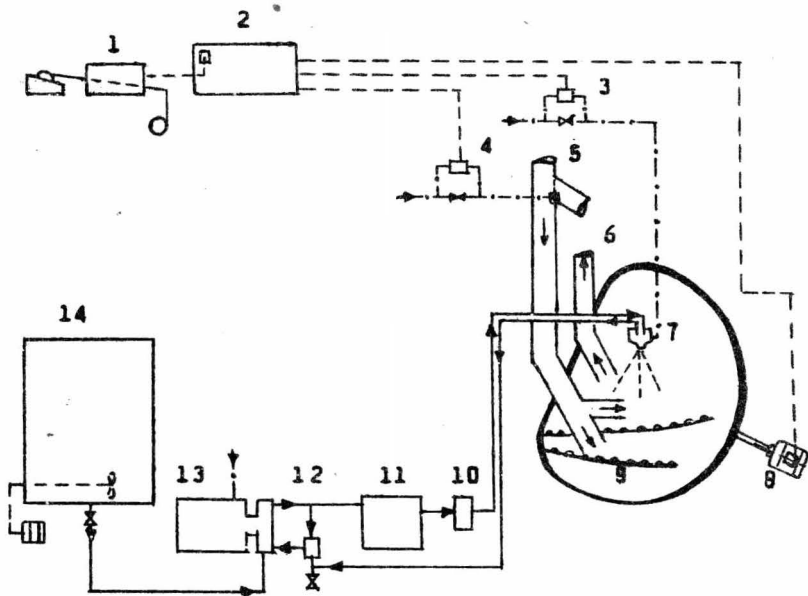
canté y aditivos; 2) Con un material termoplástico (polilitilén-glicol 4000 con sellador y otros aditivos), aplicado por un sistema de rociado con chaquetas de vapor. La otra técnica es la muy usada en pintura y en las industrias de recubrimiento protectores, es la de recubrimiento con polvos; en este caso los plastificantes son aplicados en forma de un polvo seco, frecuentemente por rociado electrostático, y por último fundido por medio de calor.

EL EQUIPO usado para este tipo de recubrimiento es semejante al del recubrimiento con azúcar; aunque en este caso, una buena alimentación de aire al recipiente del bombo es indispensable para la buena evaporación de los solventes; dependiendo de la técnica de recubrimiento usada, debe poder mantenerse estrictamente regulada; así como un énfasis especial en los equipos de dispersión y atomizado y en la mecanización de los recipientes es fundamental, lo que permite un gran control durante todo el proceso.

LOS SISTEMAS DE ROCIADO pueden ser: neumático, con el que se producen diferentes tipos de rociado por medio de boquillas que introducen chorros de aire dentro de una corriente líquida; la turbulencia creada, ya sea dentro de la boquilla o en el espacio que rodea su punta, produce el rociado deseado, éstas boquillas operan a presiones de 10 a 100 libras por pulgada cuadrada; el hidráulico fuerza líquidos a través de boquillas especialmente di-

señadas a muy altas presiones-rango de 250 a 3000 libras por pulgada cuadrada; como en éste caso la solución rociadora no entra en contacto con el aire, se minimiza el procesado del material recubridor; produciendo además patrones de rociado más fáciles de controlar, por no estar alterados por chorros de aire; otra ventaja más, sería, la de una distribución más uniforme del material, por ser las gotas de solución más pequeñas y uniformes.

DIAGRAMA ESQUEMATICO DE UN BOMBO MECANIZADO, CON ATOMIZADO



- | | | | |
|----|------------------------------|----|-------------------------|
| 1 | Cinta transm. del programa | 8 | Motor del cuenco |
| 2 | Programador | 9 | Cuenco de recubrimiento |
| 3 | Válv. de aire solenoide | 10 | Filtro de alta presión |
| 4 | " " " " | 11 | Calentador |
| 5 | Entrada de aire caliente | 12 | Válvula de circulación |
| 6 | Drenaje de aire | 13 | Bomba de vacío |
| 7 | Pistola rociadora | 14 | Tanque mezclador |
| 15 | Solución recubridora | | |
| 16 | ----- Instalación eléctrica. | | |
| 17 | -.-.-.-.- Aire comprimido | | |

Otros tipos de recubrimiento de película, además del bombo, son utilizados:

EL RECUBRIDOR POR SUSPENSIÓN AL AIRE, en el que las tabletas se colocan en una cámara a través de la cual se hace pasar una corriente de aire caliente por medio de un soplador, aire que pone la cama de tabletas en movimiento, con lo que se establece un flujo constante de tabletas ya recubiertas y las que aún no lo han sido; la solución recubridora se aplica también por medio de boquillas atomizadoras; en este caso la diferencia de temperatura entre la entrada y salida del aire refleja el grado de evaporación del solvente, tal dato es empleado como un excelente indicador para un buen control de la operación de recubrimientos.

Las raspaduras en la superficie y el rompimiento de tabletas son los mayores problemas asociados a este procedimiento.

RECUBRIMIENTO POR INMERSION. En éste los núcleos a recubrir son colocados en canastos que se sumergen en los recipientes con la solución recubridora, colocándose después las tabletas húmedas en bombos donde se hacen girar para el secado. Se han desarrollado equipos de inmersión más sofisticados, en los que se emplean tubos de succión para la transferencia de las tabletas individualmente dentro del baño de solución-recubridora; los delgados tubos mantienen las tabletas separadas durante el secado y listas para emprender nuevo ciclo de recubrimiento. Sus defectos serían el de poder originarse

muchas dificultades durante el proceso y el de una cierta falta de uniformidad en la película.

SUPLEMENTO 1:

MEDIDAS DE SEGURIDAD PARA EL USO DE SOLVENTES ORGANICOS Y MEDIDAS DE PROTECCION AMBIENTAL.

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

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

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

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

El aire acondicionado deberá mantener un nivel de humedad ambiente adecuado y una eficiente ventilación combinada con una presión ligeramente negativa, pudiendo con esto ayudar a prevenir el escape de los vapores de solvente a las áreas adyacentes. Las concentraciones tóxicas o explosivas en la cámara misma de recubrimientos pueden ser evitadas, asegurándose que el tiro de aire exceda al aire introducido, el aprovisionamiento del mismo deberá ser suficiente para mantener la concentración de vapores de solvente en un valor menor al límite mínimo explosivo, dependiendo del tipo de solvente empleado y de la velocidad de rociado. Por último, un equipo de recubrimiento completo, tal como los sistemas de cama fluída, simplifica grandemente el manipuleo de solventes.

La contaminación atmosférica es otro de los problemas asociados al uso de solventes orgánicos, el cual hasta hace poco era completamente olvidado por las compañías farmacéuticas; actualmente es muy importante el uso de trampas para los vapores de solvente y los polvos contenidos en el aire de salida. Actualmente el costo de un equipo de control de la contaminación, deberá ser siempre tenido en cuenta, como el de cualquier otro equipo auxiliar importante.

c) OTROS TIPOS DE RECUBRIMIENTOS:

La evolución de máquinas mas sofisticadas para el troquelado de tabletas, ha permitido el desarrollo de nuevos-

procesos de recubrimiento que no utilizan ninguna solución recubridora; es el llamado RECUBRIMIENTO POR COMPRESION, sus ventajas serían: ausencia de agua y solventes; material recubridor rápidamente soluble, asegurando así una buena disponibilidad fisiológica; la tableta puede ser grabada directamente con una marca de fábrica, la superficie y volumen de la tableta resultante es muy uniforme; puede ser lograda la separación de los ingredientes activos incompatibles; y por último, el recubrimiento puede ser una capa entérica u otra sustancia de liberación retardada. sus desventajas serían la relativamente grande inversión inicial y la complejidad mecánica de la operación. Este procedimiento, semeja más al recubrimiento en capas que al recubrimiento con azúcar.

