

Reje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

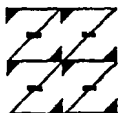
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

ESTUDIO DE ALGUNAS VARIABLES INVOLUCRADAS
EN EL RECUBRIMIENTO ACUOSO EMPLEANDO
HPMC.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
JOSE JUAN CARMONA LOPEZ

U N A M
ZARAGOZA



LO JURAMO
POR
DE NUESTRA DEFESION

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

**ESTE TRABAJO FUE REALIZADO EN EL CENTRO A.F.
DE ESTUDIOS TECNOLOGICOS (CAFET S.A.) POR
LO QUE AGRADEZCO A MI ASESOR Q.F.B. JUAN
CHAVARIN, ASI COMO A TODO EL DEPARTAMENTO
DE FORMULACIONES EL APOYO QUE EN SU MO-
MENTO ME BRINDARON:**

**VERONICA REYES.
CONSUELO PEREZ.
KATIE MARGULES.
LORENA MORALES.
ROBERTO LINARES.
OSCAR MENDOZA.
MARTIN RUEDA.
OSCAR CERVANTES.**

GRACIAS A TODOS ELLOS.

**DEDICO ESTE TRABAJO A MIS PADRES: SRA ELIA
LOPEZ Y SR. JUAN CARMONA POR LA DICIPLINA
FERREA Y ORIENTACION AMOROSA QUE DESDE
PEQUEÑO ME HAN BRINDADO.**

**DEDICO ESTE TRABAJO TAMBIEN A MI HERMANA
ALMA ROSA CARMONA POR TODO EL CARIÑO Y
APOYO QUE ME BRINDO EN LOS MOMENTOS
DIFICILES.**

GRACIAS.

**"SOY PARTE DEL SOL, COMO MI OJO ES PARTE
DE MI, MI PIE SABE QUE SOY PARTE DE LA
TIERRA, Y MI SANGRE ES PARTE DEL MAR.
Y EN MI PROPIO SER, SOY PARTE DE MI
FAMILIA"**

INDICE

	PAGINA
I. INTRODUCCION	1
II. GENERALIDADES	4
1. RECUBRIMIENTO	4
1.1. RECUBRIMIENTO CON AZUCAR	5
1.2. RECUBRIMIENTO POR PELICULA	5
1.2.1. RECUBRIMIENTO POR PELICULA CON DISOLVENTE ORGANICO	8
1.2.2. RECUBRIMIENTO ACUOSO POR PELICULA	7
2. MATERIALES EMPLEADOS EN LA FORMULACION DE RECUBRIMIENTO ACUOSO POR PELICULA	8
2.1. POLIMEROS	8
2.2. COPOLIMERIZACION	10
2.3. PLASTIFICANTES	11
2.4. OTROS ADITIVOS	12
3. RECUBRIMIENTO A BASE DE HIDROXIPROPILMETILCELULOSA (HPMC)	13
3.1. CARACTERISTICAS DE LAS PELICULAS DE HPMC	15
3.2. SELECCION DE ADITIVOS EMPLEANDO HPMC	16
3.3. PREPARACION DE SUSPENSIONES DE RECUBRIMIENTO	17
4. EQUIPO INVOLUCRADO EN EL RECUBRIMIENTO ACUOSO	17
4.1. BOMBOS	17
4.2. ADITIVOS PARA BOMBOS DE RECUBRIMIENTO	18
4.3. EQUIPO DE LECHO FLUIDIZADO	19
5. PROBLEMAS COMUNES EN EL RECUBRIMIENTO ACUOSO	19
6. PROPIEDADES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS	21
6.1. METILDOPA	21
6.1.1. PROPIEDADES FISICAS	21
6.1.2. PROPIEDADES TERAPEUTICAS	21
6.2. ACIDO PIPEMIDICO	23
6.2.1. PROPIEDADES FISICAS	23
6.2.2. PROPIEDADES TERAPEUTICAS	23
6.3. METRONIDAZOL	25
6.3.1. PROPIEDADES FISICAS	25
6.3.2. PROPIEDADES TERAPEUTICAS	25
7. ESTABILIDAD	28

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	28
IV. OBJETIVOS	30
V. HIPOTESIS.....	32
VI. MATERIAL Y EQUIPO	33
VII. METODOLOGIA.....	35
VIII. RESULTADOS	41
IX. DISCUSION DE RESULTADOS.....	74
X. CONCLUSIONES.....	83
XI. SUGERENCIAS	85
XII. BIBLIOGRAFIA	87

INDICE DE TABLAS

PAGINA

TABLA 1. CONDICIONES DE RECUBRIMIENTO A NIVEL PLANTA PILOTO PARA NUCLEOS OBLONGOS 20 X 7 mm.....	39
TABLA 2. CONDICIONES DE RECUBRIMIENTO A NIVEL PLANTA PILOTO PARA NUCLEOS REDONDO BICONCAVOS DE 13 mm. DE DIAMETRO	40
TABLA 3. RESULTADOS DE LAS CONFRONTACIONES REALIZADAS ENTRE EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LAS FORMULACIONES DE RECUBRIMIENTO ACUOSO EVALUANDO ESTABILIDAD FISICA	41
TABLA 4. RESULTADOS DE CONFRONTACIONES REALIZADAS ENTRE ACIDO PIPEMIDICO Y EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LA FORMULACION DE RECUBRIMIENTO ACUOSO EVALUANDO ESTABILIDAD FISICA.....	42

TABLA 5. RESULTADOS DE CONFRONTACIONES REALIZADAS ENTRE METILDOPA Y EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LA FORMULACION DE RECUBRIMIENTO HIDROALCOHOLICO EVALUANDO ESTABILIDAD FISICA.....	43
TABLA 6. RESULTADOS DE CONFRONTACIONES REALIZADAS ENTRE METRONIDAZOL Y EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LA FORMULACION DE RECUBRIMIENTO ACUOSO EVALUANDO ESTABILIDAD FISICA.....	44
TABLA 7. DESCRIPCION DEL TIPO DE HPMC EN LA FORMULACION PARA PRUEBAS CON NUCLEOS PLACEBO OBLONGOS GRABADOS 20 X 7mm	45
TABLA 8. EFECTO DEL TIPO DE HPMC SOBRE LAS CARACTERISTICAS FISICAS EN NUCLEOS PLACEBO RECUBIERTOS (OBLONGOS GRABADOS 20 X 7 mm	45
TABLA 9. DESCRIPCION DE FORMULACIONES DE RECUBRIMIENTO CON DIFERENTES PROPORCIONES DE HPMC E5P/HPMC E15P PARA PRUEBAS CON NUCLEOS PLACEBO (OBLONGOS GRABADOS 20 X 7 mm.)	46
TABLA 10. EFECTO DE LAS PROPORCIONES DE LA COMBINACION HPMC E5P/HPMC E15P EN NUCLEOS PLACEBO RECUBIERTOS OBLONGOS 20 X 7 mm.	46
TABLA 11. DESCRIPCION DE FORMULACIONES DE RECUBRIMIENTO CON DIFERENTES PROPORCIONES DE PLASTIFICANTE PARA PRUEBAS CON NUCLEOS PLACEBO (OBLONGOS GRABADOS 20 X 7 mm.)	47
TABLA 12. EFECTO DE LAS DIFERENTES PROPORCIONES DE PLASTIFICANTE EN NUCLEOS PLACEBO RECUBIERTOS OBLONGOS 20 X 7 mm	47

TABLA 13. DESCRIPCION DE RECUBRIMIENTO CON DIFERENTES PROPORCIONES DE DIOXIDO DE TITANIO PARA PRUEBAS CON NUCLEOS DE ACIDO PIPEMIDICO OBLONGOS SIN GRABADO 20 X 7 mm.....	48
TABLA 14. EFECTO DE LAS DIFERENTES PROPORCIONES DE DIOXIDO DE TITANIO EN NUCLEOS DE ACIDO PIPEMIDICO SIN GRABADO 20 X 7 mm RECUBIERTOS	48
TABLA 15. COMPARACION DE DATOS DE PERFILES DE DISOLUCION PARA LA EVALUACION DEL EFECTO DE DIFERENTES PROPORCIONES DE DIOXIDO DE TITANIO EN NUCLEOS DE ACIDO PIPEMIDICO RECUBIERTOS (OBLONGOS SIN GRABADO 20 X 7 mm).....	49
TABLA 16. DESCRIPCION DE FORMULACIONES DE RECUBRIMIENTO CON DIFERENTES ANTIADHERENTES PARA PRUEBAS CON NUCLEOS DE ACIDO PIPEMIDICO OBLONGOS SIN GRABADO 20 X 7 mm.....	51
TABLA 17. EFECTO DE DIFERENTES ANTIADHERENTES EN NUCLEOS DE ACIDO PIPEMIDICO OBLONGOS SIN GRABADO 20 X 7 mm. RECUBIERTOS	51
TABLA 18. COMPARACION DE DATOS DE PERFILES DE DISOLUCION PARA LA EVALUACION DEL EFECTO DE DIFERENTES ANTIADHERENTES EN NUCLEOS DE ACIDO PIPEMIDICO RECUBIERTOS (OBLONGOS SIN GRABADO 20 X 7 mm).....	52
TABLA 19. DESCRIPCION DE FORMULACIONES DE RECUBRIMIENTO CON DIFERENTES PORCENTAJES DE POLIMERO HPMC PARA PRUEBAS CON NUCLEOS DE ACIDO PIPEMIDICO (OBLONGOS GRABADOS 20 X 7 mm).....	54
TABLA 20. EFECTO DE LOS DIFERENTES PORCENTAJES DE POLIMERO HPMC EN NUCLEOS DE ACIDO PIPEMIDICO RECUBIERTOS OBLONGOS 20 X 7 mm.....	54

TABLA 21. COMPARACION DE DATOS DE PERFILES DE DISOLUCION PARA LA EVALUACION DE DIFERENTES PORCENTAJES DE POLIMERO TOTAL EN PROPORCION DE HPMC EN NUCLEOS DE ACIDO PIPEMIDICO RECUBIERTOS (OBLONGOS SIN GRABADO 20 X 7 mm).....	55
TABLA 22. DESCRIPCION DE FORMULACIONES DE RECUBRIMIENTO CON DIFERENTES PROPORCIONES DE OXIDO FERRICO Y ANTIADHERENTES PARA PRUEBAS CON NUCLEOS DE METIL DOPA REDONDOS BICONCAVOS 13 mm. DE DIAMETRO.....	57
TABLA 23. EFECTO DE LOS GRAMOS DE ADICION EN EL PROCESO DE RECUBRIMIENTO Y APARIENCIA FISICA DE LOS NUCLEOS RECUBIERTOS	57
TABLA 24. COMPARACION DE DATOS DE PERFILES DE DISOLUCION PARA LA EVALUACION DEL EFECTO DE DIFERENTES PROPORCIONES DE OXIDO FERRICO Y ANTIADHERENTES EN NUCLEOS DE METIL DOPA RECUBIERTOS	58
TABLA 25. DESCRIPCION DE FORMULACIONES DE RECUBRIMIENTO CON DIFERENTES PLASTIFICANTES PARA PRUEBAS CON NUCLEOS DE METIL DOPA REDONDOS BICONCAVOS 13mm DE DIAMETRO	60
TABLA 26. EFECTO DE LOS GRAMOS DE ADICION EN EL PROCESO DE RECUBRIMIENTO Y APARIENCIA FISICA DE NUCLEOS DE METILDOPA RECUBIERTOS	60
TABLA 27. COMPARACION DE DATOS DE PERFILES DE DISOLUCION PARA LA EVALUACION DEL EFECTO DE DIFERENTES PLASTIFICANTES EN NUCLEOS DE METIL DOPA RECUBIERTOS.....	61

TABLA 28. DESCRIPCION DE FORMULACIONES DE RECUBRIMIENTO CON DIFERENTES PROPORCIONES DE PROPILENGLICOL PARA PRUEBAS CON NUCLEOS DE METIL DOPA REDONDOS BICONCAVOS 13mm DE DIAMETRO	83
TABLA 29. EFECTO DE LOS GRAMOS DE ADICION EN EL PROCESO DE RECUBRIMIENTO Y APARIENCIA FISICA DE NUCLEOS DE METILDOPA.....	83
TABLA 30. COMPARACION DE DATOS DE PERFILES DE DISOLUCION PARA LA EVALUACION DEL EFECTO DE DIFERENTES PROPORCIONES DE PROPILENGLICOL EN NUCLEOS DE METIL DOPA RECUBIERTOS	84
TABLA 31. DESCRIPCION DE FORMULACIONES DE RECUBRIMIENTO CON DIFERENTES COMBINACIONES DE HPMC E5P, E15P Y E50P PARA PRUEBAS CON NUCLEOS DE METIL DOPA REDONDOS BICONCAVOS 13mm DE DIAMETRO	86
TABLA 32. EFECTO DE LOS GRAMOS DE ADICION EN EL PROCESO DE RECUBRIMIENTO Y APARIENCIA FISICA DE NUCLEOS DE METILDOPA.....	86
TABLA 33. COMPARACION DE DATOS DE PERFILES DE DISOLUCION PARA LA EVALUACION DEL EFECTO DE DIFERENTES COMBINACIONES DE HPMC E5P, E15P Y E50P EN NUCLEOS RECUBIERTOS DE METIL DOPA	87
TABLA 34. COMPARACION DE DATOS DE PERFILES DE DISOLUCION PARA LA ESTABILIDAD DE NUCLEOS DE METIL DOPA RECUBIERTOS CON 25% DE PROPILENGLICOL CON RESPECTO AL POLIMERO.....	89
TABLA 35. COMPARACION DE DATOS DE PERFILES DE DISOLUCION PARA LA ESTABILIDAD DE NUCLEOS DE METIL DOPA RECUBIERTOS CON 10% DE PROPILENGLICOL CON RESPECTO AL POLIMERO	71

