

235



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"

## *"DESARROLLO DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO ACUOSO CON POLIMETACRILATO PARA COMPRIMIDOS DE RANITIDINA"*

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A .  
ANA OLIVIA DIEZ NAVARRETE



MEXICO, D. F.

1993

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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 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.

## INDICE

INTRODUCCION .....	1
I. ANTECEDENTES TEORICOS .....	3
A. Recubrimiento de película fina .....	3
1. VENTAJAS .....	3
2. MATERIAS PRIMAS .....	4
a. Filmógenos .....	4
1). Hidroxipropilmetilcelulosa .....	5
2). Eteres de celulosa .....	5
3). Otras sustancias .....	6
b. Plastificantes .....	8
c. Colorantes .....	9
B. Recubrimiento acuoso de película fina .....	11
1. VENTAJAS Y DESVENTAJAS .....	11
2. MATERIAS PRIMAS .....	11
a. Plastificantes .....	15
b. Colorantes .....	15
C. Material de recubrimiento .....	16
II. RANITIDINA .....	18
A. Propiedades fisicoquímicas .....	18
1. DESCRIPCION .....	18
a. Nombre químico .....	18
b. Nombre genérico .....	18
c. Estructura química .....	18
d. Peso molecular .....	19
e. Color y olor .....	19
f. Punto de fusión .....	19
g. Solubilidad .....	19
h. Constante de disociación .....	19
i. Características espectrofotométricas .....	19
2. ESTABILIDAD .....	20
B. Propiedades farmacológicas .....	21

1. ACCION FARMACOLOGICA .....	21
2. ESTUDIOS FARMACODINAMICOS .....	22
3. FARMACOCINETICA .....	23
4. PRUEBAS TERAPEUTICAS .....	24
5. EFECTOS COLATERALES .....	25
6. DOSIS .....	26
<b>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>27</b>
<b>IV. OBJETIVOS .....</b>	<b>29</b>
A. <i>General</i> .....	29
B. <i>Específicos</i> .....	29
<b>V. HIPOTESIS .....</b>	<b>30</b>
<b>VI. METODOLOGIA .....</b>	<b>31</b>
A. <i>Material</i> .....	31
1. EQUIPO .....	31
2. MATERIAL DE LABORATORIO .....	31
3. REACTIVOS .....	32
4. MATERIAL PARA CROMATOGRAFIA .....	32
B. <i>Método</i> .....	33
1. DIAGRAMA DE FLUJO .....	33
2. ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD .....	34
3. DETERMINACION DE LA RELACION DE HIDROXIPROPILMETILCELULOSA Y EUDRAGIT RL 30 D EN LA PELICULA DE RECUBRIMIENTO .....	35
4. PROCESO DE RECUBRIMIENTO .....	40
<b>VII. RESULTADOS .....</b>	<b>41</b>
A. <i>Estudio de compatibilidad</i> .....	41
1. EUDRAGIT NE 30 D .....	42
2. EUDRAGIT RL 30 D .....	43
B. <i>Determinación de la relación de             Hidroxipropilmetilcelulosa y Eudragit             RL 30 D .....</i>	44
1. NUCLEOS PLACEBO .....	44
a. Friabilidad .....	44

b. Desintegración .....	45
c. Dureza .....	46
d. Variación de peso .....	47
2. NUCLEOS PLACEBO RECUBIERTOS .....	48
a. Desintegración .....	48
b. Variación de peso .....	52
3. COMPRIMIDOS DE RANITIDINA .....	53
a. Friabilidad .....	53
b. Desintegración .....	53
c. Dureza .....	54
d. Variación de peso .....	55
4. COMPRIMIDOS DE RANITIDINA RECUBIERTOS .....	56
a. Desintegración .....	56
b. Variación de peso .....	57
VIII. ANALISIS DE RESULTADOS .....	58
IX. CONCLUSIONES .....	61
X. PROPUESTAS .....	63
BIBLIOGRAFIA .....	64

## INTRODUCCION

La industria farmacéutica ha tenido una amplia demanda de medicamentos terapéuticamente eficaces y estables en los últimos años y como respuesta a esta demanda encontramos notables avances en el desarrollo de nuevas formulaciones.

La necesidad de dar al producto ciertas características que abarcan desde la estética hasta el deseo de controlar la biodisponibilidad nos ha llevado a la realización de las tabletas recubiertas.

Antiguamente se realizaba el recubrimiento de tabletas en bombos convencionales por aplicación al "chorro fino" y con muy pocos controles en el proceso lo que repercutía en la homogeneidad física y la respuesta biológica de los lotes de un mismo producto, siendo además un proceso muy largo.

En la actualidad se han implementado nuevos sistemas para la aplicación de películas de recubrimiento, los cuales implican un mejor control del proceso, logrando mayor reproducibilidad de lote a lote.

Los materiales utilizados para la formación de la película se aplican previamente disueltos en solventes orgánicos; sin embargo las restricciones de seguridad y ecología para el manejo de estos, son cada vez más estrictas, repercutiendo en el costo y por ello se realizan investigaciones exhaustivas sobre el diseño, utilización y control de películas para recubrimiento aplicadas mediante sistemas acuosos.

La Ranitidina es un fármaco antagonista de los receptores  $H_2$ , capaz de reducir la secreción de ácido clorhídrico en el estado basal así como la causada por la ingestión de alimentos en el estómago. Numerosas pruebas han demostrado su eficacia en el tratamiento de úlceras duodenales, gástricas y previene su recurrencia.

Sin embargo, la Ranitidina es un compuesto altamente hidrolizable en solución y en condiciones de humedad, por lo cual se le atribuye una gran inestabilidad al medio ambiente.

Por lo tanto el propósito del presente trabajo fue desarrollar un recubrimiento en sistema acuoso para comprimidos de Ranitidina, que le proporcionara al principio activo una protección al medio ambiente y así mismo una rápida desintegración que permita la biodisponibilidad del mismo en el estómago.

Para lograr lo anterior se propuso realizar un estudio para determinar la relación de Polimetacrilato + Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) adecuado para los fines requeridos, obteniéndose comportamiento lineal entre las concentraciones del 0 al 50% de HPMC, con el cual se podría predecir el tiempo de desintegración de diferentes comprimidos.

Finalmente se encontró que el recubrimiento propuesto, (relación 1:1) es adecuado para los comprimidos de Ranitidina ya que cumple con las características requeridas.

## I. ANTECEDENTES TEORICOS

### A. Recubrimiento de película fina.

El recubrimiento de película fina implica el depósito de una delgada pero uniforme membrana de un polímero farmacéuticamente aceptable, sobre la superficie de una tableta, gránulo o cápsula. Esta técnica llegó en los años cincuentas como una necesidad de introducir la ciencia dentro del arte del recubrimiento de tabletas e incrementar la eficiencia del proceso, desde el punto de vista económico.

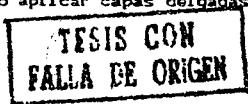
Esta aceptación fue facilitada por la gran flexibilidad para la obtención de recursos humanos, reduciéndose la necesidad de utilizar operadores especializados y así mismo la minimización del tiempo del proceso.

Durante las últimas décadas el recubrimiento de película fina tuvo significantes avances tecnológicos con nuevos polímeros, permitiendo nuevas formulaciones de recubrimiento con un amplio rango de propiedades fisicoquímicas. También mejoró el equipo de recubrimiento, hubo significantes reducciones en el tiempo del proceso, y esto se acopló con técnicas improvisadas para la evaluación de la fineza del producto y de la calidad de la película aplicada. ( 1 )

#### 1. VENTAJAS

Las razones adicionales para la popularidad del recubrimiento de película fina son:

1. Tiempos de proceso cortos, puesto que solamente es necesario aplicar capas delgadas y esto reduce la cantidad de





material que tiene que ser aplicado y produce una rápida evaporación del solvente.

2. Reducción del tamaño en las áreas de producción obteniéndose además productos equivalentes desde producciones pequeñas ( dependiendo del equipo disponible ) hasta altos rendimientos en el mismo espacio relativo.

3. Comparado con el recubrimiento de azúcar el recubrimiento de película fina produce un mínimo incremento en el peso ( usualmente 2-4 % ), lo cual es un factor importante en la reducción de tiempo del proceso, empacamiento y costo del transporte y requerimientos de almacenaje.

4. También facilita la identificación del producto por mantener visible el grabado de la superficie después del recubrimiento.

5. Algunos procesos de recubrimientos de película fina se desarrollan más en los equipos que con labor intensiva y esto facilita la automatización permitiendo el incremento de la uniformidad de lote a lote.

## 2. MATERIAS PRIMAS

### a. Filmógenos.

Las materias primas más importantes en el recubrimiento de película fina son los polímeros, los cuales deben ser capaces de formar una película coherente en la superficie del sustrato; en segundo término se encuentra el sistema solvente el cual debe facilitar el reparto del polímero y optimizar la formación de la película "in situ".

Otros materiales que también son utilizados incluyen plastificantes ( los cuales modifican las propiedades de la película ) y colorantes ( para mejorar la apariencia, la identificación del producto y algunas veces las propiedades de la película aplicada ). Es especialmente importante en la conveniencia de utilizar un polímero en particular, determinar la solubilidad de éste en uno ó más solventes disponibles, ó bien en mezcla de solventes; en los recubrimientos de película fina, la solubilidad en el tracto gastrointestinal es importante sobre todo para que la biodisponibilidad del fármaco no sea dañada.

#### 1) Hidroxipropilmetilcelulosa

Algunos factores importantes del recubrimiento incluyen la capacidad de mantener la estabilidad del fármaco durante toda la vida de anaquel, produciendo películas inertes que tengan como requisito propiedades mecánicas aceptables y al mismo tiempo mejor apariencia estética. El gran grupo de polímeros farmacéuticamente aceptables son probablemente los éteres de celulosa. El material más común en esta clase es la Hidroxipropilmetilcelulosa ( HPMC ), el cual no solamente es soluble en agua, sino también en fluidos gástricos y tiene adecuada solubilidad en muchos solventes orgánicos y mezclas de los mismos que son utilizados en el recubrimiento de película fina.