Otros procedimientos considerados relativamente nuevos en la industria farmacéutica serían: EL RECUBRIMIENTO ELECTROSTÁTICO, empleado para aplicar películas a materiales conductivos, impartiendoles una carga iónica al sustrato y otra al material recubridor; éste asegura una fina capa en la superficie; otro sería el de RECUBRIMIENTO POR LAMINADO, éste provee una segunda capa activa de medicamento a la tableta, en casos como: una tableta de acción doble, una tableta entérica, o bien tabletas para ser tragadas, pero que primero se administran sublingualmente.

d) DEFECTOS DEL RECUBRIMIENTO Y SUS CAUSAS:

Estos defectos ocurren por una inadecuada formulación de la solución recubridora, errores en su aplicación o - también por un procesado impropio de los productos de recubrimiento, los mas comunes son los siguientes: EL AMPOLLA ✓
MIENTO causado por condiciones inapropiadas de curado, cuando un secado demasiado rápido forza el solvente a la superficie demasiado rápidamente para poder ser absorbi-- dos por la película, formándose ampollas en la superficie, que indicandican la reducción de la adhesión entre la pel-- ícula y el sustrato; la reducción de la temperatura pa-- ra asegurar un secado mas prolongado, es uno de los reme-- dios mas usuales. El arrugado, la aparición de arrugas en la superficie, indica un secado impropio o bien una ten-- ^{no} ←
 dencia desfavorable del plastificante, la cuál se exage-- ra cuando la película es demasiado gruesa. El sudado, pre--
 L
 sencia de una capa grasosa de gotitas de líquido sobre la superficie, señal de incompatibilidad entre los ingredien-- tes, los alisadores (surfactantes) y plastificantes son-- frecuentemente exudados a la superficie, debido a fuer-- zas de cohesión del polímero demasiado grandes, o bien - por temperaturas de secado exagerado. La apariciencia de --
 L
cáscara de naranja, también por un rápido secado, o bien por una inapropiada distribución de la solución después de cada aplicación de solución recubridora, aparecerán en la superficie del blindaje unas irregularidades seme-- jantes a las de una cáscara de naranja, lo que indica que

la solución no ha tenido oportunidad de esparcirse bien y formar una capa regular; este problema se elimina al grado de evaporación del solvente, o bien aplicando capas adicionales de solución recubridora cuando las capas anteriores ya están completamente secas. La aparición de hojuelas, exfoliación, puede ser debido a un retraso de la adhesión por causas físicas o químicas, entre la superficie del núcleo y el material recubridor, un secado muy rápido entre las subsecuentes aplicaciones de recubridor, también origina éste defecto; en determinados casos la exfoliación puede estar relacionada directamente con la concentración de sólidos en la película, obviamente su reducción lo elimina. La mejor forma de evitar este problema es la de tratar de producir una capa continua, mas bien que capas individuales, para lograrlo deberá aplicarse suficiente cantidad de material recubridor cada vez, con el fin de disolver una pequeña porción de la capa precedente y lograr así la fusión de una capa con la otra. La eflorescencia, la aparición de eflorescencia u opacidades en la superficie, indica un procesado bajo condiciones excesivas de humedad, originándose disoluciones parciales de la película y el colorante, así como también por emigración de algún plastificante hacia la superficie. EL MANCHADO, también por emigración de plastificante, los colorantes, etc; esto puede ocurrir cuando el solvente transporta materiales solubles a la -

superficie durante el proceso de secado, el problema se soluciona con un secado mas lento y con ayuda de aire a condicionado, y por una buena selección de los materiales de la solución recubridora.

e) PRUEBAS PARA DETERMINAR LAS CARACTERISTICAS DEL RECUBRIMIENTO:

Se hacen programas preliminares de evaluación de cada uno de los componentes de la solución recubridora, -- para establecer las características finales de la película. Estos estudios previos de la película antes de -- ser aplicados, constituye una valiosa herramienta de investigación en las etapas tempranas de formulación; a -- pesar de no tener un valor definitivo para evaluar comportamiento de la película sobre el sustrato mismo, ya -- que pueden presentarse marcados cambios en las propiedades de la película después de haber sido aplicada; -- por lo que deben ser complementados con estudios sobre el producto ya aplicado.

Los programas de control comienzan generalmente por -- la determinación de un sistema conveniente de solvente -- para el plastificante; la intención en la mayoría de los casos, es el obtener altas concentraciones de plastificante con grados de viscosidad bajos, de manera que; el tiempo de recubrimiento se reduzca sin sacrificio del es peso de la película y que la atomización se logre fácil mente, con lo que se logra una buena difusión del mate--

rial recubridor, lo que permite el logro de un elegante resultado final.

Los rangos de evaporación del sistema plastificante-solvente, ayudan a determinar la cantidad correcta de -- solución recubridora a aplicar en cada proceso particular.

En las películas libres secas, se estudian las características físico-químicas siguientes:

Solubilidad en los jugos intestinales.

Capacidad de la adsorción de la humedad.

Capacidad de transmisión de vapor de agua o gas.

Estabilidad a la temperatura, luz y humedad.

Compatibilidad entre plastificante y aditivos.

Comportamiento de la película sometida al esfuerzo.

Sus propiedades de adherencia y cohesión (la cohesión depende del grado de atracción entre moléculas semejantes, como polímero-polímero, fuerzas que influyen en que la película se produzca en forma laminada o continua; la adhesión se refiere a la atracción entre moléculas desemejantes, como polímero-superficie del núcleo, lo que determina cuan bien se adheriera el blindaje a la tableta. Las propiedades de cohesión de la película se clasifican en términos de: Flexibilidad, grado en que la película se conforma a las sinuosidades de la superficie del núcleo sin romperse. Resistencia a la tensión, máxima carga por unidad de área que la película puede soportar. y -

dureza, capacidad de la película para resistir penetraciones e indentaciones (generalmente la máxima dureza se presenta cuando la evaporación es mas completa).

Los aditivos tienen profunda influencia sobre las propiedades de la película, se ha dado gran atención a los plastificantes y su relación con la transmisión de vapor de agua de la película.

Aditivos opacantes, colorantes y otros sólidos que tienden a interrumpir la continuidad de la película, tienen también gran influencia en la permeabilidad; algunos aditivos tienden a modificar la solubilidad de la película por razones físicas o químicas.

Por último también se desarrollan controles para la película final con todos los aditivos presentes, de la misma manera como se ha hecho con la película libre sin aditivos.

Los controles para el estudio de las propiedades finales del blindaje ya aplicado son:

- * RESISTENCIA AL FROTE, para establecer los límites de resistencia del blindaje al descascarado o rompimiento de la capa bajo condiciones rudas de manipulación (se usan procedimientos similares a los empleados para determinar la capacidad de friabilidad en el núcleo de la tableta).
- * La Permeabilidad y las características de absorción, pueden obtenerse por exposición directa de la tableta recubierta a condiciones exageradas de humedad. También se

hacen estudios de compatibilidad y estabilidad de los ingredientes del núcleo sobre la película, o de los de ésta sobre los del núcleo. Esta parte del programa de control es muy importante ya que establece el comportamiento del producto recubierto, en su forma ya comercial.

Uno de los estudios mas importantes es el de la Disponibilidad fisiológica, ya que el blindaje de una tableta puede tener un profundo efecto en la manera en que la droga es utilizada por el cuerpo; así la tableta recubierta deberá ser bien estudiada, para asegurar que la droga es té a disposición para su asimilación en el adecuado tiempo y lugar.

Todas las formulaciones para tabletas recubierta y para las modificaciones en el recubrimiento, deberán ser probadas en su disponibilidad fisiológica, ya sea en la etapa inicial, durante el escalamiento de la producción, o bien durante la rutina de la misma.

Las pruebas principales de disponibilidad fisiológica, son:

Estudios de detección de la droga en la orina, con riboflavina.

Acido paramino-benzoico u otro componente similar.

Estudios con radio-isótopos (determinación de los niveles en la sangre de los componentes activos, tales como antibióticos).

La efectividad terapéutica es obviamente quien determina la calidad del recubrimiento; nunca debe asumirse que alguna gragea recubierta esté libre de problemas re-

lacionados con la disponibilidad fisiológica.

Las pruebas de desintegración *in vitro*, no pueden ser usadas como sustituto de las pruebas *in vivo*, ya que muchas contradicciones han sido notadas en los esfuerzos por correlacionar los datos.

El recubrimiento con azúcar, ha demostrado en ocasiones no ser fisiológicamente disponible, debido al sellado contra la humedad, como el Shellac, empleado en el proceso. El recubrimiento en capas puede también no serlo, si los polímeros usados son demasiado insolubles, gomas muy lentamente solubles al agua, así como otros auxiliares inapropiados de recubrimiento. En los recubrimientos entéricos, aparecen mas frecuentemente estos problemas, pero a veces es deseable el sacrificio de parte de la disponibilidad con el fin de obtener objetivos específicos, tales como: protección de la droga contra la acidéz del estómago o bien para proteger a éste de una droga particularmente activa. Parece ser que cambios insignificantes en la cantidad de excipientes de la tableta, así como la viscosidad y porcentaje del lubricante, tienen un gran efecto sobre la disponibilidad *in vivo*.

Por todo lo anterior se muestra cuan deseable es el probar cualquier cambio de la formulación con pruebas de disponibilidad *in vivo*, antes de adoptarlo.

SUPLEMENTO 2: Reporte de algunos trabajos de investigación sobre las propiedades de resistencia y disolución del recubrimiento de una gragea.

En un trabajo hecho por CHAUMEIL, un investigador francés, se hicieron pruebas con el acetofalato de celulosa, que es el plastificante mas usado, sobre un núcleo de tableta-tipo de sulfato de Bario.