TABLA 36. CONDICIONES DE RECUBRIMIENTO PARA EL ESCALAMIENTO DE METRONIDAZOL NUCLEOS OBLONGOS GRABADOS 20 X 7 mm	73
--	-----------

INDICE DE FIGURAS

	PAGINA
FIGURA 1. ESTRUCTURA MOLECULAR DE HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	13
FIGURA 2. ESTRUCTURA MINIMA Y MOLECULAR DE METILDOPA	21
FIGURA 3. ESTRUCTURA MINIMA Y ESTRUCTURAL DE ACIDO PIPEMIDICO	23
FIGURA 4. ESTRUCTURA MINIMA Y ESTRUCTURAL DE METRONIDAZOL	25
FIGURA 5. EFECTO DE LA CONCENTRACION DE DIOXIDO DE TITANEO PRESENTE EN EL RECUBRIMIENTO SOBRE EL PERFIL DE DISOLUCION EN NUCLEOS DE ACIDO PIPEMIDICO	50
FIGURA 6. EFECTO DEL ANTIADHERENTE PRESENTE EN EL RECUBRIMIENTO SOBRE EL PERFIL DE DISOLUCION DE ACIDO PIPEMIDICO	53
FIGURA 7. EFECTO DEL PORCIENTO DE POLIMERO DE RECUBRIMIENTO EN EL PERFIL DE DISOLUCION DE NUCLEOS DE ACIDO PIPEMIDICO	56
FIGURA 8. EFECTO DE DIFERENTES PROPORCIONES DE OXIDO FERICO Y ANTIADHERENTES PRESENTES EN EL RECUBRIMIENTO SOBRE EL PERFIL DE DISOLUCION DE NUCLEOS DE METILDOPA	59
FIGURA 9. EFECTO DE DIFERENTES PLASTIFICANTES PRESENTES EN EL RECUBRIMIENTO SOBRE EL PERFIL DE DISOLUCION DE NUCLEOS DE METILDOPA	62

FIGURA 10. EFECTO DE DIFERENTES PROPORCIONES DE PROPIL- GLICOL PRESENTE EN EL RECUBRIMIENTO SOBRE EL PERFIL DE DISOLUCION DE NUCLEOS DE METILDOPA.....	85
FIGURA 11. EFECTO DE DIFERENTES COMBINACIONES DE HPMC E5P, E15P Y E50P PRESENTES EN EL RECUBRIMIENTO SOBRE EL PERFIL DE DISOLUCION DE NUCLEOS DE METILDOPA.....	88
FIGURA 12. EFECTO DE LA ESTABILIDAD ACELERADA EN EL PERFIL DE DISOLUCION EN NUCLEOS DE METIL DOPA CON 25% DE PROPIL-GLICOL EN EL RECUBRIMIENTO.....	70
FIGURA 13. EFECTO DE LA ESTABILIDAD ACELERADA EN EL PERFIL DE DISOLUCION EN NUCLEOS DE METIL DOPA CON 10% DE PROPIL-GLICOL EN EL RECUBRIMIENTO.....	72

I. INTRODUCCION.

El recubrimiento de comprimidos es quizá uno de los procesos farmacéuticos más antiguos que se conocen, por tal motivo se ha escrito mucho sobre los materiales y métodos empleados para este propósito y sigue considerándose como un aspecto importante en las formas farmacéuticas sólidas.(1,2)

Históricamente la literatura cita a Rhazaea (2) (850-932 A.C.) como uno de los pioneros en el área de recubrimiento, se sabe que utilizaba mucilago de semillas de *psyllium* para recubrir píldoras con mal sabor. Posteriormente Avicenna reportó que utilizó oro y plata para recubrir píldoras. White utilizó a mediados del siglo pasado talco finamente dividido para recubrir, conociéndolo como recubrimiento perla; White Kremers y Urdang, describieron en 1838 el uso de gelatina como agente de recubrimiento. Annon en 1920 utilizó ceras solubles para recubrir tabletas con veneno.(2,3)

El proceso de recubrimiento ha evolucionado tecnológicamente, y en base a la utilización de nuevos materiales, se ha hecho cada vez menos artesanal y más técnico. El equipo empleado en este proceso ha involucrado más sistemas de control y de automatización. Entre las ventajas obtenidas durante dicha evolución es la de acortar el tiempo de proceso. Esto aunado a la aparición de nuevos polímeros condujo en la década de los 50's la substitución del recubrimiento clásico con azúcar por el recubrimiento por película fina; las primeras películas que se utilizaron emplearon para su aplicación disolventes orgánicos. En la actualidad la tendencia es substituir estos disolventes por agua, éste cambio tiene las siguientes ventajas:

- a). Disminuye la contribución de vapores orgánicos al ambiente.
- b). Disminuye los riesgos de explosión y enfermedades profesionales del operador.
- c). Evita la especulación de los residuos tóxicos en los comprimidos recubiertos cuando se emplean disolventes orgánicos. (1,2,3)

Debido a lo anteriormente expuesto, en la industria farmacéutica existe en nuestros días una inquietud generalizada hacia el empleo único de recubrimientos en base acuosa; esto implica un consumo importante de horas-hombre para el desarrollo no solamente de las nuevas formulaciones de los productos próximos a escalarse, sino del cambio a recubrimiento acuoso de productos que ya están en el mercado y que se recubren ya sea recubrimiento con disolventes orgánicos o con azúcar.

Con el presente trabajo se intenta dar una alternativa de las muchas que pueden existir empleando agua como disolvente principal, así como también el empleo de Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), como polímero de recubrimiento, el cual presenta una gran flexibilidad de uso en las formulaciones de recubrimiento ya que se comercializa con diferente peso molecular lo cual implica diferente longitud en la cadena polimérica que se refleja en una variación tanto en la viscosidad de las dispersiones obtenidas, como en la resistencia mecánica de la película formada. Además se pretende tener varias alternativas de recubrimiento acuoso empleando HPMC, para que puedan ser aplicadas (con un mínimo de modificaciones) para diferentes productos que se requieran a futuro. Con este fin se trabajó con tres principios activos con propiedades físicas distintas, los cuales son: Metronidazol, Ácido Pipemídico y Metildopa. Dichos activos se presentan con características diferentes entre sí, las cuales son: comprimidos oblongos con grabado con relativa sensibilidad a la humedad, comprimidos oblongos sin grabado con alta friabilidad y alta tendencia a la erosión por la fricción y por último se emplearon comprimidos redondos biconcavos con grabado los cuales son altamente sensibles a la humedad y que presentan cambios físicos importante, así como degradación química en la molécula del activo en presencia de azúcar, respectivamente, en base a esta característica se trabajó con combinaciones de HPMC en diferentes pesos moleculares y probando diferentes plastificantes solubles o miscibles con el agua y que además son compatibles con el

polímero como son: Polietilenglicol y Propilenglicol, pigmentos como son: Dióxido de Titanio y Óxido Férrico, diferentes antiadherentes como son: Talco y Estearato de Magnesio.

II. GENERALIDADES.

1. RECUBRIMIENTO:

Es la aplicación de materiales sobre la superficie de una forma farmacéutica sólida, típicamente un comprimido o un gránulo.(4,5)

Las razones para recubrir son muchas y variadas, entre las principales se pueden mencionar las siguientes:

- Protección al fármaco de las condiciones ambientales (particularmente aire, humedad y luz), con la intención de mejorar la estabilidad.
- Mejorar la apariencia del producto (olor, color y sabor).
- Incrementar la facilidad con la que el producto es ingerido por el paciente.
- Mejorar la identificación del producto, desde las áreas de producción y acondicionamiento, así como para los pacientes.
- Facilitar el manejo, particularmente en líneas de llenado/empacado de alta velocidad, eliminando la formación de polvo.
- Reducir los riesgos de interacción entre componentes incompatibles.
- Mejorar la integridad mecánica del producto, haciéndolo más resistente a la abrasión y a la fricción.
- Modificar la liberación del fármaco como ocurre en los recubrimientos entéricos y de liberación prolongada. (1,3,4,5,10,11,29)

1.1. RECUBRIMIENTO CON AZUCAR:

El proceso de recubrimiento con azúcar consta de varios pasos, la duración puede ser desde varias horas hasta días e involucra cinco operaciones separadas las cuales son:

- a). Sellado.
- b). Primer recubrimiento.
- c). Engrosamiento.
- d). Alisado.
- e). Coloración.
- f). Pulido.

Las ventajas de emplear este recubrimiento son en general las que presenta cualquier proceso de recubrimiento, aunado al hecho de que proporciona una forma de bordes redondeados al comprimido y el azúcar permite una fácil deglución, sin embargo, presenta varias desventajas como las que a continuación se indican:

- El tiempo de proceso es muy largo debido a la serie de pasos a seguir.
- Incremento de peso del núcleo hasta en un 100%.
- Permite muy poca automatización en el proceso.
- No permite el grabado en relieve de los comprimidos.
- Se incrementan en gran medida los tiempos de desintegración y de disolución y ello puede reducir la disponibilidad del fármaco.
- La cubierta es poco resistente al astillado.^(2,3,4,10)

1.2 RECUBRIMIENTO POR PELICULA:

Es un proceso que involucra la aplicación de una membrana, constituida generalmente por: uno o más polímeros, plastificante, colorante y en ocasiones otros aditivos, sobre la superficie de una forma farmacéutica sólida, típicamente un comprimido, gránulo, cápsula, etc.⁽⁴⁾

El recubrimiento por película suministra un sistema más flexible que el recubrimiento con azúcar, debido a que puede emplearse un amplio rango de materiales de recubrimiento. Por otra parte si se emplean principios activos que presentan una extrema inestabilidad química que se asocia al calor y a la humedad es imposible recubrir con azúcar; ya que la posible degradación de tales fármacos puede ocurrir debido a la humedad residual y poros de naturaleza higroscópica presentes en el recubrimiento con azúcar.⁽¹⁰⁾

Por muchas razones el recubrimiento por película es un proceso más eficiente que el recubrimiento con azúcar; el acortamiento del tiempo de proceso es acompañado por reducción en costos de labor; además el recubrimiento por película produce únicamente un pequeño incremento en el peso y volumen del producto, esto permite el grabado de los comprimidos y elimina el relativamente lento y costoso proceso de Impresión comunmente empleado en los productos recubiertos con azúcar. Debido a la variedad en materiales de recubrimiento por película se puede llevar a cabo con disolventes orgánicos o bien con un sistema acuoso.^(2,5,10,29)

1.2.1 RECUBRIMIENTO POR PELICULA CON DISOLVENTE ORGANICO:

Inicialmente se emplearon únicamente para el recubrimiento por película disolventes orgánicos, para esto se suele emplear un disolvente o una mezcla de disolventes con capacidad de formar una solución del polímero utilizado, ya que en solución permite la máxima extensión de la cadena polimérica, lo cual genera películas con gran fuerza de cohesividad y por lo tanto mejores propiedades mecánicas.^(1,5)

Este tipo de recubrimiento presenta las siguientes ventajas en comparación con el de azúcar:

- Mínima modificación en la velocidad de disolución del comprimido y por lo tanto menor modificación de la biodisponibilidad.

- Mínimo incremento de peso.
- Reducción en los tiempos de proceso y costo.
- Aumento en la eficiencia del proceso.
- Mejora la resistencia al astillado del recubrimiento.
- Forma películas con grosor entre 10 y 100 micras y respeta el grabado de los núcleos.
- Permite la automatización.

Las desventajas que se presentan son las siguientes:

- Toxicidad y flammabilidad de los disolventes lo cual implica un alto riesgo para el operador.
- Adiciona vapores orgánicos a la atmosfera.
- Implica el riesgo de la posible presencia de residuos orgánicos tóxicos en el producto final.
- Alto costo de los disolventes de pureza apropiada.^(2,3)

1.2.2 RECUBRIMIENTO ACUOSO POR PELICULA:

Debido al costo de los disolventes y a las regulaciones ambientales impuestas por SEDESOL con respecto al medio ambiente y la Secretaría del Trabajo con respecto a la seguridad del operador, asociadas con el uso de disolventes orgánicos en recubrimientos, la industria farmacéutica ha empezado a desarrollar formulaciones de recubrimiento orgánico por película aplicada con agua como disolvente. Sin embargo, se requiere una mayor eficiencia del sistema de secado para remover el agua, ya que ésta presenta un calor latente de evaporación mucho mayor (539 Kcal/Kg), con respecto a los disolventes orgánicos comúnmente empleados para este fin, por ejemplo Etanol (204 Kcal/Kg).^(1,6)

Este tipo de recubrimiento presenta las mismas ventajas que el recubrimiento por película con disolventes orgánicos, pero además adiclonas las siguientes ventajas:

- Menor riesgo al operador.
- Contribución prácticamente nula a la contaminación ambiental.
- No se presentan residuos tóxicos de disolventes orgánicos en el producto final.
- Menor costo ya que no se utilizan disolventes orgánicos.