#### 2) Eteres de celulosa

Otros éteres de celulosa incluyen:

a) Hidroxipropilcelulosa ( HPC ): La cual tiene una solubilidad similar a la HPMC pero produce películas un poco más pegajosas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

b) Hidroxietilmetilcelulosa ( HEMC ): Es soluble en muchos medios acuosos pero tiene algo restringida su solubilidad en muchos solventes orgánicos.

c) Carboximetilcelulosa sódica ( CMC.Na ): Este material sufre la desventaja de que la solubilidad de la película de recubrimiento está restringida principalmente al agua.

d) Etilcelulosa: A causa de su alto grado de sustitución es prácticamente insoluble en agua. Sin embargo ésta es soluble en muchos solventes orgánicos y frecuentemente es usada en conjunto con otros éteres de celulosa para modificar las propiedades de la película de recubrimiento.

e) Metilcelulosa: Tiene propiedades similares a la HPMC.

### 3) Otras sustancias

Otros productos químicos basados en los éteres de celulosa que pueden ser utilizados para el recubrimiento de película fina son :

a) Polivinilpirrolidona ( PVP ): Es soluble en un amplio rango de solventes orgánicos y agua, sin embargo; durante su aplicación esta película tiende a ser algo pegajosa, ya que permanece higroscópica en el secado, provocando que el manejo sea dificultoso y además las películas suelen hacerse pegajosas a través del tiempo.

b) Polietilenglicoles : Tienen limitada solubilidad en solventes orgánicos, pero son altamente solubles en agua y fluidos gastrointestinales. Pero tienden a producir películas algo grasosas que son relativamente higroscópicas y pueden

suavizarse a altas temperaturas.

c) Acidos metacrilicos y copolimeros de esteres de ácido metacrilico: Son solubles en solventes orgánicos. Cuando son preparados con grupos básicos disponibles presentan una pronunciada solubilidad en jugo gástrico. Mientras que cuando son preparados con grupos ácidos resultan solubles en el intestino o bien pueden ser neutros lo que los hace independientes del pH, todos estos pueden ser utilizados para modificar la liberación del principio activo en el tracto gastrointestinal.

Los polimetacrilatos resisten el rompimiento en la boca y permiten facilmente la salida del principio activo cuando la forma farmacéutica llega a el sitio de liberación.

En el recubrimiento de película fina los solventes tienen una función importante. El primer y más importante requisito en la selección del solvente es la capacidad que presenta de formar una solución con el polímero. Frecuentemente es difícil determinar si debe de formarse una solución o una dispersión macromolecular.

Otras funciones adicionales de los sistemas solventes son también, el poder controlar la deposición del polímero sobre la superficie del sustrato para obtener una película coherente y adherente, y así mismo debe de presentar una volatilidad adecuada.

En la formulación final, el sistema solvente seleccionado debe estar en equilibrio entre termodinámica, cinética y volatilidad. ( 1 )

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## b. Plastificantes

Existen dos maneras de plastificar efectivamente un polímero. La primera llamada "Plastificación interna" usualmente es el que se lleva a cabo en la copolimerización del polímero; es decir al formarse la película ésta tiene una cierta plasticidad que le permite ser lo suficientemente hábil para el recubrimiento. La "Plastificación externa" puede ser lograda mediante la adición de un agente externo (el plastificante); es decir que esta sustancia le va a proveer la plasticidad necesaria para formar una película aceptable.

Un parámetro importante de los polímeros es la temperatura de transición del cristal ( $T_g$ ) esta describe la temperatura o intervalo de temperatura donde se encuentran cambios fundamentales en las propiedades físicas del polímero, un cambio que no se refleja en estado pero si en movilidad macromolecular.

Bajo la  $T_g$ , la movilidad de la cadena del polímero está restringida severamente. Si la  $T_g$  de un polímero dado es arriba de la temperatura ambiente el polímero actuaría como cristal, sería fuerte, no flexible y algo frágil, propiedades que serían restrictivas en el recubrimiento de película pues la forma recubierta invariablemente estaría expuesta a la tensión externa.

La incorporación de un plastificante reduce la  $T_g$ , así que bajo condiciones ambientales las películas son suaves, más flexibles, frecuentemente menos frágiles y así también más hábiles para resistir la tensión mecánica.

La elección de un plastificante adecuado puede ser

realizada fácilmente, evaluando los parámetros de solubilidad de cada especie, junto con una evaluación de la viscosidad intrínseca de las soluciones diluidas de un polímero en plastificante para determinar donde ocurre una máxima interacción entre el polímero y el plastificante, y así determinar cual plastificante es el más efectivo asumiendo que también sea el más afín al polímero.

Como regla general los aditivos de peso molecular inferior son los más apropiados y más efectivos, aunque los materiales de alto peso molecular tienden a ser más permanentes. Se acepta generalmente que el uso de plastificantes en películas de recubrimiento no es absolutamente necesario pues hay suficientes polímeros con propiedades mecánicas aceptables.

Dependiendo del material utilizado, el uso de un plastificante frecuentemente mejora las propiedades físicas de la cubierta y cuando se usan plastificantes no solubles en agua decrece la permeabilidad de la película a la humedad y así mejora la estabilidad del producto.

Los plastificantes más comunes son :

1) Solubles en agua: Propilenglicol, glicerina, polietilenglicol.

2) No solubles en agua: Triacetin, monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de castor.

### c. Colorantes

Los colorantes usualmente mejoran la apariencia estética

y ayudan en la identificación del producto. Sin embargo bajo ciertas circunstancias estos pueden mejorar las propiedades de la película de recubrimiento aplicada.

Los colorantes comunmente utilizados en productos farmacéuticos son usualmente colorantes solubles en agua y pigmentos insolubles en agua (los cuales incluyen sales de aluminio de los colorantes solubles en agua y pigmentos inorgánicos tales como óxidos de fierro o dióxido de titanio).

Para máxima efectividad el tamaño de partícula del pigmento debe estar en el rango de los micrones y las partículas tienen que estar adecuadamente dispersadas en la película de recubrimiento. ( 1 )

## B. Recubrimiento acuoso de película fina

### 1. VENTAJAS Y DESVENTAJAS

Desde sus inicios el recubrimiento de película fina tuvo significativo crecimiento en popularidad, aunque se le consideraron algunas desventajas, principalmente aquellas en relación a la utilización de solventes tóxicos y/o inflamables.

En años recientes se ha incrementado el interés acerca de la contaminación del ambiente por residuos peligrosos como de los solventes orgánicos utilizados en el recubrimiento de película fina; afortunadamente la industria farmacéutica está dando activamente alternativas viables para solucionar este problema, y un área de gran interés es el uso de agua como solvente principal.

### 2. MATERIAS PRIMAS

Afortunadamente muchos polímeros de uso común son ampliamente disponibles para el recubrimiento acuoso. Esto es realmente cierto para los éteres de celulosa, especialmente varios grados de hidroxipropilmetilcelulosa. De hecho se aprecia que el agua es mejor solvente termodinámicamente que los solventes orgánicos. Sin embargo las soluciones resultan más viscosas que sus homólogas en solventes orgánicos aunque las soluciones con alto contenido de polímeros son requeridas para minimizar los problemas, ya que la viscosidad de estas soluciones pueden hacerlas eficientemente manejables en equipos de atomización comúnmente utilizados.

Un factor necesario es evitar el deterioro de las propiedades de la película de recubrimiento, y se sabe que los



materiales de alto grado de viscosidad producen mejores películas, y los materiales de bajo grado de viscosidad permiten una carga de sólidos alta aunque producen técnicamente películas más débiles.

Una nueva alternativa para resolver esto , involucra el uso de dispersiones de latex ( polimeros esencialmente insolubles en agua ) la utilidad de estos sistemas se debe a que permiten una carga alta de sólidos (20 - 30 % p/p) mientras que se mantienen baja la viscosidad de la formulación, una posible desventaja de estas dispersiones es que en la formulación debe contener ingredientes solubles en agua o sensitivos que permitan el rompimiento de la película en el tracto gastrointestinal. ( 2 )

Una ventaja especial de estos materiales consiste en que el agua es sólo un medio de dispersión y no un solvente.

Debido a esto el agua, no se retiene por la laca al formarse la película, sino que se evapora casi totalmente y con rapidez. En condiciones de operación óptimas y tiempos de secado suficientemente cortos, el tiempo de contacto entre la fase acuosa y la superficie de la forma farmaceutica puede reducirse de tal manera que no se permita un efecto perjudicial sobre el medicamento.

Las dispersiones acuosas de estos materiales se fabrican por emulsión. Primero se añaden los monómeros finamente dispersados en agua mediante emulsificantes, se acumulan en la superficie de separación entre las gotitas de monómeros y agua, formando micelas en la fase acuosa , en las que estan disueltas las moléculas de monómeros . En un mililitro de tal emulsión existe, aproximadamente  $10^8$  micelas con monómeros

diluidos, y  $10^{10}$  gotitas de monómeros estabilizados por el emulsionante.

La polimerización se inicia en el momento de añadir iniciadores solubles en agua, generalmente radicales, reaccionando primeramente los monómeros disueltos. Los monómeros u oligómeros activados emigran hacia micelas induciendo la polimerización de los monómeros allí disueltos.

De las micelas se forma una partícula de látex que crece por la adición de nuevos monómeros de la fase acuosa. En la misma medida, otras moléculas de monómeros emigran através de la fase acuosa hacia las partículas de látex, hasta que se deshacen todas las gotitas de monómeros, y todos los monómeros se transforman en macromoléculas. Así aumentan el tamaño de las partículas de látex, hasta que finaliza el proceso de polimerización.

La adsorción de emulsionantes en la superficie de las partículas impide una aglomeración. En un mililitro de dispersión ya lista existen aproximadamente  $10^{14}$  partículas de látex, compuesta cada una de varios centenares de macromoléculas. Estas a su vez están compuestas por aproximadamente  $10^3$ - $10^6$  elementos monomericulares que arrojan un peso molecular de  $10^5$ - $10^6$ .

El proceso de formación de la película cuando se emplean estas dispersiones es el siguiente:

Al evaporarse el agua las partículas de látex se agrupan formando una esfera densa. Con las fuerzas capilares, cada vez más intensas, que aparecen entre las partículas se produce una deformación progresiva hasta que finalmente se funden para

formar una película continua. ( 3 )

Para que la película presente una superficie uniforme y sin grieta es necesaria una temperatura mínima de formación de la película ( MFT ). Esta es una constante importante para cada tipo de dispersión y depende entre otras cosas de la composición química de los polímeros, del procedimiento de preparación y eventualmente de la adición de otras sustancias.