La finalidad del estudio fué la de determinar la relación entre el espesor de la película y la resistencia del recubrimiento en ensayos in vitro. El ensayo consistió en recubrir núcleos de sulfato de bario con cantidades crecientes de acetofalato de celulosa. La homogeneidad de las películas resultantes se evaluó por medio de un estudio estadístico de los espesores; su resistencia fué medida por el método de ensayo de comprimido entérico de la U.S.P. XVII. Los resultados obtenidos -- muestran que hay una relación lineal entre los tiempos de resistencia del recubrimiento, a pH constante, y las cantidades de acetofalato de celulosa depositado en la tableta.

Este estudio es muy interesante como muestra de las diferentes pruebas a las que puede ser sometida una película aislada, como serían: resistencia a los cambios pH, resistencia a la concentración de electrolitos, permeabilidad al vapor de agua (sea de películas monomoleculares, como de películas de diversos espesores), resistencia a la presión e influencia de los plastificantes sobre las películas resultantes; casos todos para los que da información bibliográfica.

En el mismo estudio se informa que todas estas propiedades han sido siempre medidas sobre películas libres, - planas y de gran superficie; ya que es muy difícil, sino imposible, el hacerlo directamente sobre películas que sirvan realmente de recubrimiento, considerándose que los resultados son aplicables a los recubrimientos reales.

En el mismo se hacen también referencias bibliográficas de los estudios in vivo de los recubrimientos, los cuáles son menos numerosos. Por medio de estos estudios in vivo, - por observación radiográfica de la tableta conteniendo un producto radio-opaco, o siguiendo la tableta en el tracto-gastro intestinal con un trazador radiactivo, es como se ha llegado a determinar la superioridad del acetofalato de - celulosa como plastificante de recubrimiento.

También se muestra la manera de aplicar un método estadístico para valuar la homogeneidad de un recubrimiento, así como para determinar los tiempos de disolución del mismo, - en ensayo in vitro.

Las conclusiones generales de este trabajo no dicen: que existe una relación lineal, a pH constante, entre los tiempos de disolución de las tabletas recubiertas con acetofalato de celulosa y la cantidad de acetofalato depositado, - es decir el espesor de la película.

En consecuencia parece posible fijar para éste tipo de - recubrimiento: el pH de la disolución, y también, con una a aproximación aceptable, el tiempo de resistencia de la película; así teniendo en cuenta las variaciones de pH del con

tenido del tubo digestivo, sería entonces posible la determinación del lugar de liberación del principio activo de una tableta recubierta con acetofталato de celulosa, en el tracto gastro-intestinal.

Otro estudio interesante sobre los factores que afectan la disolución de grageas con capa entérica, es el estudio de Delporte.

En éste se determina la influencia de la composición de las soluciones de ensayo jugos gástricos e intestinales simulados sobre el tiempo de desintegración de tabletas recubiertas con acetofталato de celulosa.

Aquí se estudian los diversos factores que intervienen en los ensayos in vitro de grageas entéricas, como son: La duración del pre-tratamiento en medio ácido (acción simulada del estómago).

Efectos de la Pepsina, el pH y la fuerza iónica de una solución intestinal artificial.

Efectos de la presencia de Pancreatina o sales biliares en el medio.

Los resultados muestran que la disolución de un polímero enterosoluble del tipo de los polielectrolitos (acetofталato de celulosa), está influenciada principalmente por el pH y la forma iónica de las soluciones intestinales artificiales; y que los otros factores como: la presencia de enzimas o sales biliares tienen una influencia muy secundaria y además dificultan mucho la evaluación directa de la liberación del principio activo en los líquidos artifi

ciales.

Constituye el trabajo un buen sumario de métodos para determinar las características de los núcleos de tabletas, uniformidad de peso, dureza, friabilidad, grado de desintegración en HCl (acción del estómago). La formulación de un núcleo tipo de prueba y la composición de un recubrimiento tipo, con su método de recubrimiento adecuado.

Composición de líquidos gástricos artificiales e intestinales, con los procedimientos idóneos para pruebas de Laboratorio de grageas recubiertas.

Otras observaciones importantes de este ensayo son: que no se observa tener ninguna influencia la duración del pretratamiento en el medio HCl sobre los tiempos de desintegración de la tableta o sea que la protección del núcleo en el estómago se completa para este tipo de recubrimientos con acetoftalato; que las principales modificaciones de estructura (su disgregación y su disolución) del acetoftalato se producen a un pH cercano a 6, o sea que se asegura de su disponibilidad fisiológica entre el duodeno y yeyuno cuyos valores de pH generalmente admitido son: duodeno 5.4-6.6 y yeyuno 6.2-7.3.

CAPITULO III

IMPORTANCIA DE UN MANUAL
DE GRAGEADO
Y TERMINOLOGIA.

CAPITULO III

IMPORTANCIA DE UN MANUAL DE GRAGEADO Y TERMINOLOGIA.

SUMARIO: 1) Importancia de un "Manual de Grageado"

2) Operaciones de un proceso de producción típico de grageas blindadas: con azúcar y con un plastificante.

3) MANUAL DE GRAGEADO (Recubrimiento)

4) Terminología.

1) IMPORTANCIA DE UN "MANUAL DE GRAGEADO";

Todos los laboratorios medianos y pequeños, que no tienen posibilidades económicas para instalar un equipo de grageado automatizado, dependen de la habilidad de un maestro grageador para lograr buenos resultados; éstos, por regla general, son escasos. Así, con este proyecto de Manual se trata de describir exhaustivamente todas las operaciones y controles prácticos involucrados en el proceso; con el fin de que el químico o el aprendiz de grageador, que no tengan ninguna noción de la mecánica de una operación de blindaje, logre resultados adecuados.

2) OPERACIONES DE UN PROCESO DE PRODUCCION TIPICO DE GRAGEAS BLINDADAS; CON AZUCAR Y CON UN PLASTIFICANTE.

Por lo que respecta al equipo empleado, ver la parte correspondiente en el capítulo de Generalidades.

Las operaciones involucradas son:

a) RECUBRIMIENTO IMPERMEABLE: (Blindaje con azúcar)

Este recubrimiento se hace normalmente con goma laca, con el fin de proteger el núcleo de la tableta de la humedad presente en la siguiente operación. El secado, con el bombo siempre girando, se imparte con adiciones de talco u otro secante.

b) SUB-CUBIERTA:

Esta es una delgada capa que se le imparte a la gragea, con el único fin de eliminar las aristas o cantos que pudieran tener. Estos filos se recubren poco a poco, hasta lograr la regularidad de la superficie de la gragea; obtención de una superficie tersa y completamente blanca, que servirá de pantalla para los subsecuentes pasos de coloración.

Esto se logra con un jarabe simple con polvos aditivos como secantes o blanqueadores; se utiliza también un poco de adhesivo, con la meta de lograr que cada capa se pegue entre sí. El adhesivo mas común es la gretina de 275 "blooms" (grado de gelificación) y goma acacia. Mas adelante se darán las cantidades. La operación puede ser acelerada o frenada según las cantidades de polvo utilizadas.

c) RELLENO:

Para esta operación se prepara un jarabe de relleno, cuya aplicación da una superficie más redondeada y tersa a la gragea. Este es un jarabe con carbonato de Mag-

nesio o talco simple en suspensión. Con estos aditivos se evitan los deslizamientos irregulares de la capa, - que se producirán con el jarabe simple.

d) ALISADO:

Con esta operación se logra un máximo de tersura y - redondés, obteniéndose con la regularidad y aspecto de un cristal esmerilado. Para tal fin se usa un jarabe aditado con humectantes y conservadores.

e) COLORACION O PIGMENTACION:

En este paso se usan suspensiones de pigmentos o lacas, o bien soluciones de colorantes solubles en un jarabe de alisado. También se pueden usar los pigmentos o lacas esparcidas directamente sobre las grageas humedecidas con jarabe, por una operación de espolvoreado.

f) SELLADO:

El polvo blanco proveniente del azúcar de las operaciones previas, interfiere sobre el siguiente proceso de pulido o abrillantado; por é ello, después de la última aplicación de colorante, se efectúa una operación de sellado, de la siguiente manera: Se cubre la boca del bombo con un lienzo de papel o de plástico; se añaden pequeñas cantidades de gelatina y glicerina a las tres últimas aplicaciones de jarabe durante la pigmentación. Esta operación dura aproximadamente 30 minutos, por medio de arranque sucesivo del bombo, dejando dar solamente una vuelta cada vez. Después de esta operación se es-

parten las grageas sobre charolas y se aerean durante toda una noche.

g) PULIDO O ABRILLANTADO:

Esta operación consiste en la aplicación de una película de cera sobre la superficie ya tersa, lisa y redondeada de las grageas. La aplicación de la cera podrá ser directamente sobre las grageas; ya sea disuelta o en suspensión en un solvente o bien dispersada en un polvo; con la subsiguiente rotación del bombo, se produce el brillo por la fricción de las tabletas entre sí y contra sus paredes. El brillo dependerá directamente del buen alisado previo.