Las desventajas que se presentan son las siguientes:

- El proceso es más lento comparado con el proceso de recubrimiento con disolventes orgánicos.
- Se presentan más problemas durante el proceso, específicamente se requiere una mayor eficiencia en el equipo empleado para remover el agua.
- La suspensión de recubrimiento es susceptible de contaminarse microbiológicamente.^(1,6)

2. MATERIALES EMPLEADOS EN LA FORMULACION DE RECUBRIMIENTOS ACUOSOS POR PELICULA.

2.1. POLIMEROS:

Los polímeros se producen por la unión de cientos o miles de moléculas pequeñas, denominadas monómeros que forman enormes cadenas. Lo que distingue a los polímeros de los materiales constituidos de moléculas de tamaño normal son sus propiedades mecánicas. En general los polímeros tienen excelente resistencia mecánica debido a que las grandes cadenas poliméricas se atraen entre sí. Las fuerzas de atracción intermoleculares dependen de la composición química del polímero y estas pueden ser de varias clases:

- Fuerzas de Van der Waals
- Fuerzas de atracción debidas a dipolos permanentes
- Enlaces de hidrógeno.
- Enlaces iónicos.⁽⁷⁾

Existen tres categorías de polímeros que normalmente son empleados como formadores de películas:

- Polímeros solubles en agua: son los formadores de películas de recubrimiento más simples, los cuales están diseñados para disolverse lo suficientemente rápido en el tracto gastrointestinal y asegurar un mínimo efecto del recubrimiento en la liberación del fármaco. Como ejemplos de esta categoría son los siguientes polímeros: MetilCelulosa, HidroxilPropilCelulosa, HidroxilPropilMetilCelulosa, HidroxilEtilCelulosa, HidroxilEtilMetilCelulosa, derivados de vinilo y algunos derivados de acrilatos.^(1,8,10,19,29)
- Polímeros por recubrimiento entérico: Estos polímeros se emplean para producir películas solubles únicamente a ciertos pH's, de tal forma que el núcleo puede ser protegido del medio ácido del estómago, esto facilita la liberación del fármaco que preferentemente se absorbe en la parte superior del Intestino delgado, ejemplos de éstos son: Ftalato de HPMC y Ftalato Acetato de Celulosa.^(1,8,10,19)
- Polímeros Insolubles: Estos polímeros producen recubrimientos insolubles que pueden ser utilizados para el control de la liberación del fármaco, usualmente por medio de un efecto de difusión de membrana. Algunos ejemplos de estos son: Etilcelulosa, Acetato de Polivinilo y algunos derivados de acrilatos.

Dependiendo de las características deseadas de la película, dentro de la formulación los polímeros pueden ser utilizados solos o en combinación con otros, ya sea con propiedades similares o diferentes.^(1,8,10,19)

Otras preparaciones empleadas para recubrimientos acuosos son las dispersiones coloidales poliméricas finamente divididas que son clasificadas como Latex o Pseudolatex. Un latex esta hecho por polimerización de un monómero o mezcla de ellos emulsificados en un medio acuoso con la ayuda de tensoactivos; un Pseudolatex esta hecho de un polímero termoplástico insoluble en agua. Para uso farmacéutico se tienen Etilcelulosa, Acetato Ftalato de Celulosa (Aquacoat y Aquateric). Las dispersiones son bajas en viscosidad y pueden contener un alto contenido de sólidos; en contraste con las soluciones poliméricas, la viscosidad de las dispersiones latex son independientes del peso molecular del polímero.⁽²⁾

2.2 COPOLIMERIZACION:

Los copolímeros contienen dos diferentes unidades monoméricas repetidas a lo largo de la cadena principal y son separados para modificar propiedades de los homopolímeros. Frecuentemente sólo pequeñas cantidades de un monómero alternarán marcadamente algunas propiedades del homopolímero preparado del monómero más abundante. Una mezcla física de los 2 homopolímeros, en idénticas proporciones, no presentan necesariamente las características del copolímero; además los 2 homopolímeros, pueden ser compatibles y no formar una mezcla homogénea.⁽³⁰⁾

Los copolímeros son formados cuando cada grupo de monómeros activos colocados al final de la cadena, reaccionan con el otro grupo monomérico, de preferencia del mismo tipo. La composición de los copolímeros fué encontrada por ser independientes de la composición molar inicial de los monómeros.⁽³⁰⁾

Otra serie de copolímeros la cual ha recibido atención considerable en la liberación controlada de fármacos, como polímero biodegradable, es el preparado de los ácidos Láctico y Glucónico. La ruta preferida para la formación de polímeros involucra el rompimiento de la resonancia de los dímeros cíclicos Láctido y Glucónico. Sin embargo

con alta conversión el copolímero tendrá una composición similar del monómero que lo constituye.(30)

La preparación de bloques de copolímero pueden dirgir a cambios más significativos en su comportamiento. AB y ABA son configuraciones comunes para un bloque copolimérico, donde A denota una larga secuencia preparada de un monómero y B una larga secuencia de otra. Un ejemplo de bloques poliméricos del tipo ABA de importancia farmacéutica es: Pluronic (Poxamer) formado de Polioxetileno y Polioxipropileno.(30)

2.3. PLASTIFICANTES :

Son sustancias de relativo bajo peso molecular y baja volatilidad, actúan insertándose en las cadenas del polímero, impartiendo características de flexibilidad y suavidad a la película modificando las propiedades físicas del polímero como la temperatura de transición vítrea (Tg), la cual es la temperatura donde el polímero cambia de un material rígido a un material viscoso y plástico. (13)

Los plastificantes incluidos comunmente para el recubrimiento acuoso están divididos en tres grupos:

Los Polioles: se incluyen Glicerol, Propilenglicol y Polietilenglicol. Son solubles o miscibles en agua.(5,14,15)

Esteres orgánicos: se incluyen Triacetin, Esteres de Citrato, Esteres de Ftalato y Dibutil Sebacato. Son solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos.(5)

Aceites vegetales y Glicéridos: se incluyen aceite de castor y los Monoglicéridos acetilados, los cuales son miscibles en muchos de los disolventes orgánicos.(5)

Los plastificantes modifican las propiedades tanto mecánicas como de liberación, ya que se ha estudiado la influencia de diferentes plastificantes y su concentración sobre las propiedades físicas de las películas formadas por Esteres de

Celulosa. Dependiendo de la naturaleza del sustrato sobre el cual la película será aplicada, así como la razón de la liberación del fármaco, se podrán utilizar plastificantes con diferentes características, como por ejemplo: la incorporación de polietilenglicol en las películas de Etilcelulosa modifica importantemente el comportamiento termomecánico del polímero.⁽¹⁶⁾

Otro efecto estudiado es el efecto de dos plastificantes con diferentes solubilidades en agua que son el Triacetin y el Polietilenglicol 400 sobre películas libres de Hidroxipropilmetilcelulosa solubilizada en agua. Análisis termomecánicos y mecánicos de las películas demostraron que ambos plastificantes fueron efectivos para el polímero, sin embargo el Polietilenglicol 400 mejora la permeabilidad del vapor de agua y el Triacetin decrece ligeramente la permeabilidad del vapor; además el Triacetin reduce significativamente la cantidad de agua absorbida por las películas formadas con este polímero, el Polietilenglicol 400 no tuvo efecto significativo. Los resultados de estos estudios pueden ser útiles para el diseño de sistemas de recubrimiento acuoso cuando uno o más de los componentes de la tableta son sensibles al agua.⁽¹⁴⁾

2.4. OTROS ADITIVOS

Otros aditivos importantes son los colorantes, que pueden ser tintas solubles en agua como la Tartrazina y Carmosina, o bien pigmentos inorgánicos insolubles en agua que se encuentran dispersados, lo cual implica un incremento en la carga de sólidos a la película de recubrimiento, algunos ejemplos son: Óxido de Hierro y Dióxido de Titanio. Otros sólidos presentes en la formulación son los antiadherentes como son el Estearato de Magnesio o el Talco, y por supuesto el agua para la fabricación de las suspensiones la cual debe de ser purificada a grado farmacéutico.^(1,5,10,20)

Los aditivos pueden ser adicionados en la formulación de un recubrimiento para modificar las propiedades de las películas, por ejemplo: la adición de desintegrantes o materiales solubles al igual que polímeros formadores de película insoluble pueden ser

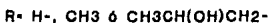
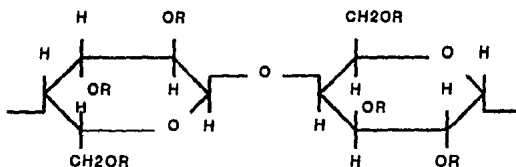
empleados para producir películas que se desintegren en el tracto gastrointestinal. Componentes insolubles tales como la Silica Coloidal pueden incrementar la permeabilidad de una película insoluble lo suficiente como para incrementar la velocidad de difusión de un fármaco soluble. Los pigmentos, colorantes y opacificantes, tales como el Dióxido de Titanio pueden ser requeridos para controlar la apariencia de la película de recubrimiento y pueden influir también en la liberación del fármaco; por ejemplo: ciertas tintas disminuyen significativamente la solubilidad de las películas de HidroxipropilMetilCelulosa e HidroxipropilCelulosa en fluido gástrico.^(10,21)

3. RECUBRIMIENTOS A BASE DE HIDROXIPROPILMETILCELULOSA (HPMC):

Los recubrimientos por película con HPMC se han popularizado, substituyendo en gran parte el lugar del recubrimiento clásico de comprimidos con azúcar, debido a que suministra una buena apariencia, actúa como recubrimiento de protección para comprimidos frágiles, enmascara bien el sabor y color.⁽¹⁾

Una de las principales razones de que se prefiera HPMC en películas de recubrimiento, es que se disuelve perfectamente tanto en disolventes orgánicos como en agua en un amplio rango de pH. la estructura de HPMC se muestra a continuación.

FIGURA 1: ESTRUCTURA MOLECULAR DE HPMC:



La disponibilidad de varios grados de viscosidades relacionadas con la longitud de la cadena de HPMC ha contribuido al incremento a nivel mundial del uso de ésta en recubrimiento por película. El uso de un sistema con disolventes orgánicos en el recubrimiento por película durante mucho tiempo fue considerado inevitable, los sistemas más comúnmente empleados en el recubrimiento por película con HPMC fueron mezclas como Cloruro de Metileno y Etanol por ejemplo. Sin embargo el uso de tales disolventes orgánicos es actualmente considerado como indeseable por las siguientes razones:

1. Los disolventes utilizados en el recubrimiento presentan relativa dificultad para removerse completamente de los comprimidos recubiertos y pueden presentar riesgos a la salud.
2. Las regulaciones sobre la descarga de disolventes orgánicos hacia la atmósfera se han incrementado severamente en los últimos años.
3. Las regulaciones con respecto a la seguridad del operador se han incrementado en todas las áreas industriales.
4. Las consideraciones económicas, tales como el costo de los disolventes.

Una de las principales razones para utilizar originalmente disolventes orgánicos en películas de recubrimiento, fue el evitar la posible degradación de ingredientes activos, o problemas de picado por sobrehumectación al emplear agua durante el proceso de recubrimiento, estos problemas se han disminuido, debido a las modificaciones tecnológicas en el proceso de recubrimiento, volviéndose más eficiente para remover el agua, así como la presencia de aditivos en la formulación que disminuyen la permeabilidad al agua, como lo es la presencia de algunos plastificantes, un ejemplo de estos es el Triacetin.^(1,15,22)

La viscosidad apropiada para recubrimiento acuoso por película es comúnmente menos de 100 cps. Una solución acuosa de HPMC gelifica por efecto del calor, la temperatura de gelación térmica es afectada por muchos factores tales como el tipo de

sustitución de la molécula, el peso molecular de la cadena, y la adición de sales, entre otras. Las propiedades mecánicas de las películas de HPMC varían con el tipo de viscosidad la cual se incrementa con el peso molecular; a mayores viscosidades se obtienen películas más resistentes, pero también se tiene como consecuencia la dificultad de la aplicación de las soluciones o suspensiones durante el proceso de recubrimiento.⁽¹⁾

El HPMC es un polímero no iónico, la viscosidad de la solución acuosa no se ve afectada en el intervalo de pH de 2-11. Pero su estabilidad óptima es a pH de 6 a 8; en estado sólido así como en la película son estables a una temperatura hasta de 50 ó 60°C. y tienen buena estabilidad a la luz; si la contaminación microbiana ocurre, puede resultar una degradación y pérdida de viscosidad.⁽⁵⁾

3.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS PELÍCULAS DE HPMC.