Para fines farmacéuticos la MFT de estas dispersiones es inferior a 20°C. de tal manera que a temperatura ambiente se consigue una correcta formación de la película.

Estas dispersiones son semejantes a los sistemas coloidales, sensibles a influjos externos que alteran la cubierta de emulsionante o que provocan su aglutinación. En estos casos se produce una agregación, al principio inapreciable, que al aumentar de grado se exterioriza por la formación de humedad y el aumento de viscosidad; finalmente aparece la coagulación, y las dispersiones coaguladas no pueden ser redispersadas siendo inutilizables. Las coagulaciones pueden ser provocadas por electrolitos, variaciones de pH, disolvente orgánico, acción del calor o del frío, y también al fuerte cizallamiento en los procesos de mezclado. Existe una marcada incompatibilidad con el estearato de magnesio. Influencias de distinto tipo, poco importantes aisladamente, pueden sumarse e incluso potenciarse entre sí.

También los pigmentos finamente divididos pueden producir una coagulación, pues absorben los emulsionantes sustrayendolos de la superficie de las partículas de látex.

Puede conseguirse una estabilidad suficiente, mediante la adición adecuada de emulsionantes u otros estabilizantes.

Tales mezclas deben ser empleadas inmediatamente, pues su estabilidad es limitada cuando se almacenan. ( 3 )

a. Plastificantes

El uso de plastificantes en el recubrimiento de película acuosa se restringe a materiales que son esencialmente solubles en agua, tales como glicerina, propilenglicol y los polietilenglicoles. Sin embargo algunas veces no es necesario el uso de plastificantes ya que puede existir una cierta cantidad de agua residual que produce una adecuada plastificación.

b. Colorantes

Como se plantea el uso del agua como solvente en el recubrimiento la idea de utilizar colorantes solubles en agua resulta interesante, sin embargo esto puede conducir a la migración del color en el secado, también dado que estas películas son relativamente delgadas la variación de peso de la película puede mostrar variación del color, así mismo verse pálidas en las orillas; estas irregularidades estiman el uso de sistemas de pigmentos.

Sin embargo para lograr la dispersión de pigmentos en soluciones acuosas de polímeros nos encontramos con el problema de que ésta se vuelve espumosa por lo que es necesario la adición de un antiespumante. ( 2 )

### C. Material de recubrimiento

El Eudragit RL 30 D es un copolímero de ésteres del ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos amonio en una relación molar de 1:20 respectivamente. Los grupos amonio están presentes en forma de sal y son los responsables de la permeabilidad de la película de recubrimiento.

Es insoluble en agua y en los jugos gástricos, aunque es hinchable y permeable; esto significa que las sustancias activas se liberan por difusión. La permeabilidad es independiente del pH; esto significa que la cesión de la sustancia activa es totalmente independiente de las variaciones de las condiciones del tracto digestivo de cada individuo.

Las películas forman unos recubrimientos incoloros, transparentes y brillantes, lo que implica formas de aspecto agradable, exentas de polvo, que se envasan sin problema alguno.

Las cubiertas pueden teñirse con pigmentos lográndose recubrimientos finos coloreados uniformemente aunque no transparentes.

Las cubiertas tienen buena tolerancia biológica y existen investigaciones toxicológicas adicionales de las mismas, no se reabsorben en el organismo, atravesando simplemente el tracto gastrointestinal y excretándose sin sufrir ninguna transformación.

Su gran estabilidad frente a acciones químicas como la

luz, el aire, el agua, su resistencia a las secreciones intestinales y a los agentes microbiológicos aseguran tanto la permanencia de las propiedades de las películas de recubrimiento durante el almacenamiento de las formas farmacéuticas así protegidas, como la constante de sus tiempos de desintegración y características de liberación del principio activo en el momento de su empleo terapéutico.

Los procesos de recubrimiento son cortos y los resultados son reproducibles lo que caracteriza la utilización de Eudragit RL 30 D como un método de recubrimiento susceptible de validarse para la fabricación de tabletas recubiertas. ( 4 )

## II. RANITIDINA

### A. Propiedades fisicoquímicas

#### 1. DESCRIPCION

##### a. Nombre químico

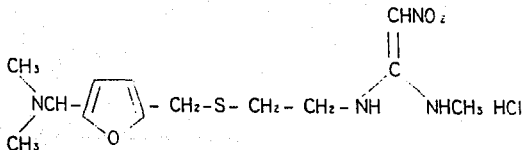
N-[2[[[5-(Dimetilamino)metil]-2-furanil] metil] tio]etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etenediamina.

2[[[5-(Dimetilamino-metil-2-furanil] metil] etil] tio]-etilamino-2-metilamino-1-nitroeteno.

##### b. Nombre generico

Ranitidina

##### c. Estructura química



d. Peso molecular

350.889 g/mol

e. Color y olor

El clorhidrato de Ranitidina, es un polvo blanco amarillento con poco o ningún olor. Un ligero olor a mercaptano puede ser percibido.

f. Punto de fusión

De 133-134 °C.

g. Solubilidad

Es libremente soluble en ácido acético y agua, soluble en metanol, escasamente soluble en etanol, muy ligeramente soluble en acetato de etilo e isopropanol y prácticamente insoluble en cloroformo y dioxano.

h. Constante de disociación

pKa = 2.19 ± 0.04

i. Características espectrofotométricas

Se presenta un máximo de absorbancia a 228 nm con un coeficiente de extinción de  $\epsilon = 23.485$  y otro máximo de absorbancia a 313 nm con un coeficiente de extinción de  $\epsilon = 16.030$ . A 313 nm se pueden realizar determinaciones cuantitativas (solución acuosa  $10^{-4}$  g/l) sin interferencia de



sus productos de degradación.

## 2. ESTABILIDAD

El hidrocloreuro de Ranitidina es un compuesto altamente hidrolizable ya que sometido a 40 °C con 55-60 % HR y a 60 °C a 100 % HR se degrada en 8 días con un 5 y 11.5 % de degradación respectivamente. ( 5 )

Los productos de degradación que pueden ser observados en la cromatografía de capa fina son:

- 1) 5-N,N-Dimetilaminometil-2-furilmetanol
- 2) 3-Metilamino-5,6-dihidro-2H-1,4-tiazin-2-ona oxima
- 3) N-Metil-nitracetamida
- 4) 1-[2-(5-dimetilaminometilfurfuriltio)etil-aminol-2-nitro-etenóxido
- 5) N,N-Dimetil-5-(2-aminometiltiometil)furfurilamina

(6)

## B. Propiedades farmacológicas

### 1. ACCION FARMACOLOGICA

La Ranitidina es un antagonista de los receptores H<sub>2</sub>, su estructura es muy diferente a la de la Cimetidina, ya que no contiene un grupo imidazol el cual se creía era indispensable para los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>. La Ranitidina es 4 a 10 veces más potente que la Cimetidina en la inhibición de la secreción ácida gástrica basal y estimulada tanto en el hombre como en los animales.

Las pruebas terapéuticas que comparan a la Ranitidina con la Cimetidina, demostraron que una dosis de 150 mg dos veces al día de la primera, es tan efectiva como 1000 mg de la segunda dividida en 4 dosis al día; incrementando el efecto curativo de las úlceras gástrica y duodenal en un período de 4 a 8 semanas.

La Ranitidina administrada en una dosis simple de 150 mg en la noche decrece la incidencia de la úlcera recurrente.

Estudios preliminares en el síndrome de Zollinger-Ellison y en pacientes intolerantes ó no responsivos a la Cimetidina, indican que la Ranitidina controla al hiperácidez y cura más la úlcera, incluyendo aquellas que fueron tratadas por meses con Cimetidina 1 a 1.6 g diariamente.

La Ranitidina a diferencia de la Cimetidina no produce efectos androgénicos y no altera el metabolismo hepático de los fármacos. Es bien tolerada, estudios preliminares reportan que la Cimetidina al causar efectos adversos, puede ser sustituida por la Ranitidina y sobre todo en

pacientes intolerantes a la Cimetidina. ( 6 )

## 2. ESTUDIOS FARMACODINAMICOS

Estudios en animales muestran que la Ranitidina es un inhibidor competitivo de la histamina en los receptores H<sub>2</sub>. In vitro e in vivo es más activo que la Cimetidina en una base molar. En humanos, la Ranitidina inhibe la secreción ácida basal y la estimulada por pentagastrina, histamina y la comida normal, siendo de 4 a 10 veces más activa que la Cimetidina en pacientes sanos y en pacientes con úlcera duodenal. Dosis simples de Ranitidina de 50, 100, 150, y 200 mg reducen el medio ácido estimulado por pentagastrina en 42, 75, 85 y 95 % respectivamente en individuos sanos. Después de una administración de una dosis simple oral de Ranitidina de 150 mg, la secreción ácida gástrica basal es inhibida entre un 38 y un 70 % en un período de 5 a 10 horas. La administración oral de 150 mg dos veces al día a pacientes con úlcera duodenal, produce una reducción de la acidez intragástrica del 70 % en 24 horas. La acidez producida por la noche decrece un 90 %.

Bajo condiciones similares a las anteriores, en la práctica clínica, la acidez de 24 horas fue reducida de 89 % y 71 % con 300 y 400 mg de Ranitidina respectivamente. Una dosis de 1000 mg diariamente reduce la acidez gástrica de 24 horas en un 48 %.

En individuos sanos y en pacientes con úlcera duodenal, la Ranitidina no altera significativamente la gastrina sérica, la secreción pancreática ó mucosa. La pepsina producida es reducida.

La secreción de prolactina sérica no se incrementa por cada administración aguda o repetida de dosis usuales terapéuticas de Ranitidina; pero las concentraciones son elevadas después de una inyección intravenosa con una dosis de 300 mg. A diferencia de la Cimetidina, la Ranitidina no produce efectos androgénicos en animales y humanos, no produce efectos en el metabolismo de fármacos del hígado. ( 6 )

### 3. FARMACOCINETICA

Después de la administración oral, la máxima concentración plasmática fue lograda entre 1 y 2 horas, no es influenciada por los alimentos. Después de una administración oral de 150 mg de Ranitidina la máxima concentración plasmática fue cerca de 400 ng/ml.