3) MANUAL DE GRAGEADO (Recubrimiento)

1a. OPERACION: IMPERMEABILIZADO

(sellado)

Recubrimiento con goma laca.

LOTE MAESTRO DE 200 000 TABLETAS DE 250 mg. c/u

a) Colocar las tabletas dentro de un bombo perfectamente limpio, y provisto con deflectores de hule pegados con cinta adhesiva. La introducción de las tabletas deberá ser muy cuidadosa para no maltratarlas.

b) Pesar 100 tabletas o núcleos para tener registrado el peso promedio; tomar y registrar la temperatura del compartimiento de grageado y ajustarla a 25°C. Tener en cuenta también el grado de desmenuzamiento o friabilidad de las tabletas.

c) Revisar si la dureza es suficiente, afianzándolas entre los dedos o dejándolas caer sobre una superficie du

ra a una altura de 2 metros (demasiada friabilidad y la-
consiguiente baja dureza pueden impedir la operación de-
recubrimiento). Observar si la tableta es porosa, en cuy
yo caso no brillará. Si las tabletas tuvieran un exceso-
de polvo, indicaría que hay muchas tabletas rotas, de-
biendo ser eliminadas.

d) Preparar la solución de goma laca plastificada, en
cantidad suficiente para este lote; aunque el gasto pro-
medio sería de 2.5 Lt., se prevé cualquier emergencia -
fabricando unos 10 lt.

Fórmula de la laca plastificada:

Goma laca blanca desgrasada..... 2.500 kg.

Polietilén glicol..... 0.500 Kg.

Mono-oleato de glicerilo..... 0.250 kg.

Alcohol 96°.....C.B.P. 10 litros.

Nota: Nunca se debe calentar la goma laca, esta se di-
suelve por separada en el alcohol, mientras que el polie-
tilén glicol y el mono-oleato si podrán ser disueltos en
alcohol a una temperatura de 50°C.; posteriormente se --
juntan ambas soluciones y se llevan a aforo.

1a. APLICACION: Con el bombo en movimiento, a 25 r.p.m.
como máximo, se añade una porción de la solución plastifi-
cada de 600 ml; se reparte el líquido poco a poco en toda
la superficie de la cama de tabletas en rotación. Se to-
ma el tiempo, dejando pasar 10 minutos, después de los --
cuales se espolvorea con un cucharón 3 Kg. de carbonato -

2500
500
11000

de magnesio con 1 kg. de talco veneciano o italiano, toda la aplicación dura unos 20 minutos.

2a. APLICACION: Todo igual que en la anterior, solo el tiempo aumenta a 35 minutos.

3a. APLICACION: Con otros 500 ml. de solución plástica, se hace una nueva aplicación, esta vez durante 50 minutos.

4a. APLICACION: Todo igual que la tercera, antes de aplicar el polvo de secado, dejar funcionando el aire positivo y la extracción.

SUMARIO DE LAS SOLUCIONES

<u>Aplicación</u>	<u>volumen</u>	<u>tiempo libre</u>	<u>tiempo de sec.</u>
1a	600 ml.	10 min.	20 min.
2a.	600 ml.	10 min.	35 min.
3a.	500 ml.	10 min.	50 min.
4a.	500 ml.	10 min.	50 min.

Nota: La cantidad de polvo de secado varía según la porosidad de las tabletas tratadas. Con un guante de hule se puede introducir la mano al bombo en movimiento y sacar una muestra y observar si la adherencia de polvo ya es buena para todas las tabletas, pudiendo o no usarse la cantidad de 4 kg. completa.

Después de la aplicación 4a. se sacan las tabletas y se esparcen en charolas de lámina o madera, dejándose se

car por una noche a unos 36°C.

Con este primer tratamiento se logra la impermeabilización de la gragea, muy importante para los pasos sucesivos.

Las observaciones mas importantes en esta etapa serían:

1.-La temperatura de aplicación no debe ser muy alta, para evitar la exagerada evaporación del solvente, lo que impediría un buen recubrimiento. Un control práctico es asegurarse de que las grageas estén mojadas en su totalidad,

2.- Se debe evitar un exceso de polvo sobre las grageas, pues ésta adsorbería una mayor cantidad de solución plastificada, lo que provocaría una capa indeseablemente gruesa.

3.- Poca cantidad de solución plastificada provoca irregularidades en la capa por no mojarse bien todas las grageas.

4.- La solución plastificada en cantidad excesiva, -- provocaría que las grageas se peguen entre sí, formando bloques que aun el polvo secador no podría disgregar, ocasionando la pérdida del lote.

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

6.- Si el secado en cada paso no es completo, la impermeabilización no sería completa y mas adelante se tendrían serios problemas en el procesado.

7.-Demasiado tiempo de secado con el bombo en rota --

ción provocará el desgaste de la capa de goma laca, con la pérdida de impermeabilización subsecuente.

8.- Cuando las grageas en vez de girar solo se deslizan, no se logra una capa homogénea ésto se puede evitar ya sea con los deflectores de hule, o bien con breves intervenciones manuales con guantes de hule, tratando de empujar con la palma de la mano, de abajo hacia arriba, con dirección hacia el centro del bombo; esta operación puede resultar agotante.

TABLA No. 1 "RESUMEN DE LA OPERACION DE RECUBRIMIENTO IMPERMEABLE"

Lote Piloto de 20 000 núcleos de 0.25 g.c/u = 50 kg.

Aplic.	Solución Plastif.	Tiempo libre	Tiempo Secado	Corriente Aire	Extrac- ción	Polvo de Secado
1a.	600 ml	10 min.	20 min.	moderado	total	4.0 kg.
2a.	600 ml	10 min.	35 min.	moderado	total	2.0 kg.
3a.	500 ml	10 min.	50 min.	moderado	total	1.5 kg
4a.	500 ml	10 min.	50 min.	moderado	total	0.8 kg

Todo ello con el bombo en movimiento.

2a. OPERACION: SUB-CUBIERTA

(Redondeo)

Para esta operación se siguen los siguientes pasos:

a) Fabricación del jarabe de sub-cubierta, y mantenerlo a 50°C. para evitar su gelificación. Al agitar no se debe introducir demasiado aire para evitar la espuma. En caso de querer calentarlo para una subsecuente aplicación, no se de

deberá usar recipientes tapados, ya que en ellos se condensa el agua aumentando la densidad del jarabe, lo que ocasiona una menor capacidad de cubrimiento. El jarabe ya frío se guarda tapado a 20°C.

b) En este paso los deflectores de hule ya no son tan necesarios; pero se pueden dejar si ya se han estado usando.

c) La cantidad empleada de jarabe de sub-cubierta es -- de 1000 ml en cada adición. Deberá tenerse cuidado de -- mantener el jarabe a unos 50°C. para evitar su gelificación.

d) Para la primera adición se cierra el aire caliente y se deja parcialmente abierta la extracción; agregándose 1000 ml de jarabe de sub-cubierta. El jarabe se introduce escurriéndolo cerca de las paredes del bombo, no en el centro, con las grageas en movimiento; ésto produce una distribución mas homogénea y mas rápida. Cuando las grageas ya están húmedas en su totalidad se dejan rodar -- otros 3 minutos, añadiendo después el polvo de secado que se espolvorea en la superficie de la cama de grageas. El polvo de secado consiste en una mezcla de carbonato de -- magnesio ligero y talco, en una proporción de 3 a 1 parte, La cantidad de polvo añadida es de 2 kg.

e) Cuando las grageas comienzan a secarse, controlar -- tomando muestras, en 2 o 3 minutos aproximadamente, se abre completamente la extracción y también la entrada de aire caliente.

Si se abre el aire caliente cuando aún no están suficientemente secas, se pueden formar irregularidades difíciles de desvanecer. Así, cuando las grageas no están ya húmedas ni pegajosas, se aplica una cantidad suficiente de polvo, aproximadamente de 3.4 kg y se remueve manualmente la masa en movimiento, para asegurarse de que no haya grageas pegadas unas con otras, los movimientos deberán ser enérgicos y en todas direcciones, en contra o a favor de las rotaciones del bombo; se verifica también si hay grageas adheridas a las paredes del mismo, y si es así se despegan éstas con la mano.

f) Dejar que las grageas sigan girando, con continua inyección de aire, hasta lograr un buen secado; esto se verifica también sacando muestras.