Con soluciones orgánicas o acuosas de HPMC se forman películas transparentes, flexibles y resistentes, la película es estable en un intervalo amplio al ataque enzimático o bioquímico. Debido a las características de solubilidad que presenta HPMC en agua, en algunas ocasiones la liberación del activo en las disoluciones son excesivamente rápidos, por otra parte, debido a que se disuelve completamente en el tracto gastrointestinal a cualquier pH biológico y suministra una buena biodisponibilidad de los ingredientes activos; las propiedades mecánicas como por ejemplo la extensión de la película varía con la viscosidad de HPMC. Generalmente, la cantidad de recubrimiento es suficiente con un 3-4% del peso del comprimido. Cuando el recubrimiento acuoso apareció en el campo farmacéutico, varios cuestionamientos se levantaron acerca de que si se podría emplear para fármacos sensibles al agua, y si la absorción de humedad por el producto durante el recubrimiento podría ser perjudicial. Muchas investigaciones sobre estos problemas se han reportado, de igual modo algunos experimentos se han

realizado sobre la degradación de ingredientes activos como lo son el Acido Acetil Salicílico y el Acido Ascorbico, los cuales son degradables en presencia de agua, en tales experimentos se evaluó la fluctuación en el contenido de humedad y la estabilidad térmica de las tabletas con recubrimiento acuoso, en ambos casos no se observó la degradación, sin embargo el contenido de humedad después del recubrimiento fue un poco más bajo con respecto al contenido presente antes de recubrir; esto debido a que la humedad se puede remover por el secado al momento de recubrir.⁽¹⁾

3.2. SELECCION DE ADITIVOS EMPLEANDO HPMC.

Los plastificantes no son requeridos cuando se tienen núcleos con suficiente dureza y baja friabilidad, o cuando se emplea poca cantidad de pigmento o sin él en la formulación de recubrimiento. Si el núcleo que se emplea es frágil, o si la adhesión de la película a la superficie del núcleo es pobre, puede ocurrir el levantamiento de la película (despellejamiento) o el relleno en el grabado; estos problemas se resuelven empleando plastificantes como Propilenglicol o Polietilenglicol de alto peso molecular. Excesivas cantidades de plastificante puede causar un desplazamiento de éste hacia la superficie de la tableta y promover un mayor deslizamiento en el proceso de recubrimiento o bien zonas de más color (moteado).⁽¹⁾

Si se emplea Dióxido de Titanio o pigmento laca en polvo, es necesario dispersarlo previamente en otro recipiente. El uso de pigmento de Oxido de Hierro como materiales de coloración se ha popularizado, pero estos tienden a precipitarse en la solución de recubrimiento, por lo que se requiere una agitación moderadamente fuerte de las preparaciones de recubrimiento.⁽¹⁾

Para mejorar las características de desplazamiento de los comprimidos así como de lustre o pulido de los mismos, la adición de un 20-30 % de talco con respecto al polímero es suficiente para este propósito.⁽¹⁾

3.3. PREPARACION DE SOLUCIONES DE RECUBRIMIENTO.

La preparación de soluciones acuosas poliméricas presenta algunos problemas, uno de éstos se observa cuando se adiciona el polímero de Celulosa en agua con una mínima agitación, usualmente resulta en la formación de grumos parcialmente solvatados; la forma más simple para producir soluciones acuosas de Celulosa, particularmente HPMC, es dispersar al polímero en un tercio de la cantidad de agua a 80 °C. con agitación vigorosa. Una vez que todo el polvo se ha humectado, el resto de agua (preferiblemente agua fría), puede ser adicionada con una mínima agitación.⁽⁴⁾

4. EQUIPO INVOLUCRADO EN EL RECUBRIMIENTO ACUOSO.

4.1. BOMBOS.

Se tienen en forma general tres tipos de bombos:

a) Bombos convencionales:

Este término se aplica a los que tienen forma esférica, hexagonal y forma de pera, los cuales surgieron con el recubrimiento con azúcar, la efectividad en el proceso de recubrimiento no depende de la forma sino de otros aspectos tecnológicos. Estos tipos de bombos son rotativos y pueden ser colocados en ángulos variables; provocando que los comprimidos se deslicen en forma de cascada, la máxima acción de caída, es en la porción central del bombo donde el grosor del lecho de los comprimidos se agranda. Los bombos son construídos de acero inoxidable y se puede emplear con variación de velocidad en su rotación. Los bombos convencionales son menos eficientes en el secado que los de diseño más reciente, ya que tanto el aire de secado como la extracción entran por la abertura frontal.^(2,4)

b). Bombos con ventilación posterior:

Este diseño de bombos presentan abertura tanto en la parte frontal y trasera del mismo, los lados del bombo son angulados y la rotación es invariablemente en ángulo recto; el aire de secado así como el sistema de rocío y extracción pueden entrar por cualquiera de las dos aberturas, generalmente la extracción está colocada en la parte trasera, consiguiendo con esto un flujo positivo de aire del frente hacia atrás, para una mayor eficiencia en el secado, estos tipos de bombos son de velocidad variable.^(3,4)

c). Bombos perforados:

Este tipo de bombo, tiene un diseño geométrico similar al de ventilación trasera, con dos excepciones, la periferia del bombo esta perforada con una multiplicidad de orificios y no tiene abertura trasera. El aire de secado pasa através de las perforaciones secando más eficientemente, literalmente el aire engloba la superficie de cada comprimido.^(3,4)

4.2. ADITIVOS PARA BOMBOS DE RECUBRIMIENTO.

Algunos otros aditamentos para el equipo de recubrimiento son:

- Costillas de remoción(Baffles):

Son empleados con el propósito de mejorar el movimiento de los comprimidos en el bombo, lo cual resulta en una mayor eficiencia en el recubrimiento, tanto en la uniformidad como en la calidad.^(2,4)

- Sistema de aspersión:

El líquido de recubrimiento es bombeado bajo presión a una boquilla de rocío, la cual lo expande rápidamente.⁽¹⁷⁾

- Sistema de aire de secado:

En el caso de recubrimiento acuoso se debe de tener un mayor volumen de aire caliente, así como una mayor energía calorífica para poder remover el agua de las formulaciones de recubrimiento; el aire se hace llegar al lecho de los núcleos por medio de un tubo que puede ser colocado en la superficie o bien introducirlo en el mismo, la cantidad de aire de secado requerido es entre 0.3 a 0.5 m³/min/Kg de comprimidos. (2,4,17,29)

- Sistema de extracción:

Se emplea para facilitar y conseguir un desplazamiento continuo del aire sobre los comprimidos; en la mayoría de los casos se pretende un flujo de aire positivo. (2,4,17)

4.3. EQUIPO DE LECHO FLUIDIZADO:

El mecanismo de este equipo esta basado en el movimiento continuo hacia arriba del lecho de núcleos, esto sucede en una columna o cámara central, el sistema de rocío se sitúa en el centro del plato de distribución de aire, los comprimidos pasan continuamente por el sistema de rociado, capturando el recubrimiento. Este tipo de equipo presenta una mayor eficiencia en el secado. (1,8)

5. PROBLEMAS COMUNES EN EL RECUBRIMIENTO ACUOSO.

El recubrimiento acuoso presenta hasta la fecha uno de los aspectos menos entendidos en la manufactura de comprimidos; algunos de los problemas más comunes tanto en la producción de suspensiones, proceso y características finales de la película de recubrimiento son las siguientes:

- a). En la preparación:
- Mezclado Incompleto.

- Producción de burbujas.
- Producción de espuma.

b). En el proceso de recubrimiento:

- Colocación y número de pistolas de roclado.
- Ajuste de la velocidad del bombo de acuerdo a las características del núcleo.
- Ajuste de la carga de núcleos en el bombo.
- Flujo de soluciones de recubrimiento.
- Utilización de aire tratado o no tratado.
- Limpieza del equipo.

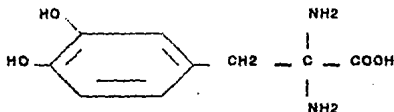
c). En las características finales de las película:

- Ampollas, debido a un sobrecalentamiento.
- Zonas de más color, por una mala homogenización de la suspensión de recubrimiento.
- Punteado sobre el grabado, debido a un deficiente roclado o un mal secado o mal movimiento de los comprimidos.
- Astillado, por emplear altas velocidades del bombo.
- Picado, por una sobrehumectación.
- Piel de naranja, debido a una deficiente aspersion y excesivo calor de secado. (18)

6. PROPIEDADES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.

6.1. METILDOPA.

FIGURA 2: FORMULA MINNIMA Y ESTRUCTURAL DE METILDOPA



6.1.1. PROPIEDADES FISICAS.

Considerablemente higroscópico, soluble en agua a 26 °C. prácticamente insoluble en los solventes orgánicos, soluble en ácidos minerales diluidos. Temperatura de fusión 310 °C.(27)

6.1.2. PROPIEDADES TERAPEUTICAS.

Metildopa es un eficaz agente antihipertensivo que reduce la presión arterial. Rara vez provoca síntomas de hipotensión postural o de esfuerzo, o variaciones de la presión arterial en el transcurso del día. Ajustando la dosificación se puede evitar la hipotensión matutina sin menoscabo del control de la presión arterial vespertina. La Metildopa no tiene ningún efecto directo sobre la función cardíaca y generalmente no reduce el índice de filtración glomerular, el flujo sanguíneo renal ni la fracción de

filtración. Usualmente se mantiene el gasto cardíaco sin aceleración del corazón y en algunos pacientes disminuye la frecuencia cardíaca.⁽²⁷⁾

Debido a su relativa falta de efectos adversos sobre la función renal, la Metildopa se puede emplear para controlar la presión arterial elevada aun en presencia de deterioro renal. Puede ayudar a detener el deterioro de la función renal y los daños causados por el aumento sostenido de la presión arterial. Durante el tratamiento con Metildopa puede disminuir la actividad normal o elevada de la renina plasmática.⁽²⁷⁾

INDICACION:

Hipertensión arterial (leve, moderada, o intensa)

CONTRAINDICACION:

Enfermedad hepática activa, como hepatitis aguda o cirrosis activa.
Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

PRECAUCIONES:

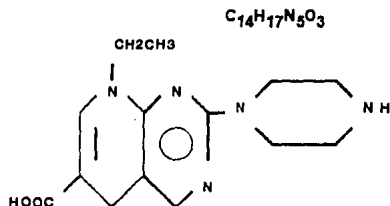
En raros casos durante el tratamiento ha aparecido anemia hemolítica adquirida, la presencia de esta es una indicación para interrumpir la administración del medicamento. Ocasionalmente ha aparecido fiebre dentro de las tres primeras semanas de la administración de la Metildopa.⁽²⁷⁾

DOSIFICACION Y ADMINISTRACION:

La Metildopa es excretada en gran parte por el riñón y los pacientes con deterioro de la función renal pueden responder a dosis menores. El síncope en pacientes de edad avanzada puede estar relacionado con una mayor sensibilidad y con la presencia de enfermedad arteriosclerótica avanzada y es posible que se evite utilizando dosis menores. Cuando se interrumpe la administración de Metildopa, la hipertensión reaparece generalmente en un término de 48 horas.⁽²⁷⁾

6.2. ACIDO PIPEMIDICO.

FIGURA 3: FORMULA MINIMA Y ESTRUCTURAL DE ACIDO PIPEMIDICO.



6.2.1. PROPIEDADES FISICAS.

Cristales ligeramente amarillos, sin olor, sabor amargo, higroscópico, se torna amarillo con la luz, soluble en soluciones ácidas y alcalinas. Muy ligeramente soluble en agua, alcohol; ligeramente soluble en Cloroformo (0.5%), Metanol (0.4%), prácticamente insoluble en Eter y Benceno.(28)

6.2.2. PROPIEDADES TERAPEUTICAS.

El Acido Pipemidico es un agente antibacteriano sintético de la clase de las quinolonas, útil en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario. Químicamente es el ácido 8-etil-5-oxo-2-(1-piperacina)pirido-(2,3-d)-pirimidina-6-carboxílico.(27)

El Acido Pipemidico tiene actividad principalmente contra las bacterias gramnegativas, incluyendo *Pseudomonas*, pero también es activo contra algunas cepas de *Staphylococcus sp.* Parece inhibir la síntesis de DNA bacteriano en las bacterias susceptibles, probablemente igual que otras quinolonas, al inhibir enzima DNA-girasa. El Acido Pipemidico exhibe actividad bactericida, la cual, en los medios sólidos, no es

afectada por la presencia de suero, plasma, eritrocitos, heparina o un cambio en el pH de 5 a 9. Las bacterias gramnegativas susceptibles incluyen especies de *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y a diferencia de otras quinolonas, *Pseudomonas*. El Acido Pipemídico generalmente es más potente que el Acido Nalidixico y es activo contra microorganismos resistentes a los antibióticos.⁽²⁷⁾

No se ha observado resistencia cruzada entre ácido Pipemídico y otros antibióticos como Ampicilina, Cefalexina Cloramfenicol y Estreptomicina. Se ha observado resistencia cruzada incompleta entre Acido Pipemídico y los Acidos Pirimídico y Nalidixico.⁽²⁷⁾

El Acido Pipemídico no exhibe actividad significativa sobre los sistemas nervioso central y cardiovascular; no manifiesta efectos sobre órganos aislados, ya sea directamente o después de la estimulación con varios fármacos. El fármaco no altera la diuresis ni la colesis. No tiene actividad antiinflamatoria, antiulcerosa o ulcerogénica, ni tiene efectos significativos sobre el proceso de la coagulación.⁽²⁷⁾

INDICACIONES:

Acido Pipemídico está indicado en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario agudas (simples) y crónicas (complicadas) causadas por *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Citrobacter* o *Staphylococcus*, como cistitis (aguda, crónica o recurrente), pielonefritis (aguda o crónica aislada o asociada a uropatías), trigonitis, cistouretritis, infección urinaria.⁽²⁷⁾

CONTRAINDICACIONES:

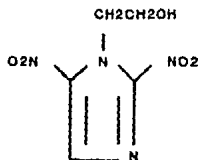
Acido Pipemídico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a este agente antibacteriano. Niños menores a 3 meses y primer trimestre de embarazo.⁽²⁷⁾

PRECAUCIONES:

No se recomienda el uso de Acido Pipemídico en pacientes con insuficiencia renal seria.⁽²⁷⁾

6.3. METRONIDAZOL.

FIGURA 4: FORMULA MINIMA Y ESTRUCTURAL DE METRONIDAZOL.