La biodisponibilidad reportada después de una dosis simple varia entre 40 y 88 % pero presenta mayor tendencia al 50 %. Los valores de la biodisponibilidad y el aclaramiento hepático sugieren un metabolismo del tipo del "primer paso" después de la administración oral.

El volumen aparente de distribución es de 1.2 a 1.8 L/Kg, en sujetos sanos la concentración de Ranitidina del fluido cerebroespinal es de 1/20 a 1/30 parte de la muestra del plasma en el mismo tiempo.

La Ranitidina se une en un 15 % a las proteínas. La mayor parte de una dosis oral o intravenosa que se excreta en la orina es la forma de Ranitidina sin cambio. El aclaramiento hepático es cerca del 30 % del aclaramiento total después de una administración intravenosa y cerca de 73 % después de una administración oral. Después de una dosis repetida la vida

media de eliminación de la Ranitidina es de 2.25 horas.

Estudios recientes de la relación entre la concentración plasmática y la inhibición de la secreción ácida, indica que la concentración de cerca de 180 ng/ml se requiere para una inhibición del 50 % de una secreción estimulada por pentagastrina en un período de 2 horas. ( 8 )

#### 4. PRUEBAS TERAPEUTICAS

En pruebas con placebo y comparativas con Cimetidina, el grado curativo de las úlceras duodenales, después de un tratamiento de 4 semanas se reportó en un rango del 60 y 100%. Se demostró que una dosis de 150 mg dos veces al día de Ranitidina es más efectiva que el placebo y no hay diferencia significativa a una dosis de 1000 mg de Cimetidina dividida en 4 dosis.

No hay diferencia significativa entre la administración de 300 mg de Ranitidina y 1000 mg de Cimetidina diarios, sin embargo se encontró que la Ranitidina es más efectiva en la aceleración de la curación de la úlcera duodenal después de un tratamiento de 4 semanas, aunque el grado de curación no fué ampliamente diferente (74 y 68 % ), otros estudios reportaron que el grado de curación en un tratamiento de 4 semanas fué de 63 a 82 % con 300 mg diarios de Ranitidina y de 60 a 84 % con 1000 mg de cimetidina diarios. Después de 8 semanas el grado de curación fue de 85 a 92 % con Ranitidina y de 88 a 95 % con Cimetidina.

La Ranitidina en una dosis de 300 mg diarios puede ser usada en el tratamiento de la ulceración péptica la cual puede persistir no obstante el tratamiento con 1 a 1.6 g diarios de

Cimetidina por 2 a 36 meses.

Estudios controlados con placebo demostraron que 150 mg de Ranitidina 2 veces al día aumenta el grado de curación de la úlcera gástrica, el grado de curación fue del 59 al 78 % después de 3 ó 4 semanas de tratamiento.

Pruebas recientes controladas con placebo y en comparación con Cimetidina, indicaron que una dosis simple de 150 mg de Ranitina por la noche disminuye la recurrencia de úlcera duodenal. Después de mantener el tratamiento con 150 mg de Ranitidina y 400 mg de Cimetidina por 12 meses se encontró una recurrencia de la úlcera en un 25 y 24 % respectivamente.

En pacientes con reflujo esofágico se encontró una mejoría con una dosis de 150 mg de Ranitidina dos veces al día demostrado con endoscopia y biopsia.

En estudios con el síndrome de Zollinger-Ellison, y en pacientes intolerantes a la Cimetidina, se demostraron que dosis arriba de 900 mg diarios de Ranitidina controlan los síntomas en períodos prolongados y cura las úlceras sin causar efectos colaterales desagradables.

Estudios iniciales de Ranitidina en el tratamiento y prevención de la hemorragia gastrointestinal en pacientes extremadamente enfermos no dieron resultados respecto a los posibles beneficios de este fármaco aunque se encontraron algunos estudios en pacientes con úlcera duodenal. ( 6 )

## 5. EFECTOS COLATERALES

En estudios de corto plazo controlados y abiertos en el

tratamiento de ulceración péptica, y en pacientes tratados por largos periodos las dosis de 100 y 150 mg de Ranitidina dos veces al día fué bien tolerada con efectos colaterales tales como erupción cutánea, dolor de cabeza y mareos; fueron reportadas en el 3 % de los pacientes. En casos individuales la Ranitidina sustituyó a la Cimetidina en pacientes intolerantes a este fármaco sin causar una recurrencia de ginecomastia e impotencia sexual. ( 8 )

## 6. DOSIS

La dosis oral para adultos usualmente es de 150 mg dos veces al día en el tratamiento de la úlcera duodenal y gástrica benigna. El tratamiento puede continuarse hasta que la úlcera haya sido curada ó si el aseguramiento endoscópico no es posible, de 4 a 8 semanas. En experiencia limitada con el tratamiento del síndrome Zollinger Ellison, la cantidad de Ranitidina a administrar pueden ser de 600 a 900 mg diarios divididos en varias dosis. La dosis de 150 mg de Ranitidina por la noche es usada para mantener un tratamiento que prevenga la recurrencia de la úlcera.

La dosis puede ser disminuida en pacientes con mal funcionamiento renal. ( 6 )

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuando se pretende elaborar un recubrimiento para tabletas, el formulador se enfrenta al problema de seleccionar una película que resulte adecuada para los fines requeridos como puede ser una desintegración rápida con una máxima eficacia de protección al principio activo.

Usualmente el Eudragit RL 30 D no es soluble en agua, pero los grupos amonio que posee forman pequeños poros que permiten el paso del agua através de la película de recubrimiento lo que hace que la tableta se hinche y se rompa liberando así el principio activo. Sin embargo cuando se requiere que la desintegración sea rápida, se busca un medio para formar canales que permitan el paso del agua al interior de la tableta y la salida del principio activo de la misma más rápidamente.

Por lo que si se aplica el Eudragit RL 30 D en combinación con una sustancia hidrofílica, que permita la formación de canales de permeabilidad como puede ser la Hidroxipropilmetilcelulosa, se lograra una disminución considerable en el tiempo de desintegración de la tableta.

Sin embargo debe encontrarse una relación óptima de ambos componentes en la formulación de la película de recubrimiento que nos permitan una desintegración rápida y una protección eficiente al principio activo.

La Ranitidina es un principio activo altamente hidrolizable por lo que las tabletas de este compuesto requieren una cubierta que le proporcione una estabilidad



física al medio ambiente en particular a la humedad y la luz, así mismo para mejorar su biodisponibilidad se requiere que la desintegración de la tableta se lleve a cabo en el estómago, es decir el tiempo de desintegración debe de ser relativamente corto.

El recubrimiento de las tabletas de Ranitidina se venia haciendo anteriormente con solventes orgánicos y ante la nueva propuesta de disminuir en medida de lo posible la contaminación ambiental se ha propuesto realizar el recubrimiento mediante un método acuoso que permita una desintegración rápida y además una protección eficiente al principio activo durante el proceso de recubrimiento y después de él.

## IV. OBJETIVOS

### A. General

Elaborar una película de recubrimiento acuoso para comprimidos de Ranitidina, que le proporcione estabilidad física y química al principio activo; y también una desintegración rápida que permita su biodisponibilidad en el estómago.

### B. Específicos

Determinar la compatibilidad del principio activo con los excipientes de la formulación de recubrimiento.

Analizar la relación entre el tiempo de desintegración y la composición de la película de recubrimiento.

Elegir la composición de la película adecuada para los comprimidos de Ranitidina.

Evaluar la desintegración de los comprimidos de Ranitidina recubiertos.

## V. HIPOTESIS DEL TRABAJO

Al aplicar un filmógeno ( Eudragit RL 30 D ) combinado con una sustancia hidrofílica ( HPMC ), en una proporción adecuada se permitirá la formación de canales de permeabilidad acuosa, con lo que se logrará mejorar el tiempo de desintegración y la biodisponibilidad de los comprimidos de Ranitidina en el estómago; obteniendo finalmente un producto seguro y eficiente.

## VI. METODOLOGIA

### A. Material

#### 1. EQUIPO

Bombo grageador Erweka capacidad 3 Kg diámetro 35 cm  
Pistola de aspersión Walter mod. UA. HBA. tobera 1 mm  
Regulador de flujo Cole palmer  
Bomba peristáltica Cole palmer-Master Flex 70 15-20  
Inyector de aire C. Roquero  
Desintegrador Kinet  
Disolutor de paletas Elecsa  
Estufas de estabilidad Caisa  
Balanza analítica Sartorius  
Balanza granataria Ohaus  
Durómetro Erweka  
Friabilizador Erweka  
Espectrofotómetro Perkin Elmer lámbda 2  
Agitador magnético Magne stir

#### 2. MATERIAL DE LABORATORIO

Vasos de precipitados 100, 250, 500 ml  
Probeta 50, 100, 1000 ml  
Pipetas graduadas 1, 5, 10 ml  
Placas de vidrio 20 x 20 cm  
Vidrios de reloj diferentes diámetros  
Cámaras de elución  
Tubos de ensaye  
Matraces aforados 10, 25, 50, 100 ml

Termómetro -10 a 150°C

Micropipeta 50 µl

Espátula

### 3. REACTIVOS

2	Kg de comprimidos de Ranitidina ....(Senosiain)
5	Kg de núcleos placebo 9 mm de diámetro 4 mm de altura .....(Helm de México S.A.)
1.5	Kg Eudragit RL 30 D .....(Helm de México S.A.)
1	Kg HPMC USP .....(Helm de México S.A.)
1	Kg Talco sanitizado .....(Helm de México S.A.)
1	Kg Dióxido de titanio GR .....(Helm de México S.A.)
0.3	Kg Polietilenglicol USP .....(Helm de México S.A.)
0.5	lt Citroflex USP.....(Helm de México S.A.)
5	g Antiespumante USP .....(Helm de México S.A.)

### 4. MATERIAL PARA CROMATOGRAFIA

Silica gel HF 254 .....	(Merck)
Metanol G.R. ....	(J.T. Baker)
Hidróxido de amonio 25% G.R. ....	(J.T. Baker)
Acetato de etilo G.R. ....	(J.T. Baker)
Agua destilada	

## B. Método

## 1. DIAGRAMA DE FLUJO

Para poder desarrollar el presente trabajo, se planteó el siguiente diagrama de flujo.