La temperatura del aire caliente de entrada deberá ser de 40 a 45°C. Una prueba simple para determinar la efectividad del secado, sería el rascar una tableta con la uña, si ésta se entierra un poco, significa que aún hay humedad relativa; cuando la uña ya no penetra en la cubierta, se ha logrado ya el secado deseado. Es preferible excederse un poco en el secado, pero no demasiado, ya que si la temperatura de las grageas se eleva mucho, se dificultarán las sucesivas adiciones de jarabe; si no se ha podido evitar el recalentamiento, esto se remedia ya sea: dejándolas girar en el bombo sin aire caliente, pero con la extracción abierta; o bien deteniendo el bombo, con las mismas condiciones de ventilación anteriores.

g) Si en este momento hay un exceso de polvo, se extrae este, deteniendo el bombo.

h) Repetir las adiciones y su secado correspondiente de 4 a 6 veces; controlando el peso, hasta llegar al peso límite para la sub-cubierta; en condiciones ideales, se requerirá unas 10 aplicaciones para incrementar 1.7 veces el peso del núcleo, con la capa de impermeabilización incluida.

Durante las últimas adiciones se podrá incrementar aun 25 % más el volumen de jarabe por aplicación. Un resumen de las consideraciones mas importantes durante esta etapa sería:

1) no usar el jarabe muy caliente, pues se secaría demasiado rápidamente. Lo mismo es igual para las grageas demasiado calientes.

2) el jarabe muy frío también es indeseable, por el aumento de su viscosidad que dificulta el recubrimiento homogéneo.

3) Esto mismo sucede si la cantidad de jarabe añadido no es suficiente para mojar bien las grageas.

4) Con la adición de un volumen de jarabe exagerado se puede disolver la capa anterior, originándose crestas en la gragea, difícil de eliminar. También las paredes del bombo se pueden deformar, con las capas de jarabe seco en su superficie, lo que puede maltratar todo el trabajo.

5) La adición demasiado rápida del polvo secado, produce deformaciones en las grageas.

6) La adición retardada del polvo, origina que las gra

geas se peguen entre sí, por no tomar el polvo requerido. Lo mismo es análogo para una aplicación deficiente de polvo de secado.

(VEA TABLA II)

TABLA No II

RESUMEN DE LA OPERACION DE SUB-CUBIERTA, PARA EL MISMO
 LOTE ANTERIOR. (Temperatura de aplicación, aprox. 35°C.)

N.A.	V.A. (a 50°C)	T.L.	T.S.	A.F.	A.C.	E.	POLVO SECADO
1a	1000ml	3 min	10 min	x	abierto	poca	2.0 kg
2a	1000ml	3 min	10 min	x	abierto	poca	2.0 kg
3a	800ml	3 min	10 min	x	abierto	poca	2.0 kg
4a	800ml	3 min	10 min	x	abierto	poca	1.5 kg
5a	700ml	3 min	10 min	x	abierto	poca	1.5 kg
6a	700ml	3 min	10 min	x	abierto	poca	1.3 kg

N.A. Número de aplicación A.F. Aire frío
 V.A. Volumen aplicado A.C. Aire caliente
 T.L. Tiempo libre E. Extracción
 T.S. Tiempo secado

Nota: TOMAR EN CUENTA LAS CONSIDERACIONES REFERENTES A ES
 TA OPERACION (Principalmente: aire caliente hasta se
 cado total, prueba de la uña y seguir con las aplica
 ciones hasta llegar al peso conveniente).

3a OPERACION: RELLENO

ALISADO
(relleno)

Para esta operación se emplea un jarabe de alisado.

Fórmula del jarabe de relleno o alisado:

Jarabe al 85%..... 10.0 lt

Polvo regular de sub-cubierta..... 1.5 kg

a) Siempre con el bombo en movimiento, se abre la extracción de aire y se cierra la inyección de aire caliente; si hubiera exceso de polvo, se para el bombo y se extrae éste. Recordar que se está tabajando con un lote piloto de 200 000 grageas de 0.25 g c/u.

Se introducen 800 ml de jarabe de relleno, que se tiene a una temperatura de 25 a 30°C. En 30 o 50 seg. se deberán cubrir todas las depresiones de la gragea; si no sucede así, añadir un poco mas de jarabe.

b) Dejar rodar las grageas húmedas de 2 a 3 minutos, sin inyección de aire, para asegurar el cubrimiento total de las grageas.

c) En este momento se abre de nuevo la inyección de aire caliente durante 30 o 35 minutos que dura la operación de secado (en esta etapa no se añade polvo directamente sobre las grageas.) Podría necesitarse un tiempo de secado ligeramente mayor en esta primera operación de secado.

d) El número de aplicaciones va de 3 a 19 veces, generalmente de 15 a 18, ya que es preferible el exceso que el defecto.

e) Deberá asegurarse que el volumen de jarabe de la pri

mera aplicación sea suficiente, o ligeramente pasado (en un 20 o 30%), para asegurarse de la completa eliminación del polvo remanente en el último secado con polvo de la operación anterior. Esto es muy importante y crítico, - puesto que las zonas que quedan secas después de esta aplicación es muy difícil que se humedezcan en las subsecuentes. Un exceso de jarabe, sin embargo, producirá que las grageas se peguen entre sí y con las paredes del bombo, como se explicó anteriormente.

El volumen de Jarabe se irá disminuyendo durante las subsecuentes aplicaciones, lo que coincide con la obtención de grageas cada vez mas tersas y lisas. Cuando se nota que el volumen añadido es ya en exceso, se abre inmediatamente el aire caliente de secado, comenzando el secado aún antes de los 3 minutos de tiempo libre.

Durante esta operación se deberá tener en cuenta las consideraciones siguientes:

1) Un volumen pequeño de jarabe, algunas grageas quedan con zonas secas que formarán depresiones en la superficie,

2) Un volumen de jarabe en gran cantidad, las grageas se pegan entre sí y con la superficie del bombo; lo cual requiere muchas intervenciones manuales para separarlas. El exceso de jarabe en las paredes del bombo forma costuras rugosas que obligan a interrumpir la operación, sacar las grageas y lavarlas con agua.

3) Insuficiente secado entre las subsecuentes aplicaciones, provoca que la humedad pase al interior del núcleo.

4) Insuficiente número de aplicaciones, la apariencia final de las grageas no será suficientemente tersa y lisa. Como se dijo anteriormente un exceso de aplicaciones solo irá en beneficio de los resultados.

VBA TABLA No. III)

TABLA No. III

RESUMEN DE LA OPERACION DE RELLENO, PARA EL MISMO LOTE ANTERIOR (Temperatura ambiente de 25 a 30°C)

N.A.	V.A. (a 30°C)	T.L.	T.S.	A.F.	A.C.	E. POLVO SECADO	
1a	800 ml	2-3 min	30 a 35 min	x	abierto	x	x
2a	800 ml	2-3 min	30 a 35 min	x	abierto	poca	x
3a	800 ml	2-3 min	30 a 35 min	x	abierto	poca	x
4a	600 ml	2-3 min	30 a 35 min	x	abierto	poca	x
5a	etc.						

N.A. Número de aplicación

A.F. Aire frío

V.A. Volumen aplicado

A.C. Aire caliente

T.L. Tiempo libre

E. Extracción

T.S. Tiempo de secado

NOTA: TOMAR EN CUENTA LAS CONSIDERACIONES DE ESTA OPERACION (Principalmente): primera aplicación suficiente, secado sin adición directa de polvo y número de aplicaciones variable hasta lograr un resultado satisfactorio.

4a. OPERACION: ALISADO

En este caso se usa un jarabe al 85 % como en la operación anterior, pero sin adición de polvo de secado.

a) El uso de deflectores es muy importante en este paso, para asegurar un buen deslizamiento de las grageas.

b) Un volumen excesivo de jarabe de alisado requerirá un mayor tiempo de secado, con peligro de daños a las capas.

c) Un buen ajuste de la inyección de aire caliente y de la extracción es recomendable; el aire deberá estar a 33°C y la extracción deberá ser completa.

d) Se añade el volumen adecuado de jarabe de alisado, que se tiene a la temperatura ambiente; verificar que todas las superficies estén húmedas.

e) Si la cama de grageas solo se desliza y no ruedan éstas, se corrige manualmente el defecto; es importante que las operaciones no se prolonguen demasiado durante esta etapa para evitar daños a las capas.

f) Se procede al secado durante el tiempo indicado y en las condiciones de ventilación conveniente.

g) El número de aplicaciones es de más o menos 29. ?

h) Antes de comenzar las operaciones descritas, se deberá estar seguro que no haya remanente de los otros pasos, incluidos los ductos de aire de entrada y salida.

Las consideraciones mas importantes serían:

1) Volumen insuficiente aplicado, las grageas presentan asperezas en su superficie.

2) secado exagerado, peligro de raspaduras y fracturas.

3) secado insuficiente, la humedad acumulada puede producir manchas en la superficie de las grageas.

TABLA No. IV

RESUMEN DE LA OPERACION DE ALISADO, PARA EL MISMO LOTE ANTERIOR (Operación a la temperatura ambiente)

N.A.	V.A.	T.L.	T.B.	A.F.	A.C.	E.
1a	600 ml	4 min	5-6 min	x	moderado (35°C)	abierta
2a	500 ml	4 min	5-7 min	x	moderado (35°C)	abierta
3a	500 ml	4 min	5-7 min	x	moderado (35°C)	abierta
4a	500 ml	4 min	5-7 min	x	moderado (35°C)	abierta
5a	500 ml	4 min	5-7 min	x	moderado (35°C)	abierta
6a	etc. hasta completar de 14 a 20 aplicaciones.					