6.3.1. PROPIEDADES FISICAS.

Polvo cristalino blanco ligeramente amarillo, sin olor, temperatura de fusión de 159 a 163 grados centígrados, solubilidad: en agua 10.5 mg/ml., metanol 32.5 mg/ml. Etanol 15.4 mg/ml. Cloroformo 3.8 mg/ml.⁽²⁹⁾

6.3.2. PROPIEDADES TERAPEUTICAS.

En múltiples estudios Metronidazol ha demostrado ser amebicida del tipo difusible, de acción directa y de efecto destructivo sobre la *E. histolytica* (tanto en su etapa de trofozoito como quística) y en cualquier localización tanto intestinal como extraintestinal. Además es un eficaz giardicida y tricomonicida.⁽²⁷⁾

INDICACIONES:

Tratamiento de la amebiasis intestinal aguda y crónica, amebiasis extraintestinal, giardiasis, vaginitis causada por tricomonas y/o Gardnerella.(27)

CONTRAINDICACIONES:

En pacientes con antecedentes de discrasias sanguíneas o con padecimiento activo del SNC. Embarazo.(27)

RECOMENDACIONES:

Evítese la ingestión de bebidas alcohólicas durante el tratamiento.(27)

7. ESTABILIDAD.

Cuando sea posible, los productos farmacéuticos deben de tener un tiempo de vida de 5 años. La potencia no debe de caer por debajo de 90 ó 95 % en condiciones recomendadas de almacenamiento, además el producto debe de presentar la misma funcionalidad de cuando se fabricó. Realizando una investigación de estabilidad intrínseca del fármaco, es posible visualizar en la formulación los tipos de excipientes tentativos para mejorar la integridad del fármaco y del producto.(31)

Durante la preformulación el fármaco se puede llegar a someter a algunas condiciones drásticas para promover la degradación y obtener información sobre cuales son las condiciones que más lo pueden afectar en un momento dado, esta degradación ocurre por cuatro principales procesos:

- Hidrólisis:

Debido a H_2O , H_3O^+ , OH^- , pH.

- Oxidación:

Por O_2

- Fotólisis:

Por UV y visible.

- Catalisis por iones metálicos:

Fe^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , etc. (31)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En la actualidad en la Industria farmacéutica se prefiere que los recubrimientos sean de tipo acuoso, esto debido a criterios importantes como la eliminación de algunos riesgos para el operador, relacionados con el uso de disolventes orgánicos, eliminación de la posibilidad de residuos tóxicos provenientes de los disolventes en los comprimidos recubiertos, así como la disminución en la contribución de gases orgánicos a la atmosfera, respetando las regulaciones ambientales.

Esta tendencia trae como consecuencia que se tengan que formular, reformular o adaptar los recubrimientos que se venían utilizando. En algunos casos se debe de cambiar la formulación de recubrimiento en productos que ya están en el mercado sin modificar la estabilidad y características del producto terminado; o bien considerar las nuevas formulaciones de recubrimiento acuoso para productos que se están desarrollando en planta piloto.(1,5,10)

Por tal motivo es necesario llevar a cabo una serie de actividades para definir y preparar la formulación, proceso de recubrimiento, así como también para evaluar los comprimidos recubiertos. Estas actividades se realizaron considerando HPMC como polímero, trabajando con tres presentaciones de viscosidad diferentes que son: 5, 15 y 50 cp; tomando en cuenta que se reporta en la bibliografía que es un polímero ampliamente utilizado a nivel mundial en recubrimientos acuosos, ya que en estado sólido o como película presenta una buena estabilidad física y química a la luz y a temperaturas de hasta 50-60 °C; por otra parte en solución es estable en un rango de pH de (2-11.1,5)

Para este efecto se realizaron pruebas de compatibilidad, confrontando HPMC E5P, E15P y E50P con plastificantes como propilenglicol y Polietilenglicol, con pigmentos como Dióxido de Titanio y Oxido de Hierro y con antiadherentes como

Estearato de Magnesio y Talco; se evaluaron la estabilidad física durante 3 meses colocándolas mezclas en cámaras de estabilidad a las condiciones 37 °C/80% H.R., 40 °C/75% H.R. y T.A. se evaluaron mezclas de HPMC con sus diferentes tipos (E5P, E16P y E50P), el efecto de la cantidad total del polímero, efecto de la proporción de plastificante, colorante y antiadherente, sobre las características finales de los comprimidos recubiertos, como son apariencia física, dureza, desintegración y disolución *in vitro*; utilizando núcleos placebo y comprimidos de Metronidazol, Acido Pipemídico y Alfa Metil Dopa.

Para definir las condiciones de recubrimiento se evaluaron ciertos factores como son velocidad de bombo, número y grosor de costillas de remoción, distancia de boquillas al lecho de núcleos, extracción e inyección de aire, presión de atomización, control de temperatura, entre otras, determinando el efecto de éstos sobre las características físicas finales de los comprimidos recubiertos.

Todas estas actividades se hicieron de acuerdo a las necesidades y condiciones en el lugar de trabajo, con la intención de definir algunos de los aspectos más importantes en el recubrimiento acuoso para lograr un proceso más rápido y eficiente, así como minimizar los riesgos en el escalamiento a planta Industrial y tratar de disminuir el gasto económico que represente el tiempo empleado en el proceso.

IV. OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar las variables de proceso para el recubrimiento acuoso por película en núcleos de Metildopa, Acido Pipemídico y Metronidazol a nivel planta piloto, utilizando HPMC como polímero de recubrimiento, considerando como variable de respuesta, las características físicas finales de la película formada.

OBJETIVOS PARTICULARES.

- Desarrollar un estudio de pruebas de compatibilidad de HPMC con plastificantes como Propilenglicol y Polietilenglicol; pigmentos como Dióxido de Titanio y Óxido de Hierro III; antiadherentes como Estearato de Magnesio y Talco, así como con los Principios Activos: Metronidazol, Acido Pipemídico y Alfa metil Dopa.
- Evaluar la estabilidad física de las confrontaciones durante tres meses de almacenamiento a las condiciones 37 °C/80% H.R., 40 °C/75% H.R., T.A.
- Determinar las variables directamente involucradas en la fabricación de suspensiones de HPMC acuosas de recubrimiento.

- Determinar las condiciones generales en el proceso de recubrimiento en cuanto al equipo de trabajo utilizado, como por ejemplo: el tipo de bombo, número de baffles, presión de atomización, velocidad de bombo, etc. tanto a nivel piloto como industrial.

- Evaluar las características finales del recubrimiento, como son: apariencia física, incremento en la dureza y en el peso del comprimido, desintegración y perfil de disolución *in vitro*.

- **Evaluar algunos aspectos más sobresalientes para el escalamiento a nivel industrial para un proceso de recubrimiento acuoso.**

V. HIPOTESIS.

Mediante la realización de un estudio tanto de las variables y condiciones involucradas en el recubrimiento acuoso por película, como son: el material y equipo de trabajo con que se cuenta, la estabilidad física de HPMC, confrontándolo con plastificantes, antiadherentes, pigmentos y Principios Activos como Metronidazol, Acido Pipemídico y Alfa Metil Dopa; así como también en lo que respecta a la fabricación y la evaluación de las características finales de las películas formadas, se logrará el efecto de recubrimiento adecuado para la protección y liberación del principio activo, así como una mejor opción en la cuestión de costo y tiempo de fabricación.

VI. MATERIAL Y EQUIPO.

MATERIAL.	DESCRIPCION.
- Vasos de precipitados Pyrex.	250, 500, 1000 ml.
- Vasos de precipitados de acero inoxidable.	2000 ml.
- Probetas Pyrex.	50 y 100 ml.
- Barras magnéticas belt art.	diversos tamaños.
- Termómetros Taylor.	-20 a 150 grados C.
- Espátulas Cromo-Níquel.	diversos tamaños.

EQUIPO.	DESCRIPCION.
- Estufas para estabilidad. 37 °C./80% H.R.; 40 °C./ 75% H.R.;T.A.	Hotpack M 317522.
- Agitador mecánico con propela.	Heldolph.
- Homogenizador Homorex.	Brogli and co. Basel.
- Bombo esférico de ace- ro inoxidable.	Erwaka de 3.0 Kg de capacidad.
- Sistema de extracción	
- Sistema de aire de secado.	
- Sistema de aspersión	Pistolas Uniglatt.
- Durómetro.	Schleuniger.
- Bomba peristáltica.	Flocon 1000.

- Desintegrador.
- Disolutor.
- Parrillas de calentamiento.
- Balanza granatária.
- Balanza de 30.0 Kg de capacidad.

Elecca.
Hanson 72 RL.
Thermolyne Nova.
Mettler PM 200.
Ohaus.

VII. METODOLOGIA.

A. PRUEBAS DE COMPATIBILIDADES:

Se llevaron a cabo una serie de combinaciones tomando como base HidroxipropilMetilCelulosa (HPMC) E5P, E15P y E50P, los cuales se confrontaron por separado en proporción 1:1 en peso con excipientes empleados en preparaciones de recubrimiento, estos fueron: Talco, Dióxido de Titanio, Estearato de Magnesio, Propilenglicol, Oxido Férrico y Polietilenglicol 8000. Se realizaron otra serie de combinaciones en proporción 1:1 en peso, tomando como base los principios activos: Acido Pipemídico, Metronidazol y Alfa Metil Dopa; confrontando por separado con HPMC E5P, E15P Y E50P, Talco, Estearato de Magnesio, Polietilenglicol 8000, Propilenglicol, Dióxido de Titanio y Oxido Férrico, estas confrontaciones se realizaron con el objetivo de observar una posible inestabilidad física ocasionada por la interacción de los polímeros con los excipientes o con los principios activos, por tal motivo se colocaron en cámaras de estabilidad con las siguientes condiciones: temperatura ambiente, 37°C/80% H.R. Y 40°C/75% H.R.; las evaluaciones se llevaron a cabo cada mes durante 3 meses, observando los siguientes cambios físicos: cambio de color, formación de grumos y agregados, cambios en el estado de agregación, comparando las confrontaciones de 37°C y 40°C contra las colocadas a temperatura ambiente.

B. FABRICACION DE SOLUCIONES Y SUSPENSIONES DE RECUBRIMIENTO.

Se elaboraron básicamente dos tipos de soluciones y dos tipos de suspensiones de recubrimiento: las acuosas y las hidroalcohólicas; las soluciones acuosas se prepararon de la siguiente forma:

Se dispersaron los polímeros HPMC en agua purificada, posteriormente se dispersó el plastificante Polietilenglicol 8000 o bien Propilenglicol hasta disolución final y se aforó con agua purificada a un litro.

Las soluciones hidroalcohólicas se prepararon de la siguiente forma: se dispersó en Etanol el polímero HPMC, posteriormente se adicionó el agua y se disolvió el plastificante Polietilenglicol 8000 o bien Propilenglicol, finalmente se aforó con Etanol a un litro.

Las suspensiones acuosas de recubrimiento se prepararon de la siguiente forma: se dispersó el polímero o bien mezcla de polímeros (HPMC) en agua, después se dispersó el plastificante hasta disolución total; por otro lado se dispersó en agua el Dióxido de Titanio, Óxido Férrico (si es necesario) y finalmente el Talco o bien Estearato de Magnesio, se homogenizó la suspensión en un homogenizador de alta velocidad para romper los agregados y disminuir el tamaño de partícula; esta suspensión se adicionó a la solución polimérica y se aforó con agua purificada.

Las suspensiones hidroalcohólicas se prepararon de la siguiente forma: se dispersó en Etanol el polímero o mezcla de polímeros (HPMC), posteriormente se dispersó el plastificante Propilenglicol o bien Polietilenglicol 8000, por otro lado se dispersó en una mezcla de agua-Etanol el Dióxido de Titanio, Óxido Férrico y finalmente el Estearato de Magnesio o bien Talco; esta suspensión se homogenizó en un homogenizador de alta velocidad para romper los agregados y disminuir el tamaño de partícula en la suspensión, por último se mezclaron la solución con la suspensión y se aforó con Etanol a un litro.