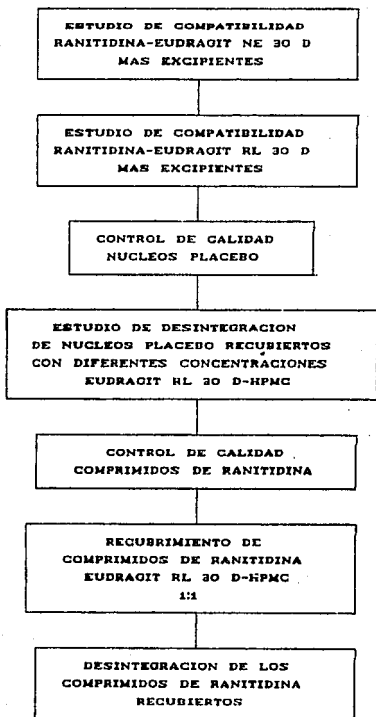


FIGURA 1 Diagrama de flujo desarrollado en el trabajo experimental.

## 2. ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD

Cada uno de los componentes de la formulación (Talco, Dióxido de titanio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Citroflex y Eudragit NE 30 D, previamente secado a 110°C) de recubrimiento se mantuvo en contacto con el principio activo en una relación 1:1 (10 mg de principio activo), en frascos viales transparentes con tapón de plástico, a condiciones de 25, 40 y 50 °C, así como con luz blanca por un período de 2 meses; planeándose un muestreo los días 2, 4, 6, 10, 12, 15, 18, 20, 24, 28 y 30 posteriores al inicio del estudio.

Para realizar el estudio se llevó a cabo una cromatografía en capa fina con sílica gel HF 254 en placas de vidrio de 20 x 20 cm utilizando como medio de elución: Acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio al 25 % en una relación 1:5:1 respectivamente. ( 8 )

Las muestras (10 mg de Ranitidina) se solubilizaron en metanol (2 ml), quedando una concentración de 5 mg/ml, para poder observar la mancha en luz ultravioleta. En la placa se colocaron 20 µl de muestra conteniendo 100 µg de muestra, separadas aproximadamente 1 cm unas de otras.

En la cámara de elución se adicionaron 100 ml del eluyente, dejándose reposar 30 minutos hasta alcanzar el equilibrio, se colocaron las placas y se dejaron eluir sin perder el frente del disolvente. Se compararon los Rf con un estándar normal y uno degradado (50°C, 100% HR, 5 días). ( 8 )

### 3. DETERMINACION DE LA RELACION DE HPMC Y EUDRAGIT RL 30 D EN LA PELICULA DE RECUBRIMIENTO.

En este caso se utilizó un diagrama de dos fases, consistente en dos componentes (HPMC y Eudragit RL 30 D) con distintas propiedades sobre una misma variable de respuesta determinada (tiempo de desintegración), cada componente se expresa en función de su concentración (%) para posteriormente representarse en una gráfica similar a la que se muestra en la figura 2.

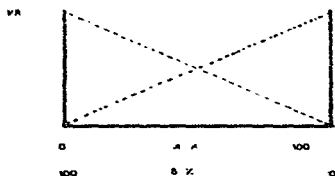


FIGURA 2 Representación esquemática de un diagrama de dos fases.

En base a la formulación otorgada en la información técnica del Eudragit RL 30 D se obtuvo la cantidad exacta de cada componente necesaria en cada lote estudiado.

Primeramente se realizó un estudio en nucleos placebo, se formaron siete lotes de 800g cada uno a fin de poder recubrir y analizar diferentes concentraciones de Eudragit RL 30 D/ HPMC. Y las relaciones estudiadas se presentan en la tabla 1:

TESTS CON  
FALLA DE ORIGEN



EUDRAGIT RL 30 D C%	HPMC C%
100	0
90	10
80	20
70	30
60	40
50	50
0	100

TABLA 1 Relaciones de HPMC Y Eudragit RL 30 D evaluadas.

La formulación original de recubrimiento es la siguiente:

Suspensión de pigmentos

Agua	69.90 %
Talco	17.00 %
Poliethylenglicol 6000	1.00 %
Dióxido de titanio	8.00 %
Pigmento	4.00 %
Emulsión antiespumante	0.10 %
	<hr/>
	100.00 %

Dispersión

Eudragit RL 30 D	}	11.01 %
HPMC		
Plastificante		2.20 %
Agua		86.79 %
		<hr/>
		100.00 %

Contenido de sólidos: 21.6 %

Contenido de laca seca: 9.5 %

Al recubrir una forma farmacéutica se requiere conseguir un determinado espesor por lo que es preciso que la cantidad de laca a aplicar guarde relación con la superficie de aquella.

Si se divide la superficie  $S$  ( $\text{cm}^2$ ) de una forma por su peso  $P$  (mg), se obtiene inmediatamente la cantidad en % de laca o bien la cantidad de laca seca (g) por 100 g de producto para un recubrimiento de 1  $\text{mg}/\text{cm}^2$ . Si para ciertas aplicaciones se requieren cantidades mayores o menores, debe de multiplicarse el valor obtenido anteriormente por  $L$  que equivale a los mg de laca seca por  $\text{cm}^2$ .

Para determinar la superficie de un comprimido redondo se utiliza la fórmula:

$$S = \pi (d * h + 1/2 d^2)$$

Donde  $d$  = diámetro en mm

$h$  = altura en mm

Los núcleos placebo con los que se trabajó tenían un diámetro de 8 mm y una altura de 4 mm además un peso de 200 mg, y la superficie de estos núcleos fué de:

$$S = \pi (8 * 4 + 1/2(8)^2)$$

$$S = 201.0619 \text{ mm}^2$$

Por lo que la cantidad de laca a aplicar se determinó de según las ecuaciones a, b y c:

$$\begin{array}{l} \text{Cantidad aplicable} \\ \text{de laca seca} \end{array} = \frac{S (\text{mm}^2) \quad L (\text{mg/cm}^2)}{P (\text{mg})} \quad (\text{a})$$

$$\begin{array}{l} \text{Cantidad aplicable} \\ \text{de laca seca} \end{array} = \frac{(201.0619 \text{ mm}^2)(2 \text{ mg/cm}^2)}{200 \text{ mg}} \quad (\text{b})$$

$$\begin{array}{l} \text{Cantidad aplicable} \\ \text{de laca seca} \end{array} = 2.01061 \% \quad (\text{c})$$

Lo que se interpreta como 2.01061 g de laca seca por 100 g de producto. Considerando que la dispersión de Eudragit RL 30 D se encuentra al 30 % y la solución de HPMC al 10 %, las formulaciones de cada lote quedaron como se muestra en la tabla 2 :

Lote N HPMC	Eudragit RL 30 D (30%) ( g )	HPMC (10%)  ( g )	Plastifi- cante  ( g )	Agua   ( g )
0 N	53.0100	0.0	3.2140	89.2626
10 N	48.2543	16.0840	3.2140	78.5403
20 N	42.9926	22.1690	3.2140	67.8270
30 N	37.5210	28.2540	3.2140	57.0936
40 N	32.1692	34.3390	3.2140	46.3702
50 N	26.8080	40.4240	3.2140	35.6420
100 N	0.0	46.5090*	3.2140	24.9138

\*La cantidad de HPMC es como materia prima

TABLA 2 Formulación de recubrimiento para cada concentración analizada.

Las cantidades correspondientes a las suspensiones de pigmentos se mantuvieron constantes para todos los lotes quedando la formulación de la siguiente manera:

Dispersión de pigmentos

Agua	102.1070 g
Talco	24.8320 g
Polietilenglicol 6000	1.4607 g
Dióxido de titanio	11.6861 g
Pigmento	5.8430 g
Antiespumante	0.1460 g
	<hr/>
	146.0748 g

#### 4. PROCESO DE RECUBRIMIENTO

Antes de proceder a recubrir los núcleos placebo se les realizó un control de calidad consistente en desintegración, variación de peso, friabilidad, dureza y análisis dimensional (para poder determinar la cantidad de laca seca) con el fin de garantizar la homogeneidad de los siete lotes analizados.

En el bombo se colocaron 800 g de núcleos placebo y se precalentaron a 30°C eliminando el posible polvo que pudieran contener, con una temperatura de inyección de 60°C a una velocidad de 10 rpm, con un ángulo de inclinación de 30°, por aproximadamente cinco minutos. Al empezar a recubrir se aumento la velocidad a 30 rpm.

La dispersión se aplicó continuamente a una velocidad de 7.3 g de dispersión/min, terminando de recubrir en un tiempo aproximado de 40 minutos, y se dejó pulir 10 minutos reduciendo la velocidad de rotación a la de precalentamiento y dejando de aplicar aire caliente para que se enfriaran.

Una vez terminado cada recubrimiento se procedió a evaluar la desintegración de cada lote.

## VII. RESULTADOS

### A. Estudio de compatibilidad

#### 1. EUDRAGIT NE 30 D

Una vez desarrollado el estudio de compatibilidad que se efectuó a la Ranitidina con el Eudragit RL 30 D y los demás excipientes de la formulación de recubrimiento; y el cual fué analizado mediante cromatografía en capa fina; se recabaron los resultados que se presentan a continuación en la tabla 3.

## ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD CON EUDRAGIT NE 30 D

DIAS	OBSERVACIONES	CONDICIONES			
		20°C	40°C	60°C	LUZ BLANCA
2	DEGRADACION	-	-	-	-
	COLOR EN SOLUCION	-	-	-	-
4	DEGRADACION	-	-	-	-
	COLOR EN SOLUCION	-	-	-	-
6	DEGRADACION	-	-	σ+	-
	COLOR EN SOLUCION	-	-	1C	-
8	DEGRADACION	-	-	1+	-
	COLOR EN SOLUCION	-	1C	1O	1C
10	DEGRADACION	-	-	1-σ+	1,2 Y 5 +
	COLOR EN SOLUCION	-	1C	1O	1C
12	DEGRADACION	-	1-σ+	1-2 Y 5-σ+	-
	COLOR EN SOLUCION	-	-	1 Y σO 2C	1-σC
20	DEGRADACION	2+	1,2 Y σ+	1,2 Y σ+	1-σ+
	COLOR EN SOLUCION	1,3-σO 2 Y 4C	1,3-σO 2 Y 4C	1,3-σO 2 Y 4C	1,5-σO 2 Y 4C
24	DEGRADACION	2 Y σ+	1,2 Y σ+	1-σ+	1+
	COLOR EN SOLUCION	1,5-σO 2 Y 4C	1,5-σO 2 Y 4C	1,5-σO 2 Y 4C	1,5-σO 2 Y 4C

TABLA 2 Resultados del estudio de compatibilidad de Moxidina y Eudragit NE 30 D mas excipientes.