N.A.	Número de aplicación	T.S.	Tiempo de secado
V.A.	Volumen aplicado	A.F.	Aire frío
T.L.	Tiempo libre	A.C.	Aire caliente
		E.	Extracción

NOTA: TENER EN CUENTA LAS CONSIDERACIONES CORRESPONDIENTES.

5a OPERACION: COLORACION

Fórmula para los jarabes de coloración:

a) azúcar granulada	0.850 kg
color	0.080 kg
polisorbato 60	0.750 kg
propilparabeno	0.210 kg
alcohol	0.400 kg
bióxido de titanio	0.003 kg
agua	c.b.p., 1.000 lt

b) color	0.140 kg
bióxido de titanio.....	0.015 kg
jarabe de alisado 85%	1.000 lt

c) color	0.190 kg
bióxido de titanio	0.014 kg
jarabe de alisado 92%	1.000 lt

d) color	0.190 kg
bióxido de titanio	0.033 kg
jarabe de alisado 92% ..	1.000 lt

e) color	0.190 kg
bióxido de titanio	0.025 kg
jarabe de alisado 92%	1.000 lt

f) color.....	0.200 kg
bióxido de titanio	0.0088 kg
jarabe alisado 92 u 80%....	1.000 lt

El procedimiento es como sigue:

a) Se adiciona generalmente un 80% del volumen de jarabe empleado en la operación anterior; la aplicación deberá ser suficiente para cubrir bien la superficie de las grageas, un volumen demasiado grande causa una mala distribución del color.

b) Las aplicaciones del jarabe coloreado siguen las técnicas y precauciones de la operación de alisado. Los intervalos normales para cada aplicación son de 4 a 7 min.

c) La inyección de aire caliente debe ser menor que en el alisado, debe evitarse que las grageas se recalienten.

d) El número de aplicaciones de jarabe coloreado son variables, dependiendo del color deseado.

para colores oscuros: con colorantes y pigmentos de la ca insolubles, más o menos 30 aplicaciones; un exceso de aplicaciones no modifica en este caso la intensidad del tono.

para colores claros: en este caso se debe ser muy cauto con el número de aplicaciones, ya que el tono puede cambiar fácilmente.

Estos tonos claros se obtienen con colores solubles.

e) El jarabe de 92% tiende a cristalizarse; si esto sucede, deberá diluirse con agua a 85%.

Las consideraciones principales serían;

1) Diferencias de color si las aplicaciones de jarabe coloreado son insuficientes.

2) Un volumen aplicado muy grande, produce la disolución de parte del material anteriormente depositado y -- las grageas aparecerán moteadas o con áreas blancas.

3) Un secado muy intenso podría ocasionar que la----- subsiguiente aplicación no moja todas las grageas, en-- este caso, se cierra por unos momentos la extracción e inyección de aire, mientras se adiciona el jarabe; pues ésto produce defectos en el color.

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

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

6a OPERACION: SELLADO

Con un jarabe coloreado simple.

Método:

a) Preparar una cubierta para la boca del bombo, ésta - puede ser del mismo metal, de papel o plástico (se pega con cinta adhesiva); el uso de plástico transparente es mejor-- debido a que permite inspecciones sin necesidad de quitar-- la cubierta; en el caso de que se tenga que abrir la cubier-- ta, deberá hacerse con la destreza suficiente para abrirla

y cerrarla sin interferir en la rotación del bombo.

b) Durante la última aplicación de jarabe coloreado, se cierra la inyección y extracción de aire (en el caso de que haya humedad presente, sólomente se reduce la entrada y salida de aire).

c) El momento adecuado para cubrir el bombo es: cuando la superficie de las grageas se opaca, o sea en el momento mismo de secarse. (ya que las grageas húmedas re--flejan la luz y aparecen brillantes). Esto es mas fácil-
de notarse con los colores oscuros.

En el caso de los colores claros, la indicación será la aparición de polvo en la superficie.

d) En este momento se empieza a detener y arrancar - el bombo a intervalos regulares, a un tercio a media -- vuelta de manera que las grageas del fondo suban a la superficie. Las frecuencias indicadas son las siguientes:

cada medio minuto, 6 veces

cada minuto, 15 veces

cada cinco minutos, 12 veces

(si las grageas se llegaran a pegar al bombo, aumen--tar la frecuencia de los giros).

e) Aproximadamente después de 80 minutos se sacan las grageas del bombo y se espareen en charolas de papel en-
capas delgadas; no se deben tocar las grageas con la mano. Estas charolas se dejan en un lugar fresco toda una noche.

a) A un jarabe coloreado normal se le añaden:

solución de gelatina al 10 % 20 ml.

Glicerina 4 ml.

La solución de gelatina se añade tibia y con agitación, para evitar la formación de grumos.

b) Las operaciones a seguir son las mismas del Método "A", excepto. Se hacen dos plicaciones con este jarabe con gelatina con secado total, y durante una tercera aplicación se inicia el procedimiento.

c) En este caso no es necesario la tapa en la boca del bombo; salvo cuando el aire ambiente sea demasiado seco.

Las consideraciones en este caso serían:

1) Un secado excesivo al iniciar la operación provoca la formación de polvo que interfiere en el abrillantado.

2) Insuficientes giros en frecuencia oduración hace que las grageas se peguen entre sí, provocando manchas visibles.

3) Excesivos giros o rodado de las tabletas, cuando éstas sean muy secas, provoca que la superficie de las grageas se arañen o desgasten.

4) No usar la cubierta en la boca del bombo provoca la aparición de polvo en la superficie, sobre todo si el aire ambiente es demasiado seco.

PULIDO.

7a OPERACION: PULIDO O ABRILLANTADO.

Para el pulido se usa la siguiente suspensión:

Cera carnauba	15 gr.
Cloroformo	50 ml.
Alcohol.....	100 ml.
Benceno	200 ml.

a) En un recipiente adecuado, con agitación, disolver la cera de carnauba en el cloroformo caliente (a 45 o 50°C) (Es conveniente que la cera esté en trozos pequeños).

b) Agregar gradualmente el alcohol para precipitar la cera.

c) Se colocan de nuevo las grageas en el bombo y se añade el benceno sobre ellas, con el bombo en movimiento, hasta que todas estén humedecidas.

d) Se introduce la suspensión de cera y se dejan girar las grageas.

Se dejan girar, con la extracción abierta, hasta que todo el solvente se haya evaporado. En este momento comenzará a producirse el brillo por el contacto de fricción de las grageas entre sí y con las paredes del bombo en presencia de la cera. En 20 o 30 minutos se obtiene un brillo adecuado; de no ser así, se añade más benceno y se deja girar de nuevo de 30 a 60 minutos.

Las precauciones a observar serían:

1) Al iniciarse la operación se asegura la limpieza del bombo limpiándolo con un trapo humedecido en cloro-

formo.

2) La temperatura no deberá subir nunca a mas de 30°C, para evitar que la cera se ablande y el brillo desaparezca.

3) Un exceso de cera afecta también a la calidad del brillo, y es muy difícil de eliminarse.

4) La suspensión de cera puede aplicarse en tres porciones, con intervalos de mas de 1.0 minutos entre ellas.

5) Por último, podemos decir que al final de este paso se harán evidentes todos los errores o aciertos de todas las operaciones de recubrimiento a que se sometió el lote; o sea principalmente: la regularidad del recubrimiento, la homogeneidad del color y la calidad del pulido o abrillantado.

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

OPERACION DE LAVADO TOTAL:

Esta operación se realiza en el caso de que las grageas hayan resultado con defectos muy notables en su recubrimiento.

1) Dividir el lote de grageas que se van a lavar en ciones mas pequeñas. Pesar una muestra representativa, para encontrar el peso promedio de las grageas recu --

biertas. (La comparación con el peso promedio de los núcleos nos dará un índice para no exagerar el lavado).

2) Se coloca una de las porciones en una canastilla y se sumerge ésta en agua tibia, se agita el agua y se mueve la canastilla hasta que desaparezca la coloración de las grageas, lo que indica que se ha llegado a la capa de goma laca (cuando las grageas empiezan a presentar manchas oscuras).

3) Para eliminar esta última capa se sumerge la canastilla en alcohol, se agita por unos minutos; y se pasa a otro recipiente con alcohol limpio, agitándose por otros 10 minutos. Se saca la canastilla, se escurre perfectamente y se depositan las tabletas en un bombo limpio, con inyección de aire caliente y extracción abierta, girando hasta secado total. Por último se esparcen las grageas sobre charolas y se dejan secar una noche a una temperatura de 35°C.