C. PROCESO DE RECUBRIMIENTO.

El proceso se estudió con tres tipos de núcleos:

1. Redondos bicóncavos 13 mm. de diámetro grabados, friabilidad aproximada de 0.4%, peso de 500 mg, principio activo (Alfa Metil Dopa) muy sensible a la humedad.
2. Oblongos 20 X 7 mm. sin grabado, friabilidad de 0.6%, peso 700 mg, muy porosos como núcleos, principio activo sensible a la humedad y a la luz (Acido Pipemídico).
3. Oblongos 20 X 7 mm. grabados, friabilidad aproximada de 0.2%, peso de 800 mg, núcleo sensible a la humedad (Metronidazol).

Para llevar a cabo el recubrimiento se consideraron todas las características físicas que presentan los núcleos, tanto forma geométrica, dureza y friabilidad principalmente, además se consideró la sensibilidad al agua del principio activo.

Las condiciones del proceso se presentarán específicamente en la parte de resultados, la metodología en general fue la siguiente:

Se colocaron de 3 a 4 costillas de remoción equidistantemente distribuidos en la pared interna del bombo, se colocó el bombo en un ángulo aproximado de 30°, se limpiaron y se pesaron 500 g. de núcleos, se colocaron en el interior del bombo, se precalentaron a una temperatura aproximada de 30°C con una velocidad de bombo de 2 a 3 RPM. y con un aire caliente en intervalos de 60-75°C, cuando los núcleos alcanzaron la temperatura anteriormente señalada se empezó a rociar la solución de recubrimiento con un flujo o gasto de 4 a 6 ml/min. y una presión de aire de 2-2.5 Kg/cm², la velocidad de bombo inicialmente fue de 4 a 6 RPM., con un aire caliente en intervalos de 60-75°C aproximadamente, conforme se fué avanzando en el proceso, el gasto se incrementaba de 5 a 10 ml/min., la velocidad de 6 a 10 RPM y el aire caliente continuamente a 75°C. aproximadamente, la temperatura de los núcleos se mantuvo en 30-32°C. Después de adicionar la cantidad requerida de recubrimiento se disminuyó la velocidad de bombo a 3 ó 4 RPM así como la temperatura de aire de secado a 60°C aproximadamente, estas condiciones se mantuvieron de 30 a 60 minutos.

D. EVALUACION DE LOS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Se determinaron las siguientes características finales de los comprimidos recubiertos como son: apariencia física, retardo en el tiempo de desintegración con respecto al núcleo, incremento en la dureza con respecto al núcleo y efecto de la película en el perfil de disolución del principio activo, esto último se evaluó de la siguiente manera:

A. Alfa Metil Dopa: método de paletas, 50 RPM, 900 ml de medio de disolución (HCl 0.1 N), temperatura de disolución de 37°C.

B. Acido Pipemídico: método de paletas, 100 RPM, 1000 ml de medio de disolución (HCl 10% P/V), temperatura de disolución 37°C.

Otro aspecto que se evaluó fue la apariencia física de las películas a tres meses almacenándose a las condiciones de temperatura ambiente, 37°C/80% H.R. y 40°C/75% H.R.

TABLA 1: CONDICIONES DE RECUBRIMIENTO A NIVEL PLANTA PILOTO PARA NUCLEOS OBLONGOS 20 X 7 mm.

CONDICION	CARACTERISTICA
BOMBO	ESFERICO DE 3.0 Kgr DE CAPACIDAD DE ACERO INOXIDABLE
PISTOLA DE ROCIO	PISTOLA UNIGLATT CON INSERTO DEL NUMERO 8 (0.8 mm DE DIAM.)
COSTILLAS DE REMOCION (BAFFLES) CARGA DE NUCLEOS	4 MANGUERAS DE HULE CON DIAMETRO DE 1cm APROXIMADAMENTE 500.0 gr DE NUCLEOS
INYECCION DE AIRE SECAO	INTERVALOS DE 60 - 75°C
TEMPERATURA DE NUCLEOS	DE 30 - 32 °C
TEMPERATURA DENTRO DEL BOMBO	34 - 38 °C
FLUJO DE LA SUSPENSIÓN DE RECUBRIMIENTO	INICIALMENTE 5 ml/min. POSTERIORMENTE A 6-8 ml/min.
PRESION DE ATOMIZACION DE AIRE	2.0 A 2.5 BAR.
DISTANCIA DE LA PISTOLA AL LECIO DE NUCLEOS	DE 16 A 19 cm.
VELOCIDAD DE BOMBO	5 RPM AL INICIO POSTERIORMENTE HASTA 8 RPM.

TABLA 2: CONDICIONES DE RECUBRIMIENTO A NIVEL PLANTA PILOTO PARA NUCLEOS REDONDOS BICONCAVOS DE 13 mm. DE DIAMETRO.

CONDICION	CARACTERISTICA
BOMBO	ESFERICO DE 3.0 Kg DE CAPACIDAD DE ACERO INOXIDABLE
PISTOLA DE ROCIO	PISTOLA UNIGLATT CON INSERTO DEL NUMERO 8 (8 mm DE DIAM.)
COSTILLAS DE REMOCION (BAFFLES)	3 MANGUERAS DE HULE CON DIAMETRO DE 1 CM.
CARGA DE NUCLEOS INYECCION DE AIRE DE SECADO.	300 g DE NUCLEOS INTERVALOS DE 60 - 72 °C
TEMPERATURA DE NUCLEOS	30 - 32 °C
TEMPERATURA DENTRO DEL BOMBO	35 - 38 °C
FLUJO DE SUSPENSION DE RECUBRIMIENTO	INICIAL 5 ml/MIN. POSTERIORMENTE DE 6 A 8 ml/MIN.
PRESTION DE ATOMIZACION DE AIRE	1.5 BAR.
DISTANCIA DE LA PISTOLA AL LECHO DE NUCLEOS	DE 16 A 19 cm.
VELOCIDAD DE BOMBO	5 RPM AL INICIO POSTERIORMENTE HASTA 8 RPM.

VIII. RESULTADOS.

TABLA 3: RESULTADOS DE CONFRONTACIONES REALIZADAS ENTRE EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LAS FORMULACIONES DE RECURRIMIENTO ACUOSO EVALUANDO ESTABILIDAD FISICA.

MEZCLA	°C	1ER MES			2DO MES			3ER MES		
		TA	37	40	TA	37	40	TA	37	40
		24HR	--	80	75	--	80	75	--	80
HPMC R15P + A + PROPILENGLICOL.		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
HPMC R5P + A + OXIDO FERRICO.		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
HPMC R50P + A +OXIDO FERRICO.		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
HPMC R5P + A + PRG 8000		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
HPMC R15P + A + OXIDO FERRICO.		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
HPMC R 50P + A +PROPILENGLICOL.		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
HPMC R5P + A +PROPILENGLICOL.		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
HPMC R15P + A + PRG 8000		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
HPMC R 50P + A + PRG 8000		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC

NOTACION: A: TALCO + DIOXIDO DE TITANIO + ESTRARATO DE

MAGNESIO

SC: SIN CAMBIO FISICO.

CF: CAMBIO FISICO.

TABLA 4: RESULTADOS DE CONFRONTACIONES REALIZADAS ENTRE
 ACIDO PIPERIDICO Y EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LA
 FORMULACION DE RECUBRIMIENTO ACUOSO EVALUANDO
 ESTABILIDAD FISICA.

MEZCLA	°C	1ER MES			2DO MES			3ER MES		
		TA	37	40	TA	37	40	TA	37	40
		HR	80	75	80	75	80	80	75	75
ACIDO PIPERIDICO + TALCO		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
ACIDO PIPERIDICO + HPMC K15P		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
ACIDO PIPERIDICO + HPMC K50P		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
ACIDO PIPERIDICO + EST DE MAGNESIO		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
ACIDO PIPERIDICO + PEG 8000		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
ACIDO PIPERIDICO + PROPILGLICOL		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
ACIDO PIPERIDICO + DIOXIDO DE TIT.		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
ACIDO PIPERIDICO + HPMC K5P		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC

NOTACION: SC: SIN CAMBIO FISICO.

CF: CAMBIO FISICO.

TABLA 5: RESULTADOS DE CONFRONTACIONES REALIZADAS ENTRE METIL DOPA Y EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LA FORMULACION DE RECUBRIMIENTO ACUOSO EVALUANDO ESTABILIDAD FISICA.

MEZCLA	°C	1ER MES			2DO MES			3ER MES		
		TA	37	40	TA	37	40	TA	37	40
		HR	HO	75	--	HO	75	--	HO	75
METIL DOPA + TALCO		SC	CF	CF	SC	CF	CF	SC	CF	CF
METIL DOPA + EST DE MAGNESIO		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
METIL DOPA + EST DE CALCIO		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
METIL DOPA + PRG 8000		SC	SC	SC	SC	CF	CF	SC	CF	CF
METIL DOPA + HPMC R5P		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
METIL DOPA + HPMC R15P		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
METIL DOPA + HPMC R50P		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
METIL DOPA + DIOX DE TITANIO		SC	CF	CF	CF	CF	CF	CF	CF	CF
METIL DOPA + OXIDO FERROSO		SC	SC	SC	SC	CF	CF	SC	CF	CF

NOTACION: SC: SIN CAMBIO FISICO.

CF: CAMBIO FISICO.

TABLA 6: RESULTADOS DE CONFRONTACIONES REALIZADAS ENTRE METRONIDAZOL Y EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LA FORMULACION DE RECUBRIMIENTO ACUOSO EVALUANDO ESTABILIDAD FISICA.

MEZCLA	°C	1ER MES			2DO MES			3ER MES		
		TA	37	45	TA	37	45	TA	37	45
		HR	80	50	80	50	80	50	80	50
METRONIDAZOL + HPMC K5P		SC	CF	CF	SC	CF	CF	SC	CF	CF
METRONIDAZOL + HPMC K15P		SC	CF	CF	SC	CF	CF	SC	CF	CF
METRONIDAZOL + HPMC K50P		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
METRONIDAZOL + PRG 8000		SC	SC	SC	SC	CF	CF	SC	CF	CF
METRONIDAZOL + DIOX DE TITANIO		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
METRONIDAZOL + EST DE MAGNESIO		SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC

NOTACION: SC: SIN CAMBIO FISICO.

CF: CAMBIO FISICO.

TABLA 7: DESCRIPCION DEL TIPO DE HPMC PARA PRUEBAS CON NUCLEOS PLACRBO OBLONGOS GRAVADOS 20 X 7 mm.

COMPONENTE	SUSPENSION DE RECUBRIM.		
	PRA. 1	PBA. 2	PBA. 3
HPMC R5P	4.0 %		
HPMC R15P	-	4.0 %	-
HPMC R50P	-	-	4.0 %
EXCIPIENTES EMPLEADOS: POLIETILENGLICOL 8000			
EXTRARATO DE MAGNESIO			
DIOXIDO DE TITANIO			
AGUA PURIFICADA			

TABLA 8: EFECTO DEL TIPO DE HPMC SOBRE LAS CARACTERISTICAS FISICAS EN NUCLEOS PLACRBO RECUBIERTOS (OBLONGOS GRAVADOS 20 X 7 mm.)

CARACTERISTICA	PRUEBA CON HPMC R 5P	PRUEBA CON HPMC R 15P	PRUEBA CON HPMC R 50P
APARIENCIA FISICA	BURNA EXTENSION	BURNA EXTENSION	BURNA EXTENSION
PESO GANADO CON RESPECTO AL NUCLEO DE 800 mg.	14.2 mg.	15.7 mg.	16.7 mg.
DUREZA GANADA CON RESPEC- TO AL NUCLEO DE 8 Kp	5.64 kp.	7.04 Kp	8.04 Kp.
TIEMPO DE DESINTEGRACION (GANAIX) CON RESPECTO AL NUCLEO	72 SEG.	99 SEG.	146 SEG.

TABLA 9: DESCRIPCION DE FORMULACIONES DE RECUBRIMIENTO CON DIFERENTES PROPORCIONES DE HPMC R5P/HPMC R15P (4 % DE POLIMERO) PARA PRUEBAS CON NUCLEOS PLACRBO (OBLONGOS GRABADOS 20 X 7 mm.)

COMPONENTE	SUSPENSION DE RECUBRIM.		
	PBA. 1	PBA. 2	PBA. 3
HPMC R5P	50.0 %	60.0 %	70.0 %
HPMC R15P	50.0 %	40.0 %	30.0 %
EXCIPIENTES EMPLEADOS: POLIETILENGLICOL 8000			
RST DE MAGNESIO			
DIOXIDO DE TITANIO			
AGUA PURIFICADA			

NOTA: LAS SUSPENSIONES DE RECUBRIMIENTO SE APLICARON BAJO LAS MISMAS CONDICIONES EN EL PROCESO.

TABLA 10: EFECTO DE LAS DIFERENTES PROPORCIONES DE LA COMBINACION HPMC R5P/HPMC R15P EN NUCLEOS PLACRBO RECUBIERTOS OBLONGOS 20 X 7 mm.