- 1 EUDRAGIT NE 30 D
- 2 MONOHIDROXIPROPILMETILCELULOSA
- 3 TALCO
- 4 DIOXIDO DE TITANIO
- 5 CITRAFOLIX
- 6 MEZCLA DE LOS EXCIPIENTES

- C AMARILLO CLARO  
O AMARILLO OSCURO  
- NO EXISTE  
+ EXISTE

## 2. EUDRAGIT RL 30 D

Una vez realizado el estudio de compatibilidad con Eudragit NE 30 D encontramos que existe una cierta incompatibilidad, por lo que se propuso un cambio de recubrimiento y que siguiera siendo una dispersión acuosa por lo tanto se eligió a el Eudragit RL 30 D

Siguiendo el mismo patrón del estudio anterior se mantuvo en contacto a la Ranitidina con cada uno de los componentes de la película y en el transcurso de dos meses no se observó ningún producto de degradación en el análisis cromatográfico, excepto que las soluciones de las muestras con metanol, que se realizaban para la aplicación de las mismas en la placa, en el último análisis; se veían ligeramente amarillas a la temperatura de 25°C, un poco más amarillas a 40°C y todavía más amarillas a 50°C, pero no existían productos de degradación.

\*NOTA: La temperatura de 50°C se eligió en base a que al efectuar el secado de la dispersión de Eudragit que esta cambiaba a un color café desde los 110°C hasta los 60°C por lo que se decidió cambiar la máxima temperatura del estudio.



B. Determinación de la relación de HPMC y Eudragit RL 30 D

1. NUCLEOS PLACEBO

Los resultados obtenidos del control de calidad de los núcleos placebo fueron los siguientes:

a. Friabilidad

(20 tabletas)

INICIAL (g)	FINAL (g)	% FRIABILIDAD
3.98	3.98	APROX 0.0
3.99	3.99	APROX 0.0
3.98	3.98	APROX 0.0
3.98	3.98	APROX 0.0

TABLA 3 Resultados de friabilidad de los núcleos placebo sin recubrir.

b. Desintegración

NUMERO DE LOTE	TIEMPO (Min)
1	230:12
2	230:02
3	242:00
4	232:05
5	240:04
6	240:04
7	230:00
8	227:00
9	230:00
10	230:00
Promedio = 230:13	
Desviación estandar = 0:729	

TABLA 4 Resultados del tiempo de desintegración de los núcleos placebo sin recubrir.

c. Dureza

Muestra	Dureza (Kg/cm <sup>2</sup> )		
	1	4.50	3.25
2	4.25	4.25	4.50
3	4.75	3.50	4.00
4	3.50	3.25	3.50
5	4.00	3.50	3.00
6	4.00	3.50	4.75
7	3.50	4.50	2.75
8	3.25	3.75	2.00
9	4.00	3.75	3.75
10	3.75	3.75	4.25
Promedio = 3.825			
desv. estandar = 0.4821			

TABLA 5 Resultados de la dureza de los nucleos placebo sin recubrir.

d. Variación de peso

MUESTRA	PESO				
	(g)				
1	0.1991	0.2027	0.2029	0.2048	0.2058
2	0.2008	0.2001	0.2053	0.2040	0.2059
3	0.2006	0.2057	0.2052	0.2027	0.2059
4	0.1950	0.2050	0.1997	0.2050	0.2071
5	0.1996	0.2040	0.2029	0.2052	0.2056
6	0.1981	0.2067	0.2024	0.2052	0.2052
7	0.1996	0.2062	0.2045	0.1994	0.2059
8	0.1974	0.2054	0.2027	0.2026	0.2056
9	0.2068	0.1967	0.2049	0.2065	0.2026
10	0.2035	0.2064	0.2051	0.2008	0.2040
11	0.2028	0.2037	0.2046	0.2042	0.2012
12	0.2047	0.2030	0.2040	0.2023	0.2047
13	0.2047	0.2051	0.2027	0.2041	0.2053
14	0.1957	0.2051	0.2040	0.2024	0.2000
15	0.2031	0.2039	0.2046	0.2017	0.2071
16	0.2045	0.2041	0.2046	0.2030	0.2045
17	0.2042	0.2049	0.2058	0.2058	0.2002
18	0.2060	0.2027	0.2012	0.2041	0.2021
19	0.2019	0.2004	0.2044	0.2033	0.2053
20	0.2029	0.2029	0.2060	0.2013	0.2034
Promedio = 0.202 g					
Desviación estandar = $2.424 \times 10^{-3}$					

TABLA 6 Resultados de la variación de peso de los nucleos placebo sin recubrir.

## 2. NUCLEOS PLACEBO RECUBIERTOS

Los resultados del tiempo de desintegración de los lotes recubiertos de núcleos placebo fueron los siguientes:

a. Desintegración

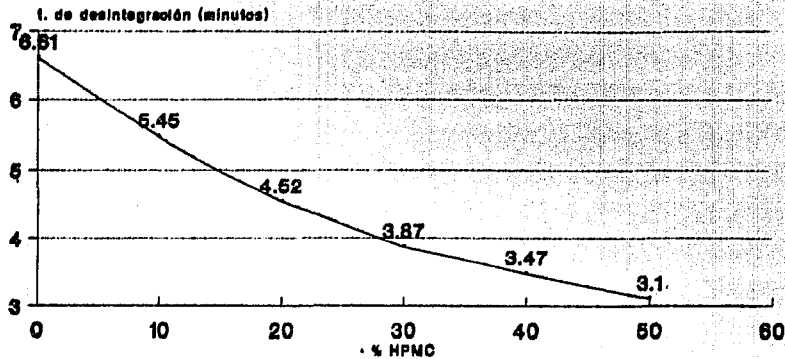
## (NUCLEOS PLACEBO RECUBIERTOS)

N HPNC	TIEMPO (MIN)						
	0N	10N	20N	30N	40N	50N	100N
PRUEBA							
1	0230:00	3228:01	4224:00	5220:04	6200:09	7000:05	8100:04
2	0240:00	3248:03	4237:04	5230:09	6240:00	7020:00	8200:07
3	0230:00	3218:08	4234:00	5240:08	6250:01	7000:04	8200:00
4	0230:00	3230:09	4203:05	5230:08	6220:07	7000:00	8200:08
5	0230:00	3228:01	4228:08	5237:01	6242:02	7000:08	8250:04
6	0230:04	3232:00	4230:02	5238:00	6220:00	7020:01	8200:04
7	0230:01	3230:04	4231:01	5200:08	6227:01	7020:03	8220:08
8	0240:04	3237:00	4234:09	5240:09	6210:04	7040:02	8200:04
9	0230:00	3238:01	4241:05	5238:01	6225:09	7020:04	8250:00
10	0230:05	3207:05	4232:09	5234:08	6235:00	7020:00	8220:07
From	0230:00	3222:04	4231:02	5221:02	6228:02	7000:00	8222:04

TABLA 7 Resultados del tiempo de desintegración para cada lote de núcleos placebo recubiertos.

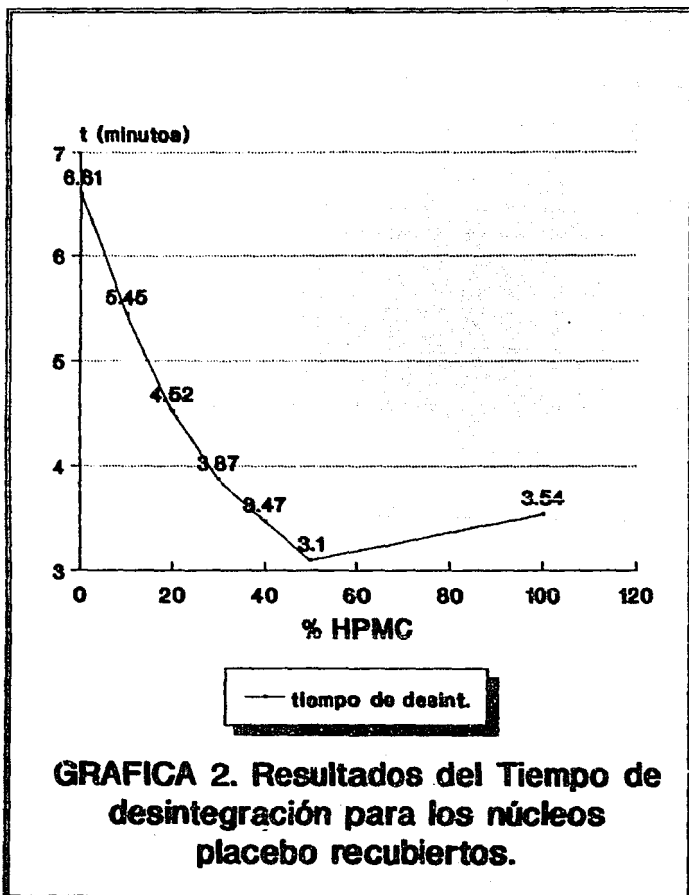
A continuación se presentan las gráficas obtenidas en el estudio de recubrimiento en los núcleos placebo para determinar la relación óptima de HPNC y Eudragit RL 30 D en la película de recubrimiento.