4) Se repiten las operaciones con las otras porciones; cuidando que los pasos finales no varíen.

5) El paso final sería el de volver a reducir a polvo o granulado estos núcleos ya lavados.

CAMBIOS EN EL MANUAL:

El presente Manual puede servir no sólo para el gragado con recubrimiento impermeable simple, sino que tanbién se aplica en recubrimiento con un polímero; como por ejemplo el acetoftalato de celulosa para una capa entérica.

Las variaciones principales serían:

1) Uso de un bombo provisto con espreas de atomizado fino y en banda (no de atomizado cónico, puesto que la evaporación del solvente orgánico es muy rápida). NOTA: Tomar en cuenta las precauciones descritas en el Suplemento 1, de las generalidades, para el uso y manipulación de -solventes orgánicos.

2) No se efectúa el impermeabilizado con goma laca, -- substituyéndose por la capa entérica de acetofalato de -celulosa disuelto en acetona.

3) No se usa carbonato durante el secado, puesto que -una tableta entérica tratada con carbonato, pierde su capacidad de resistencia a los ácidos estomacales.

4) En todo lo demás el procedimiento es el mismo del-impermeabilizante simple.

TERMINOLOGIA

Lenguaje propio del maestro grageador, Aclaración de -sus términos principales:

Bombo.- Máquina grageadora. Aparato provisto de un -- cuenco o tambor giratorio, con paredes de cobre estañado o acero inoxidable e instalación de inyección de aire caliente y frío, con un tiro correspondiente provisto de de flectores de hule para favorecer el giro o rodado de las-grageas y de boquillas de atomizado neumático o hidráulico, según se requiera.

Bombo sucio.- Cuando el tambor contiene ya residuos -- de un grageado anterior, lo que lo hace para trabajar con

él mas apto, sin la ayuda de deflectores.

Tabletas flojas.- Núcleos de tabletas con alta friabilidad, frágiles y porosas, que dificultan el grageado y - en ciertos casos lo imposibilita.

Tableta.- Generalmente, núcleos con el principio activo antes del recubrimiento; propiamente serían núcleos de grageas.

Gragea.- Tableta recubierta con azúcar, aspecto redondeado.

Tableta recubierta.- Núcleos con recubrimiento de película, conservan la forma del núcleo original (recubrimiento muy delgado).

Dar carga o cargar.- Cualquier aplicación de soluciones a las grageas, pero no de polvos.

Blanqueo.- Operación de sub-cubierta, debido al aspecto resultante.

Dar color.- Aplicación de las lacas o pigmentos.

Manchado.- Generalmente para indicar defectos en la coloración.

Sellado.-

Ultima aplicación de colorante, hecha con una técnica especial, para aislar las capas ya aplicadas, prevenir defectos en las operaciones siguientes de pulido o abrillantado. (Importante)

Relleno.-Aplicación de una capa gruesa de azúcar por

medio de jarabe, para darle la forma redondeada característica de la gragea. (se usan polvos de secado en el jarabe).

Alisado,.-Aplicación de jarabe sin polvos, con el fin de hacer mas regular la superficie de la gragea.

Brillo o brillado,.- Propiamente abrillantado, también llamado pulido, aplicación de cera y esperma de ballena para el terminado final de la gragea.

Maestro grageador, o simplemente grageador.-Práctico de la operación de recubrimiento de tabletas o comprimidos.

Tableteador,.- Práctico que se ocupa de la elaboración de la tableta sin recubrimiento, o sean los núcleos con los principios activos.

Impermeabilizado, o aislamiento,.- Aplicación de una capa de goma laca o plastificante como primer paso del recubrimiento con azúcar, para aislar el núcleo y protegerlo de los procesos húmedos subsiguientes.

Gragea entérica,.- Con recubrimiento resistente a los ácidos estomacales, para disolución o disgregación en el intestino. También llamada enterosoluble o enteroresistente.

Gragea no-entérica,.-Con recubrimiento impermeabilizante simple, para su disolución o desintegración en el estómago, También llamada gragea gastrosoluble.

Tableta insoluble.- Con recubrimiento de película insoluble, que libera la droga por un efecto de difusión - de membrana.

Resorción.- Absorción o asimilación del principio -- activo de una tableta en el estómago • intestino.

Blindaje.- Otro nombre que se dá al recubrimiento de las tabletas "tabletas blindadas", etc.

CAPITULO IV

PARTE

EXPERIMENTAL

CAPITULO IV:

PARTE EXPERIMENTAL

La experimentación se hizo con lotes de 50 000 o más núcleos por bombo y en ciertos casos con sustancias activas en el núcleo, pues durante las fabricaciones maquiladas en la planta donde se trabajó, se tuvo la oportunidad de hacerlo con lotes reales de medicamento.

LOTE EXPERIMENTAL No. 1

Cantidad de tabletas	50 000
Peso promedio	0.25021 gr
Peso total	12.5105 kg
Dureza	regular
Friabilidad	1.10 %
Capa entérica	no
Color	rojo soluble
Aspecto de tableta	poco poroso
Impermeabilizado	colofonia WW
Polvo secante impermeabilizado	talco
Polvo secante en sub-cubierta	carbonato talco
Abrillantado	carnauba
Aspecto final	regular
Desintegración	40 min
Peso final	0.325 gr

OBSERVACIONES: Al aplicar la cubierta impermeable se produjeron depresiones notorias; las que provocaron problemas durante el sub-cubierto, el resultado fué un incremento de peso.

LOTE EXPERIMENTAL No 2

Cantidad de tabletas	70 000
Peso promedio	0.54031 gr
Peso total	37.8217 kg
Dureza	poca
Friabilidad	1.0 %
Capa entérica	no
Color final	naranja soluble
Aspecto del núcleo	muy poroso
Impermeabilizado	goma laca plastificada
Polvo secante en impermeabilizado.....	carbonato
Polvo secante en sub-cubierta	carbonato talco
Abrillantado	cera carnauba
Aspecto final	bueno
Peso final	0.950 gr
Desintegración	39 min

OBSERVACIONES: Debido a la alta porosidad de la tableta, se usó un excedente de 18% de solución impermeabilizadora; esto hizo necesario un mayor control durante la sub-cubierta, para no elevar mucho el peso final.

LOTE EXPERIMENTAL No 3

Cantidad de tabletas	50 000
Peso promedio	0.3502 gr
Peso total	17.510 kg
Dureza	buena
Friabilidad	0.81 %
Capa entérica	no
Color final	café insoluble (pigmento)
Aspecto de tableta	no poroso
Impermeabilizado	laca-plastif.
Polvo secante en impermeabilizado	talco italiano o veneciano
Polvo secante en sub-cubierta	carbonato-talco
Abrillantado	cera carnauba
Aspecto final	bueno
Peso final	0.500 gr
Desintegración	29 min

OBSERVACIONES: En este lote pudieron ser usadas las can-
tidades precisas calculadas de antemano, así como tam-
bién los tiempos preestablecidos; por lo que pudiera lla-
marse una tableta ideal.

LOTE EXPERIMENTAL No 4

Cantidad de tabletas	150 000
Peso promedio	0.5386 gr
Peso total	80.790 kg
Dureza	regular
Friabilidad	0.89 %
Capa entérica	sí
Color final	rojo soluble
Aspecto de tableta	poco poroso
Cubierta entérica	ftalato de cel.
Polvo secante	Talco
Polvo secante en sub-cubierta	carbonato-talco
Brillado	carnauba-esperma
Aspecto final	bueno
Peso final	0.940 gr
Desintegración	130 min.

OBSERVACIONES: Aunque el aspecto final no fué malo, durante el proceso se produjeron un número considerable de tabletas rotas, las que hubo necesidad de retirar a tiempo, para no perjudicar el lote; ésto fué debido a la naturaleza de los principios activos, ya que aunque la dureza inicial era regular, ésta no se mantuvo durante el grageado. La merma fué de 6 %.

LOTE EXPERIMENTAL No 5

Cantidad de tabletas	28 000
Peso promedio	0.4007 gr
Peso total	11.2196 kg
Dureza	buen a
Friabilidad	0.8 %
Capa entérica	no
Color final	rosa soluble
Aspecto de la tableta	bueno
Impermeabilizado	colofonia WW
Polvo secante en impermeabilizado	carbonato
Polvo secante en sub-cubierta	carbonato-talco
Abrillantado	carnauba
Aspecto final	malo
Peso final	0.600 gr
Desintegración	36 min

OBSERVACIONES: El aspecto final fué malo, por lo que se procedió al lavado total y a la recuperación de las mis mas.