CARACTERISTICA	FORMULA CON 50 %/ 50 %	FORMULA CON 60 %/ 40 %	FORMULA CON 70 %/ 30 %
APARIENCIA FISICA	BUENA EXTENSION	BUENA EXTENSION	BUENA EXTENSION
PESO GANADO CON RESPECTO AL NUCLEO DE CLRO 800 mg	7.5 mg.	11.9 mg.	11.6 mg.
DUREZA GANADA CON RESPEC TO AL NUCLEO DE 8 Kp.	5.40 Kp.	5.48 Kp.	5.40 Kp.
TIEMPO DE DESINTEGRACION GANADO CON RESPECTO AL NUCLEO	55 SEG.	55 SEG.	61 SEG.

TABLA 11: DESCRIPCION DE FORMULACIONES DE RECUBRIMIENTO CON DIFERENTES PROPORCIONES DE PLASTIFICANTE PARA PRUEBAS CON NUCLEOS PLACEBO (OBLONGOS GRABADOS 20 X 7 mm.). 7 % DE POLIMERO TOTAL.

COMPONENTE	SUSPENSION DE RECUBRIM.		
	PBA. 1	PBA. 2	PBA. 3
POLIBITILENGLICOL 8000	8.6 %	17.2 %	25.7 %
HPMC E5P	49.0 %	49.0 %	49.0 %
HPMC E15P	21.0 %	21.0 %	21.0 %
EXCIPIENTES EMPLEADOS: EST DE MAGNESIO			
DIOXIDO DE TITANIO			
AGUA PURIFICADA			

NOTA: LAS SUSPENSIONES DE RECUBRIMIENTO SE APLICARON BAJO LAS MISMAS CONDICIONES EN EL PROCESO.

TABLA 12: EFECTO DE LAS DIFERENTES PROPORCIONES DE PLASTIFICANTE EN NUCLEOS PLACEBO RECUBIERTOS OBLONGOS 20 X 7 mm.

CARACTERISTICA	EXPERIMEN- TO 1.	EXPERIMEN- TO 2.	EXPERIMEN- TO 3.
APARIENCIA FISICA	BUENA EXTENSION	BUENA EXTENSION	BUENA EXTENSION
PESO GANADO CON RESPECTO AL NUCLEO DE 800 mg	24.9 mg.	27.3 mg.	26.2 mg.
DUREZA GANADA CON RESPEC- TO AL NUCLEO DE 8 kp	8.34 Kp.	6.60 Kp.	5.52 Kp.
TIEMPO DE DESINTEGRACION GANADO CON RESPECTO AL NUCLEO	128 SEG.	135 SEG.	98 SEG.

TABLE 13: DESCRIPCION DE FORMULACIONES DE RECUBRIMIENTO CON DIFERENTES PROPORCIONES DE DIOXIDO DE TITANIO PARA PRUEBAS CON NUCLEOS DE ACIDO PIPERIDICO OBLONGOS SIN GRABADO 20 X 7 mm. (CON RESPECTO A 6 % DE POLIMERO TOTAL).

COMPONENTE	SUSP. DE RRC.	
	PBA. 1	PBA. 2
DIOXIDO DE TITANIO	30.0 %	20.0 %
HPMC ESP	70.0 %	70.0 %
HPMC E115P	30.0 %	30.0 %
EXCIPIENTES EMPLEADOS: POLIETILENGLICOL 8000 ESTEARATO DE MAGNESIO AGUA PURIFICADA		

TABLE 14: EFECTO DE LAS DIFERENTES PROPORCIONES DE DIOXIDO DE TITANIO EN NUCLEOS OBLONGOS DE ACIDO PIPERIDICO SIN GRABADO 20 X 7 mm. RECUBIERTOS

CARACTERISTICA	PBA. 1 30.0 %	PBA. 2 20.0 %
APARIENCIA FISICA	LIG. PIEL DE NARANJA	LIG. PIEL DE NARANJA
PESO GANADO CON RESPECTO AL NUCLEO DE 700 mg.	32.7 mg.	25.9 mg.
DUREZA GANADA CON RESPEC- TO AL NUCLEO DE 11 Kp	7.32 Kp.	5.48 Kp.
TIEMPO DE DESINTEGRACION GANADO CON RESPECTO AL NUCLEO	231 SEG.	211 SEG.

TABLA 15: COMPARACION DE DATOS DE PERFILES DE DISOLUCION PARA LA EVALUACION DEL EFECTO DE DIFERENTES PROPORCIONES DE DIOXIDO DE TITANIO EN NUCLEOS DE ACIDO PIPERIDICO RECUBIERTOS (OBLONGOS SIN GRABADO 20 X 7 mm.).

PRUEBA	TIEMPO (MINUTOS).					
		2.0	4.0	8.0.	12.0	15.0
CON DIOXI- DO DE TITA- NIO. (30 %)	MEDIA % DISUELTOS	1.30	29.20	63.70	70.00	70.50
	DES. ST. (%)	0.93	10.06	3.92	2.96	3.01
	COF. VAR. (%)	71.50	34.50	6.20	4.20	4.30
CON DIOXI- DO DE TITA- NIO. (20 %)	MEDIA % DISUELTOS	10.30	65.10	71.30	73.00	74.10
	DES. ST. (%)	11.06	3.92	1.10	2.07	0.75
	COF. VAR. (%)	67.40	6.00	1.50	2.80	1.00

FIGURA 5: EFECTO DE LA CONCENTRACION DE DIOXIDO DE TITANIO EN EL PERFIL DE DISOLUCION EN COMPRIMIDOS DE ACIDO PIPEMIDICO

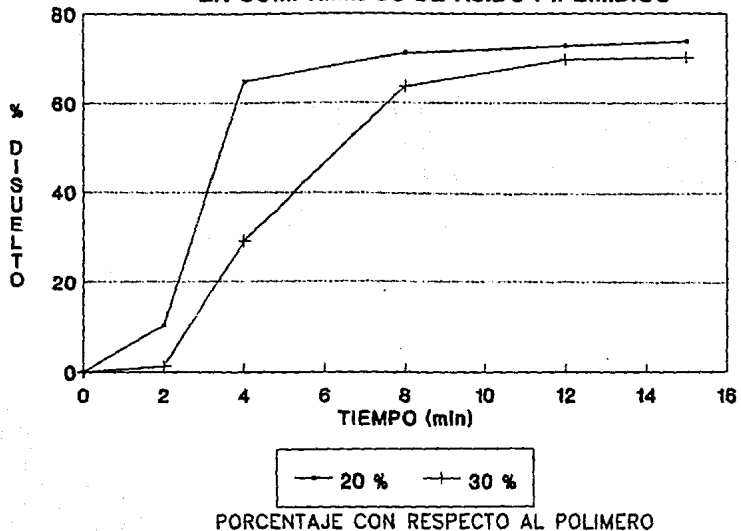


TABLA 16: DESCRIPCION DE FORMULACIONES DE RECUBRIMIENTO CON DIFERENTES ANTIADHERENTES (ESTEARATO DE MAGNESIO Y TALCO) PARA PRUEBAS CON NUCLEOS DE ACIDO PIPERIDICO OBLONGOS SIN GRABADO 20 X 7 mm (6 % DE POLIMERO TOTAL).

COMPONENTE	SUSP. DE REC.	
	EXP. 1	EXP. 2
ESTEARATO DE MAGNESIO	6.66 %	-
TALCO	-	6.66 %
HPMC R5P	70.0 %	70.0 %
HPMC R15P	30.0 %	30.0 %
EXCIPIENTES EMPLEADOS: POLIETILENGLICOL 8000		
DIOXIDO DE TITANIO		
AGUA PURIFICADA		

NOTA: LAS SUSPENSIONES DE RECUBRIMIENTO SE APLICARON BAJO LAS MISMAS CONDICIONES EN EL PROCESO.

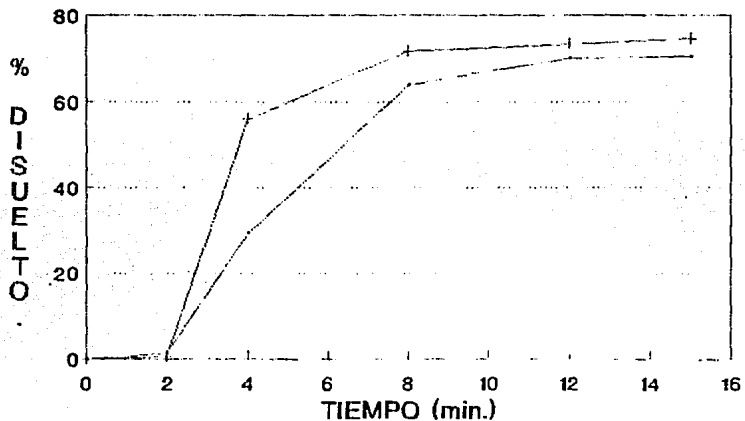
TABLA 17: EFECTO DE DIFERENTES ANTIADHERENTES (ESTEARATO DE MAGNESIO Y TALCO) EN NUCLEOS DE ACIDO PIPERIDICO OBLONGOS SIN GRABADO 20 X 7 mm. RECUBIERTOS

CARACTERISTICA	PRA. 1 EST. MAG.	PRA. 2 TALCO
APARIENCIA FISICA DE LA PELICULA	LIG. PIEL DE NARANJA BRILLOSA	LIG. PIEL DE NARANJA OPACA
PRESO GANADO CON RESPECTO AL NUCLEO DE 700 mt	23.3 mt.	20.2 mt.
DUREZA GANADA CON RESPEC- TO AL NUCLEO DE 11 Kp	5.94 Kp.	5.36 Kp.
TIEMPO DE DESINTEGRACION GANADO CON RESPECTO AL NUCLEO	250 SEG.	211 SEG.

TABLA 18: COMPARACION DE DATOS DE PERFILES DE DISOLUCION PARA LA EVALUACION DEL EFECTO DE DIFERENTES ANTIADHERENTES EN NUCLEOS DE ACIDO PIPERIDICO RECUBIERTOS (OBLONGOS SIN GRABADO 20 X 7 mm.).

PRUEBA	TIEMPO (MINUTOS).					
		2.0	4.0	8.0	12.0	15.0
CON ESTEARATO DE MAGNESIO (6.66 %)	MEDIA % DISUELTO	1.30	29.20	63.70	70.00	70.50
	DES. ST. (%)	0.93	10.06	3.92	2.96	3.01
	COF. VAR. (%)	71.50	34.50	6.20	4.20	4.30
CON TALCO (6.66 %)	MEDIA % DISUELTO	0.60	55.90	71.70	73.50	74.80
	DES. ST. (%)	0.37	7.95	0.92	1.58	0.86
	COF. VAR. (%)	61.70	14.20	1.30	2.10	1.10

FIGURA 6: EFECTO DEL ANTIADHERENTE EN EL PERFIL DE DISOLUCION EN COMPRIMIDOS DE ACIDO PIPEMIDICO



--- 6.6 % DE EST. DE Mg. + - 6.6 % DE TALCO
6 % DE POLIMERO TOTAL.
PORCENTAJE CON RESPECTO AL POLIMERO

TABLA 19: DESCRIPCION DE FORMULACIONES DE RECUBRIMIENTO CON DIFERENTES PORCENTAJES DE POLIMERO HPMC PARA PRUEBAS CON NUCLEOS DE ACIDO PIPERIDICO OBLONGOS GRABADOS 20 X 7 mm. (HPMC K5P/R15P PROPORCION 7/3).

COMPONENTE	SUSPENSION DE RECUBRIM.		
	PBA. 1	PBA. 2	PBA. 3
HPMC K5P/HPMC R15P	4.0 %	5.0 %	6.0 %
EXCIPIENTES EMPLEADOS: POLIETILENGLICOL 8000 ESTEARATO DE MAGNESIO DIOXIDO DE TITANIO AGUA PURIFICADA			

NOTA: LAS SUSPENSIONES DE RECUBRIMIENTO SE APLICARON BAJO LAS MISMAS CONDICIONES EN EL PROCESO.

TABLA 20: EFECTO DE LOS DIFERENTES PORCENTAJES DE POLIMERO HPMC EN NUCLEOS DE ACIDO PIPERIDICO RECUBIERTOS OBLONGOS 20 X 7 mm.

CARACTERISTICA	PBA. 1 4 % POLIM.	PBA. 2 5 % POLIM.	PBA. 3 6 % POLIM.
APARIENCIA FISICA	BUENA EXTENSION	BUENA EXTENSION	LIG. PIEL DE NARANJA
PESO GANADO CON RESPECTO AL NUCLEO DE 700 mg.	18.1 mg.	23.2 mg.	24.2 mg.
DUREZA GANADA CON RESPEC- TO AL NUCLEO DE 11 Kp.	4.00 Kp.	4.36 Kp.	6.00 Kp.
TIEMPO DE DESINTEGRACION GANADO CON RESPECTO AL NUCLEO	164 SRG.	159 SRG.	313 SRG.

TABLA 21: COMPARACION DE DATOS PARA PERFILES DE DISOLUCION EN LA EVALUACION DE DIFERENTES PORCENTAJES DE POLIMERO TOTAL, HPMC EN NUCLEOS DE ACIDO PIPERIDICO RECUBIERTOS (OBLONGOS SIN GRABADO 20 X 7 mm.).