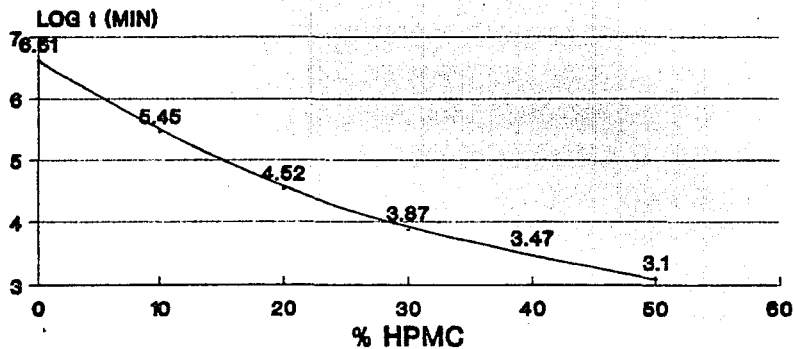
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



— tiempo de desint.

**GRAFICA 1. Resultados de tiempo de desintegración para los núcleos placebo recubiertos.**





— tiempo de desint.

**GRAFICA 3. Resultados logarítmicos del tiempo de desintegración para núcleos placebo recubiertos.**



b. Variación de peso

(NUCLEOS RECUBIERTOS)

LOTE (N.º EPIC)	0	50	60	70	80	90	100
MEDIA	0.2031	0.2060	0.2078	0.2070	0.2058	0.2058	0.2045
VARIANZA	0.0021	0.0020	0.0021	0.0021	0.0022	0.0028	0.0020

TABLA 8 Resultados de la variación de peso de los núcleos recubiertos.

## 4. COMPRIMIDOS DE RANITIDINA

a. Friabilidad

INICIO (g)	FINAL (g)	N° FRIABILIDAD
d. 2649	d. 2833	O. 4002
d. 2574	d. 2889	O. 8755
d. 2321	d. 2800	O. 8380
PROMEDIO = O. 8052		

TABLA 9 Resultados de friabilidad presentada en los comprimidos de Ranitidina.

b. Desintegración

LOTE	TIEMPO (min)
1	0:58:03
2	7:14:05
3	7:14:07
PROMEDIO=7:00.82	

TABLA 10 Resultados del tiempo de desintegración para los comprimidos de Ranitidina.

c. Dureza

Muestra	Dureza (Kg/cm <sup>2</sup> )
1	10.75
2	11.25
3	9.75
4	7.50
5	8.50
6	8.00
7	9.75
8	10.00
9	9.75
10	8.00
PROMEDIO = 9.325	
DESV. STD = 1.2985	

TABLA 11 Resultados de la dureza de los comprimidos de Ranitidina.

d. Variación de peso

Muestra	Peso (g)				
	1	0.3133	0.3096	0.3064	0.3058
2	0.3109	0.3121	0.3073	0.3024	0.3096
3	0.3041	0.3017	0.3095	0.3039	0.3104
4	0.3032	0.3095	0.3097	0.3094	0.3084
5	0.3088	0.3114	0.3125	0.3050	0.3045
6	0.3031	0.3122	0.3091	0.3109	0.3102
7	0.3053	0.3098	0.3116	0.3061	0.3098
8	0.3107	0.3106	0.3124	0.3126	0.3079
9	0.3055	0.3099	0.3096	0.3062	0.3100
10	0.3089	0.3087	0.3052	0.3090	0.3104
11	0.3114	0.3145	0.3086	0.3141	0.3130
12	0.3107	0.3096	0.3040	0.3092	0.3076
13	0.3042	0.3104	0.3029	0.3099	0.3097
14	0.3109	0.3109	0.3080	0.3092	0.3075
15	0.3056	0.3103	0.3146	0.3072	0.3071
16	0.3081	0.3109	0.3066	0.3018	0.3027
17	0.3044	0.3050	0.3106	0.3146	0.3117
18	0.3075	0.3104	0.3094	0.3096	0.3125
19	0.3082	0.3072	0.3085	0.3072	0.3077
20	0.3026	0.3102	0.3096	0.3052	0.3089
Promedio = 0.30589 g Desviación estándar = $3.0987 \times 10^{-3}$					

TABLA 12 Resultados de la variación de peso de los comprimidos de Ranitidina.

## 5. COMPRIMIDOS DE RANITIDINA RECUBIERTOS

HPMC/EUDRAGIT RL 30 D 50:50

a. Desintegración

LOTE	TIEMPO (min)
1	8:22:07
2	8:15:05
3	8:17:06
4	8:20:00
5	8:12:03
6	8:22:09
PROMEDIO=7:09.23	

TABLA 12 Resultados del tiempo de desintegración para los comprimidos de Ranitidina recubiertos.

b. Variación de peso

Muestra	Peso				
	(g)				
1	0.3100	0.3096	0.3124	0.3116	0.3109
2	0.3111	0.3123	0.3048	0.3126	0.3122
3	0.3162	0.3063	0.3009	0.3109	0.3151
4	0.3077	0.3070	0.3100	0.3150	0.3052
5	0.3099	0.3124	0.3090	0.3113	0.3096
6	0.3032	0.3109	0.3022	0.3104	0.3093
7	0.3085	0.3100	0.3086	0.3120	0.3052
8	0.3070	0.3066	0.3079	0.3100	0.3057
9	0.3099	0.3144	0.3047	0.3026	0.3092
10	0.3062	0.3028	0.3067	0.3085	0.3063
11	0.3088	0.3067	0.3131	0.3059	0.3069
12	0.3059	0.3067	0.3116	0.3053	0.3061
13	0.3155	0.3144	0.3134	0.3032	0.3060
14	0.3089	0.3073	0.3087	0.3114	0.3121
15	0.3056	0.3054	0.3040	0.3127	0.3063
16	0.3059	0.3026	0.3072	0.3093	0.3112
17	0.3082	0.3117	0.3083	0.3123	0.3100
18	0.3090	0.3067	0.3118	0.3055	0.3170
19	0.3063	0.3070	0.3105	0.3020	0.3141
20	0.3110	0.3121	0.3142	0.3048	0.3019
Promedio = 0.3087 g					
Desviación estándar = $3.59 \times 10^{-3}$					

Tabla 14 Resultados de variación de peso de los comprimidos de Ranitidina recubiertos.

## VIII. ANALISIS DE RESULTADOS

En el estudio de compatibilidad efectuado se puede apreciar que existe una incompatibilidad de la Ranitidina y el Eudragit NE 30 D, ya que en un plazo de ocho días se empieza a observar un producto de degradación en el análisis cromatográfico de dicha mezcla a 60°C; y a los diez días se observan dos productos de degradación, lo cual se supone fué ocasionado por la interacción de los grupos carboxílicos del Eudragit NE 30 D y los grupos amino de la Ranitidina.

Sin embargo no se encontró ninguna incompatibilidad entre el Eudragit RL 30 D y la Ranitidina en el transcurso de dos meses. Esto puede ser debido a que este material contiene grupos amonio que no tienen ninguna interacción con los grupos amino de la Ranitidina. Por lo que se eligió esta dispersión para recubrir los comprimidos de este principio activo.

Cuando se hizo el estudio de los núcleos placebo recubiertos para determinar la concentración más adecuada para recubrir los comprimidos de Ranitidina, con el fin de obtener un recubrimiento de rápida desintegración, se observó lo siguiente:

Se puede apreciar que en la gráfica 1 existe una tendencia a la disminución en el tiempo de desintegración conforme aumenta la cantidad de Hidroxipropilmetilcelulosa en la formulación; lo que implica que la adición de la HPMC, realmente promueve la formación de canales de permeación, es decir al formarse la película de recubrimiento las moléculas de HPMC, quedan atrapadas entre la red de polimetacrilato; de tal manera que al estar en contacto con el agua, éstas se

disuelven permitiendo la entrada del solvente a la tableta, posteriormente ésta se hincha haciendo que la película se rompa logrando finalmente que se desintegre.

También se observa en la gráfica 2, que cuando se utiliza solamente HPMC en la formulación, el tiempo de desintegración no disminuye como se esperaba dado que es un material altamente soluble, sin embargo esto se debe a que al estar en contacto con el agua, ésta se hidrata formándose una capa gelatinosa en la que existe un equilibrio entre el agua del medio de desintegración y la que se encuentra en la película, por lo tanto no se permite la entrada del agua a la tableta y solo se logra su desintegración después de que la película se desgasta.

Otro punto importante es que las tabletas que solo fueron recubiertas con Eudragit RL 30 D, tienen un tiempo de desintegración relativamente corto, sin embargo como este producto contiene una cierta cantidad de grupos amonio cuaternarios presentes en forma de sales, forman poros que son responsables de la permeabilidad de la película de recubrimiento. Sin embargo el tiempo que se obtiene con este recubrimiento no es lo suficientemente corto para la realización de tabletas recubiertas de desintegración rápida.

Así mismo se observa que el tiempo óptimo de desintegración fué el de la concentración de 50% de HPMC, por lo que se eligió esta concentración para recubrir los comprimidos de Ranitidina.

En la gráfica 1 también podemos apreciar que la curva de los resultados tienen una tendencia exponencial, y al obtener el logaritmo de la variable de respuesta (tiempo de

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**



desintegración ), encontramos que la curva se convierte en una línea recta con una pendiente de  $m = -0.006$ , una ordenada al origen  $b = 0.81$  y un coeficiente de correlación de  $r = 0.997$  ( gráfica 3 ). Lo anterior se cumple solamente en las concentraciones de 0 al 50% de HPMC. Esto nos hace suponer que el tiempo de desintegración puede ser predecible con estos componentes en las concentraciones antes mencionadas.

Al realizar el recubrimiento de los comprimidos de Ranitidina con la proporción 1:1 de HPMC y Eudragit RL 30 D, se observa un incremento de 1 minuto lo cual se aleja por 30 segundos del modelo obtenido con los núcleos placebo, por lo que no se puede aseverar que este modelo realmente se cumpla, y se necesita realizar más recubrimientos de estos comprimidos en diferentes concentraciones; y verificar si realmente el tiempo de desintegración se puede predecir con diferentes principios activos.

Sin embargo se considera que el recubrimiento aplicado a los comprimidos de Ranitidina, tiene un tiempo apropiado para permitir la biodisponibilidad en el estómago de este principio activo. También suponemos que existe mayor protección al medio ambiente; ya que al colocar varias muestras de comprimidos recubiertos y sin recubrir en estufas de estabilidad, se observó que la cubierta los mantenía intactos; pues al examinar físicamente su interior éstos eran claros y no así los no recubiertos que se tornaron café con el transcurso del tiempo.