LOTE EXPERIMENTAL No. 6

Cantidad de tabletas	28 000
Peso promedio	0.4006 gr
Peso total	11.2618 kg
Dureza	buena
Friabilidad	0.8 %
Capa entérica	no
Color final	rosa soluble
Aspecto de tableta	bueno
Impermeabilizado	colofonia WW
Polvo secante en impermeabilizado ...	talco
Polvo secante en sub-cubierta	carbonato-talco
Abrillantado	carnauba
Aspecto final	regular
Peso final	0.600 gr
Desintegración	36 min

OBSERVACIONES: Este lote es el mismo que el anterior; ahora los resultados fueron mejores. Se usaron placebos. En este lote se observa aumento de peso de la gragea.



QUÍMICA

LOTE EXPERIMENTAL No 7

Cantidad tabletas	90 000
Peso promedio	0.2008
Peso total	18.072 kg
Friabilidad	0.79 %
Dureza	poca
Capa entérica	no
Color final	verde soluble
Aspecto tabletas	poco poroso
Impermeabilizado	laca
Polvo secante en impermeabilizado....	talco
Polvo secante en sub-cubierta.....	carbonato-talco
Abrillantado	carnauba
Aspecto final	bueno
Peso final	0.320 gr
Desintegración	29 min

OBSERVACIONES: Después de 30 minutos de operación no se apreció buen brillo, por lo que se agregan 30 gr de ácido bórico con las grageas en movimiento, lo que corrigió el defecto.

LOTE EXPERIMENTAL No 8

Cantidad de tabletas	150 000
Peso promedio	0.5396 gr
Peso total	80.940 kg
Friabilidad	1.1%
Dureza	poca
Capa entérica	no
Color final	rojo soluble
Aspecto tableta	muy poroso
Impermeabilizado	laca plastif.
Polvo secante en impermeabilizado ...	talco
Polvo secante en sub-cubierta	carbonato-talco
Abrillantado	carnauba-esperma
Aspecto final	bueno
Peso final	0.943 gr
Desintegración	39 min

OBSERVACIONES: Se usó mas solvente con laca para el impermeabilizado, debido a que las tabletas presentan aspecto muy poroso.

LOTE EXPERIMENTAL No 9

Cantidad de tabletas	150 000
Peso promedio	0.5411 gr
Peso total	81.165 kg
Dureza	poca
Friabilidad	1.3 %
Capa entérica	no
Color final	rojo soluble
Impermeabilizado	laca plastif.
Polvo secante en impermeabilizado ...	tálco italiano o veneciano
Polvo secante en sub-cubierta	carbonato-talco
Abrillantado	carnauba-esperma
Aspecto final	bueno
Peso final	0.980 gr
Desintegración	43 min

OBSERVACIONES: Hubo problemas en el impermeabilizado -- por la misma causa anterior. (por presentar las tabletas un aspecto muy poroso).

LOTE EXPERIMENTAL No 10

Cantidad de tabletas	150 000
Peso promedio	0.5403 gr
Peso total	81.045 kg
Dureza	poca
Friabilidad	1.2 %
Capa entérica	no
Color final	rojo soluble
Aspecto de la tableta	muy poroso
Impermeabilizado	laca plastif.
Polvo secante en impermeabilizado.....	talco italiano
Polvo secante en sub-cubierta	carbonato-talco
Abrillantado	carnauba-esperma
Aspecto final	regular
Peso final	0.972 gr
Desintegración	40 min

OBSERVACIONES: Presentó los problemas típicos de trabajo con tabletas duras y de friabilidad alta; rotura de tabletas que manchan la tableta recubierta por el polvo libre.

LOTE EXPERIMENTAL No 11

Cantidad de tabletas	65 000
Peso promedio	0.2504 gr
Peso total	16.276 kg
Dureza ..	buena
Friabilidad	0.91 %
Capa entérica	sí
Color final	amarillo sol.
Aspecto de tableta	bueno, no poroso
Capa entérica	ftalato de celulosa
Polvo secante en capa entérica	talco italiano
Polvo secante en sub-cubierta	carbonato-talco
Abrillantado	carnauba
Aspecto final	bueno
Peso final	0.360 gr
Desintegración	150 min

OBSERVACIONES: En este lote no se tuvo ningún contratiempo, obteniéndose resultados satisfactorios.

LOTE EXPERIMENTAL No 12

Cantidad de tabletas	95 000
Peso promedio	0.20036 gr
Peso total	19.0342 kg
Dureza	buenas
Friabilidad	0.69 %
Capa entérica	sí
Color final	azúl, soluble
Aspecto de tableta	muy bueno
Impermeabilizado	ftalato de celulosa
Polvo secante en impermeabilizado	talco italiano
Polvo secante en sub-cubierta.....	carbonato-talco
Brillado	carnauba
Aspecto final	bueno
Peso final	0.380 gr
Desintegración	118 min

OBSERVACIONES: No se tuvo ningún contratiempo en el --
proceso por lo que se consideró de éxito.

NOTA IMPORTANTE:

El significado de las abreviaciones es el siguiente:

Peso promedio peso promedio de un núcleo de tableta

Peso total peso total de los núcleos

Color los colorantes usados fueron:

rojo G - 289 soluble
naranja-B-320 soluble
café pigmento X-101 insoluble
rosa d-843 soluble
amarillo H-124 soluble
verde C-084 soluble
azúl G-325 soluble

Polvo secante en impermeabilizado.....talco veneciano OOOOO
mallas

Polvo secante en sub-cubierta talco veneciano OOOOO
mallas

carbonato de magnesio
ligero

Abrillantado cera de carnauba
esperma de ballena

Peso final peso promedio por gragea

Desintegración-para las tabletas recubiertas simples:
tiempo de desintegración en jugo gástrico, en minutos.

-para las tabletas entéricas: tiempo de
desintegración en jugo gástrico e in-
testinal simulado.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

CAPITULO V:

CONCLUSIONES

Las observaciones dadas para cada uno de los lotes experimentales serían de hecho las conclusiones de la parte práctica de este trabajo.

Las indicaciones de éste "Proyecto de Manual de Gra--geado" no tienen un valor absoluto, debido a que: siem--pre habrá variaciones e imprevistos según las caracterís--ticas de las materias primas empleadas y de las diferen--tes especificaciones seguidas para obtener la calidad óp--tima en el producto final.

No obstante lo anterior, el presente trabajo podrá --ser de utilidad para el químico o aprendiz de grageador-- que tenga pocas nociones de la mecánica de la operacióm--de recubrimiento; ayudándolos a lograr buenos resultados desde el principio.

Aunque nos hemos limitado fundamentalmente a la des--cripción de los procedimientos y técnicas de grageas o --recubrimiento con azúcar, que es todavía el más usado en la industria farmacéutica, hemos pretendido dar en el --capítulo de generalidades un panorama de las nuevas --técnicas de recubrimiento de películas, poco usada aún --en México; debido principalmente al alto costo inicial --de las instalaciones requeridas. Este alto costo es solo aparente, ya que el ahorro de tiempo en este proceso, --comparado con el grageado tradicional, lo hacen ser i--

gual o aún menor.

Un resumen de las ventajas de una tableta recubierta sería:

- 1) Protección del medicamento de los efectos del ambiente: contaminaciones, luz, humedad, etc.
 - 2) Separar componentes incompatibles.
 - 3) Mejorar el sabor, olor y apariencia del producto.
 - 4) Prevenir la formación de polvos y facilitar así las operaciones de empaquetado.
 - 5) Facilitar la identificación del producto (uso de películas coloreadas, monogramas ya impresos durante el troquelado, etc.
-

CAPITULO VI

BIBLIOGRAFIA

CAPITULO VI

BIBLIOGRAFIA

- 1) PICKARD, J.F., et. al. "Recubrimiento de película en grageas; procesos y formulaciones" Vol. 45 No.4 -- Abril 1974.
- 2) DELPORTE J.P. "Aspectos tecnológicos y biofarmacéuticos de los recubrimientos entéricos" 11^o Coll. de Farm. Ind. de Gand. 1972.
- 3) WAGNER J.G. "Biopharmaceutice and Relevant Pharmacokinetics" 1a. Ed., D. Hamilton Publications. USP 1971.
- 4) COUVRER A. " Les enrogages modernes des drages " - Vigot Freres. 1954.
- 5) ELLIS, PRILLING & ENDICOTT, "The Theory and Practice of Ind. Pharmacy" Les and Febriger Ph.USA,1970.
- 6) "Chemical Engineering Deskbook" Pollution Issues - 1973.
- 7) BRINDAMOUR N.E., DEKAY H.G. "Drug Standards",1955.
- 8) MARTIN, E.W."Remingtone Pharmaceutical Sciences"- 13a. Ed. Mach Publishin Co. Easton Pa. USA 1965.
- 9) T. KURIYAMA et al. J. Pharm. Sci. 1970 . 1412
- 10) G. S. BANKER J. Pharm Sci. 1966 55. 81
- 11) P.A. TURECK y D.E. McVean J. Pharm. Sci.1973 62. 1534.
- 12) J.K. RANKIN J. OIL COL. CHEM. ASSOC. 1973 56 112