## IX. CONCLUSIONES

1. El Eudragit RL 30 D es un material en dispersión acuosa adecuado para el recubrimiento de comprimidos de Ranitidina, que permite una desintegración rápida y una posible protección eficiente para el principio activo.

2. El método de recubrimiento es efectivo siempre y cuando se mantengan las condiciones (temperatura, ángulo de inclinación, velocidad de rotación, etc.) establecidas, para así evitar el contacto del agua con el principio activo.

3. En el estudio de desintegración de los núcleos placebo recubiertos, existe un comportamiento exponencial dentro de las concentraciones de 0 a 50% de HPMC y al obtener el logaritmo de la variable de respuesta ( tiempo de desintegración ); se encontró un comportamiento lineal que se puede representar con el siguiente modelo:

$$d = (0.81) - 0.008c$$

donde  $d$  = tiempo de desintegración

$c$  = concentración de HPMC (%)

con un coeficiente de correlación  $r = 0.997$

4. Por lo tanto se concluye que el tiempo de desintegración puede ser predecible mediante este modelo dentro de las concentraciones ya establecidas anteriormente.

5. El tiempo óptimo de desintegración (menor tiempo) fue encontrado con la relación 1:1 de HPMC y Eudragit RL 30 D.

## X. PROPUESTAS

1. Realizar un estudio de estabilidad de los comprimidos de Ranitidina recubiertos y comprobar químicamente que el recubrimiento realmente protege al principio activo del medio ambiente.

2. Determinar cuantitativamente la biodisponibilidad de la Ranitidina mediante un estudio de disolución.

3. Comprobar el modelo propuesto con otros principios activos y verificar si realmente se cumple el comportamiento lineal al obtener el logaritmo de la variable de respuesta ( tiempo de desintegración ).

## REFERENCIAS

1. STUART C. Porter Ph. D. "Tablet coating". Drug and Cosmetic Industrie, 128/5. 46,48,50,53,86-93 (1981)
2. STUART C. Porter Ph. D. "Tablet coating". Drug And Cosmetic Industrie, 128/6. 44,46,48,50-51,86,90,92 (1981)
3. MORALES, M.T. "Dispersiones acuosas para el recubrimiento de formas farmacéuticas". Pharma News, noviembre, 36-39 (1990)
4. Röhm Pharma, Eudragit RL 30 D. Info RLD-11/e
5. FLOREY, K. (ed) , ANALYTICAL PROFILES OF DRUGS SUBSTANCES Vol. 15 Ranitidine, Academic press inc. USA 1986.
6. BROGDEN, R.N. et al "Ranitidine: A review of its pharmacology and therapeutic use in peptic ulcer disease and other diseases". Drugs 24. 287-303 (1982)
7. PORTER, S.C.; RIDGWAY, K "An evaluation of the properties of enteric coating polymers: measurement of glass transition temperature." J. Pharm. Pharmacol. 35. 341-344 (1983)
8. GUISEPPE, M. et al "Qualitative organic analysis. I. Identification of drugs by principal components analysis of standardized thin layer chromatographic data in four eluent systems". Journal of Chromatography 350. 151-168 (1985)
9. HAYWOOD, P. A. et al "Isolation and identification of the hydrolytic degradation products of Ranitidine Hydrochloride." J. Chem. Soc. Perkin Trans. I , 1, 951-954 (1987)

## BIBLIOGRAFIA

ALKHAN, M.H. et al "Small-scale film coating of tablets, pellets, and granules." Pharmaceutical Technology junio, 98.100.102 y 104 (1988)

AULTON, M.E. and ABDUL-RAZZAK, M.H. "The mechanical properties of Hidroxypropylmethylcellulose films derived from aqueous systems. Part 1: The influence of plasticisers." Drug Development and Industrial Pharmacy, 7(6), 649-668, (1981)

AULTON, M.E. and ABDUL-RAZZAK, M.H. "The mechanical properties of Hidroxypropylmethylcellulose films derived from aqueous systems. Part 2: The influence of solid inclusions." Drug Development and Industrial Pharmacy, 10(4), 541-561, (1984)

BANKER, G.S. and GARNET, E.P. "The new, water-based colloidal dispersions." Pharmaceutical Technology, april, 55-61, (1981)

BANKER, G. et al "Evaluation of hydroxypropyl methyl cellulose as aqueous based film coatings." Drug Development of Industrial Pharmacy, 7(6), 693-716, (1981)

BANKER, G. et al "Microbiological considerations of polymer solutions used in aqueous film coating." Drug development and Industrial Pharmacy, 8(1), 41-51. (1982)

CHAMBLISS, Walter G. "The forgotten dosage form: enteric-coated tablets." Pharmaceutical Technology, september; 124, 126, 128, 130, 132, 138 y 140 (1983)

CHOWAN, Z.T.; AMARO, A.A. and LI-HUA CHI "Comparative evaluations ocf aqueous film coated tablet formulations by

high humidity aging." Drug Development and Industrial Pharmacy, 8(5), 713-737 (1982)

GORANK KALLSTRAND and BO EKMAN "Membrane-coated tablets: A system for the controlled release of drugs." Journal of Pharmaceutical Sciences, 72(7), 772-775 (1983)

GUMOWSKI, F. et al "The use a new redispersable aqueous enteric coating material." Pharmaceutical Technology, february, 26-32 (1987)

HARRIS, M.R; GHEBRE SELASSIE, I. and NESBITT, R.U. "A water-based coating process for sustained release." Pharmaceutical Technology, september 102, 104, 106-107 (1986)

KANIG, J.L. and GOODMAN, H. "Evaluative procedures for film-forming materials used in pharmaceutical applications." Journal of Pharmaceutical Sciences, 51(1), 77-83 (1962)

KIM, S.; MANKAD, A. and SHEEN, P. "The effect of application rate of coating suspension on the incidence of the bridging of monograms on aqueous film-coated tablets." Drug Development and Industrial Pharmacy, 12(6), 801-809 (1986)

MASILUNGAN, F.C. and LORDI, N.G. "Evaluation of film coating composition by thermomechanical analysis. I. Penetration mode." International Journal of Pharmaceutics, 20, 295-305 (1984)

MITSANA-PAPAZOGLU, A. et al "Dissolution studies of drug formulations using ion-selective electrodes as sensors in an air-segmented continuous flow analyzer." Journal of Pharmaceutical Sciences, 76(9), 724-730 (1987)

OKHAMAFE, A. O. and YORK, P. "Effect of solids-polymer interactions on the properties of some aqueous-based tablet film coating formulations. I. Moisture permeability." International Journal of Pharmaceutics, 22, 265-272 (1984)

OKHAMAFE, A. O. and YORK, P. "Characterization of moisture interactions in some aqueous-based tablet film coating formulations." Journal Pharmacy and Pharmacology, 37, 385-390 (1985)

OKHAMAFE, A. O. and YORK, P. "Stress crack resistance of some pigmented and unpigmented tablet film coating systems." Journal of Pharmacy and Pharmacology, 37, 449-454 (1985)

OKHAMAFE, A. O. and YORK, P. "Mechanical properties of some pigmented and unpigmented aqueous-based film coating formulation applied to aspirin tablets." Journal of Pharmacy and Pharmacology, 38, 414-419 (1986)

PRATER, D. A., WILDE J.S. and MEAKIN B. J. "The effect of titanium on the oxygen permeability of hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) films." Journal of Pharmacy and Pharmacology, 33(suppl.), 26P (1981)

PORTER, S.C. and RIDWAY, K. "The permeability of enteric coatings and the dissolution rates of coated tablets." Journal of Pharmacy and Pharmacology, 34, 5-8 (1982)

REILAND, T. L. et al "Aqueous film forming vaporization efficiency." Drug Development and Industrial Pharmacy, 9(6), 945-958 (1983)

REILAND, T. L. and EBER A. C. "Aqueous gloss-solutions: formula

and process variables effects on the surface texture of film coated tablets." Drug Development of Industrial Pharmacy, 12(3), 231-245 (1986)

ROWE, R. C. "The molecular weight and molecular weight distribution of hydroxypropylmethylcellulose used in the film coating of tablets." Journal of Pharmacy and Pharmacology, 32, 116-119 (1980)

ROWE, R. C. and FORSE S. F. "The effect of polymer molecular weight on the incidence of film cracking and splitting on film coated tablets." Journal of Pharmacy and Pharmacology, 32, 583-584 (1980)

ROWE, R. C. "The effect of the particle size of an inert additive on the surface roughness of a film-coated tablet." Journal of Pharmacy and Pharmacology, 33, 1-4 (1981)

ROWE, R. C. and FORSE, S. F. "The effect of plasticizer type and concentration on the incidence of bridging of intagulations on film-coated tablets." Journal of Pharmacy and Pharmacology, 33, 174-175 (1981)

ROWE, R. C. "The adhesion of film coatings to tablet surface-a problem of stress distribution." Journal of Pharmacy and Pharmacology, 33, 610-612 (1981)

ROWE, R. C. "The orientation and alignment of particles in tablet film coatings." Journal of Pharmacy and Pharmacology, 33, 43-44 (1983)

ROWE, R. C. "The opacity of tablet film coatings." Journal of Pharmacy and Pharmacology, 38, 569-572 (1984)



ROWE, R. C. "Correlations between the in-situ performance of tablet film coating formulations based on Hydroxypropyl Methylcellulose and data obtained from the tensile testing of free films." Acta Pharmaceutica Technologica, 29(3), 205-207 (1983)

ROWE, R. C. "Quantitative opacity measurements on tablet film coating containing titanium dioxide." International Journal of Pharmaceutics, 22, 17-23 (1984)

SAKELLARIOU, P.; ROWE, R. C. and WHITE, E. F. T. "The thermomechanical properties and glass transition temperatures of some cellulose derivatives used in film coating." International Journal of Pharmaceutics, 27, 267-277 (1985)

SPITAEI, J. and KINGER, R. "Influence of solvent composition upon film-coating." Pharm. Acta Helv., 55(6), 157-160 (1980)

STANLEY, P.; ROWE, R. C. and NEWTON, J. M. "Theoretical consideration of the influence of polymer film coatings on the mechanical strength of tablets." Journal of Pharmacy and Pharmacology, 33, 557-560 (1981)