PRUEBA		TIEMPO (MINUTOS).				
		2.0	4.0	8.0	12.0	15.0
CON 4.0 % DE POLIMERO TOTAL.	MEDIA % DISUELTO	47.50	74.30	77.90	78.80	79.60
	DES. ST. (%)	21.96	2.87	1.13	1.68	1.82
	COF. VAR. (%)	46.20	3.90	1.50	2.10	2.30
CON 5.0 % DE POLIMERO TOTAL.	MEDIA % DISUELTO	32.20	73.30	80.00	81.20	82.50
	DES. ST. (%)	16.30	1.15	0.58	0.56	2.08
	COF. VAR. (%)	50.60	1.60	0.70	0.70	2.50
CON 6.0 % DE POLIMERO TOTAL.	MEDIA % DISUELTO	7.10	73.00	78.90	80.00	80.50
	DES. ST. (%)	4.78	2.48	1.53	0.96	0.78
	COF. VAR. (%)	67.30	3.40	1.90	1.20	1.00

FIGURA 7: EFECTO DEL % DE POLIMERO EN EL PERFIL DE DISOLUCION EN COMPRIMIDOS DE ACIDO PIPEMIDICO

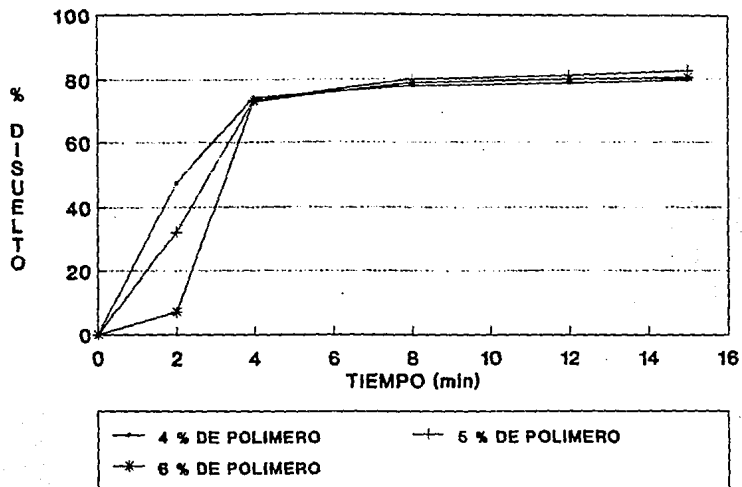


TABLA 22: DESCRIPCION DE FORMULACIONES DE RECUBRIMIENTO CON DIFERENTES PROPORCIONES DE OXIDO FERRICO Y ANTIADHERENTES PARA PRUEBAS CON NUCLEOS DE METIL DOFA REDONDOS BICONCAVOS 13 mm. DE DIAMETRO (3.8 DE POLIMERO TOTAL).

COMPONENTE	PRUEBA 1		PRUEBA 2	
	SELLADO	RECUB.	SELLADO	RECUB.
HPMC ESP/HPMC E50P	4.80 %	3.80 %	4.80 %	3.80 %
OXIDO FERRICO	-	6.60 %	-	5.25 %
ESTEARATO DE CALCIO	-	17.10 %	-	7.90 %
TALCO MICRONIZADO	-	-	-	9.20 %
EXCIPIENTES EMPLEADOS: PROPILENGLICOL DIOXIDO DE TITANIO ETANOL AGUA PURIFICADA				

TABLA 23: EFECTO DE LOS GRAMOS DE ADICION EN EL PROCESO DE RECUBRIMIENTO Y APARIENCIA FISICA DE LOS NUCLEOS RECUBIERTOS.

CARACTERISTICA	EXP. 1	EXP. 2
CARGA DE NUCLEOS (500 mg C/U)	300.0 g.	300.0 g.
GRAMOS ADICIONADOS DE SOLUCION DE SELLADO.	89.0	90.0
GRAMOS ADICIONADOS DE SUSPENSION DE RECUBRIM.	90.0	90.0
APARIENCIA FISICA DE LOS COMPRIMIDOS RECUB.	MALA. DESP. DE COLOR.	BURNA

TABLA 24: COMPARACION DE DATOS DE PERFILES DE DISOLUCION PARA LA EVALUACION DEL EFECTO DE DIFERENTES PROPORCIONES DE OXIDO FERRICO Y ANTIADHERENTES EN NUCLEOS DE METILDOPA RECUBIERTOS.

TIEMPO (MIN.)	PEA 1 CON EST. CALC. Y OX. FERRICO			PEA 2 CON EST. CALC. TALCO Y OX. FERRICO		
	% DISUELTO					
	MEDIA%	DES. S%	C. VAR%	MEDIA%	DES. S%	C. VAR%
2.0	1.780	0.661	31.640	6.795	2.354	34.651
4.0	12.042	1.312	10.895	29.521	7.622	25.818
5.0	21.618	2.140	9.902	43.281	10.561	24.401
7.5	48.120	4.869	10.120	72.248	8.120	11.239
10.0	72.730	4.974	6.839	85.853	3.778	4.400
12.5	90.280	1.100	1.219	90.990	2.282	3.108
15.0	94.380	0.676	0.716	93.490	2.534	2.710
20.0	97.274	0.514	0.529	96.702	1.632	1.688

FIGURA 8: EFECTO DE DIFERENTES PROPORCIONES DE OXIDO
FERRICO Y ANTIADHERENTE EN EL PERFIL DE COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS DE METIL DOPA

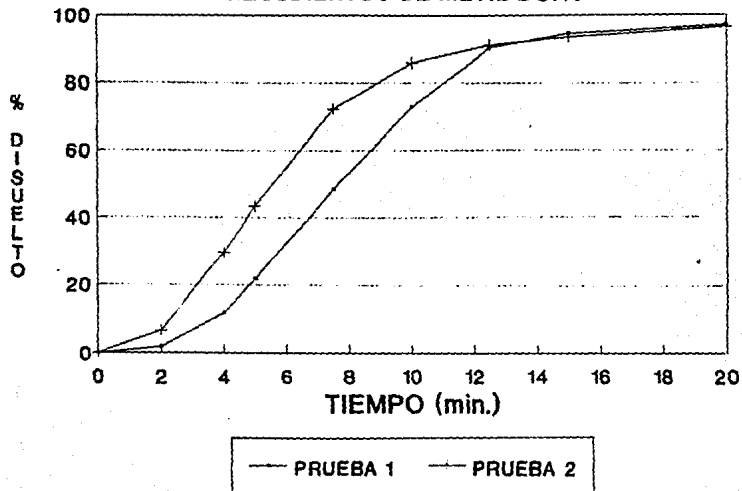


TABLA 25: DESCRIPCION DE FORMULACIONES DE RECUBRIMIENTO CON DIFERENTES PLASTIFICANTES (POLIETILENGLICOL 8000 Y PROPILENGLICOL) PARA PRUEBAS CON NUCLEOS DE METIL DOXA REDONDOS BICONCAVOS 13 mm. DE DIAMETRO. (5 % DE POLIMERO TOTAL).

COMPONENTE	PRUEBA 1		PRUEBA 2	
	SRLIADO	RECUB.	SRLIADO	RECUB.
POLIETILENGLICOL 8000	20.0 5	20.0 %	-	-
PROPILENGLICOL	-	-	25.0 %	25.0 %
HPMC E5P/HPMC E15P	6.0 %	5.0 %	6.0 %	5.0 %
EXCIPIENTES EMPLEADOS: TALCO MICRONIZADO ESTRARATO DE MAGNESIO DIOXIDO DE TITANIO OXIDO FERRICO ETANOL AGUA PURIFICADA				

TABLA 26: EFECTO DE LOS GRAMOS DE ADICION EN EL PROCESO DE RECUBRIMIENTO Y APARIENCIA FISICA DE NUCLEOS DE METILDOXA RECUBIERTOS.

CARACTERISTICA	PBA. 1	PBA. 2
CARGA DE NUCLEOS (500 mg C/1)	300 μ	300 μ
GRAMOS ADICIONADOS DE SOLUCION DE SRLIADO.	96.0	90.0
GRAMOS ADICIONADOS DE SUSPENSION DE RECUBRIM.	80.0	85.0
APARIENCIA FISICA DE LOS COMPRIMIDOS RECUB.	MALA. PUNTOS NEGROS	BUENA

TABLA 27: COMPARACION DE DATOS DE PERFILES DE DISOLUCION PARA LA EVALUACION DEL EFECTO DE DIFERENTES PLASTIFICANTES (POLIETILENGLICOL 8000 Y PROPILENGLICOL) EN NUCLEOS DE METILOPA RECUBIERTOS.

TIEMPO (MIN.)	PBA 1 CON PEG 8000			PBA 2 CON PEG		
	% DISUELTO					
	MEDIA%	DES. 5%	C. VAR%	MEDIA%	DES. 5%	C. VAR%
2.0	9.875	4.136	41.881	15.804	1.516	9.593
4.0	40.220	13.143	32.678	49.823	5.621	11.283
5.0	59.709	16.062	26.901	68.291	5.217	7.639
7.5	84.294	8.986	10.661	88.793	2.411	2.715
10.0	92.576	4.737	5.117	94.576	1.937	2.048
12.5	96.023	2.881	3.000	97.413	1.628	1.671
15.0	97.966	2.107	2.151	98.997	1.085	1.096
20.0	99.385	0.783	0.788	99.258	0.396	0.397

FIGURA 9: EFECTO DE DIFERENTES PLASTIFICANTES EN EL
PERFIL DE DISOLUCION EN COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS DE METILDOPA

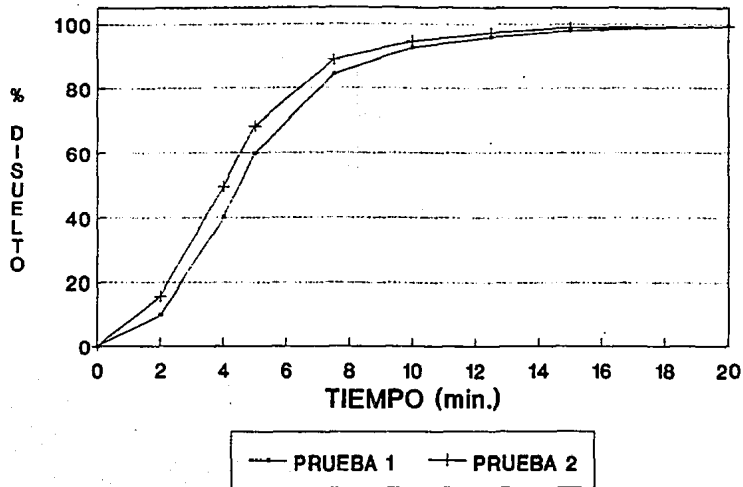


TABLA 28: DESCRIPCION DE FORMULACIONES DE RECUBRIMIENTO CON DIFERENTES PROPORCIONES DE PROPILENGLICOL PARA PRUEBAS CON NUCLEOS DE METIL DOPA REDONDOS BICONCAVOS 13 mm. DE DIAMETRO (5 % DE POLIMERO TOTAL).

COMPONENTE	PRUEBA 1		PRUEBA 2	
	SELLADO	RECUB.	SELLADO	RECUB.
PROPILENGLICOL	10.0 %	10.0 %	25.0 %	25.0 %
HPMC K5P/HPMC K15P	6.0 %	5.0 %	6.0 %	5.0 %
EXCIPIENTES EMPLEADOS: TALCO MICRONIZADO ESTRATO DE MAGNESIO DIOXIDO DE TITANIO OXIDO FERRICO ETANOL AGUA PURIFICADA				

TABLA 29: EFECTO DE LOS GRAMOS DE ADICION EN EL PROCESO DE RECUBRIMIENTO Y APARIENCIA FISICA DE LOS NUCLEOS DE METILDOPA RECUBIERTOS.

CARACTERISTICA	PBA. 1	PBA. 2
CARGA DE NUCLEOS (500 mg C/U)	300 mg	300 mg
GRAMOS ADICIONADOS DE SOLUCION DE SELLADO.	105.0	90.0
GRAMOS ADICIONADOS DE SUSPENSION DE RECUBRIM.	80.0	85.0
APARIENCIA FISICA DE LOS COMPRIMIDOS RECUB.	BUENA	BUENA

TABLA 30: COMPARACION DE DATOS DE PERFILES DE DISOLUCION
 PARA LA EVALUACION DEL EFECTO DE DIFERENTES
 PROPORCIONES DE PROPILENGLICOL EN NUCLEOS DE
 METILDOPA RECUBIERTOS.

TIEMPO (MIN.)	PBA 1 CON 10 %			PBA 2 CON 25 %		
	% DISUELTO					
	MEDIA%	DES. S%	C. VAR%	MEDIA%	DES. S%	C. VAR%
2.0	6.428	2.175	33.845	15.804	1.516	9.593
4.0	30.425	5.631	18.509	49.823	5.621	11.283
5.0	42.985	10.456	24.326	68.291	5.217	7.639
7.5	72.441	11.448	15.804	88.793	2.411	2.715
10.0	86.937	9.084	10.449	94.576	1.937	2.048
12.5	94.854	5.595	5.898	97.413	1.628	1.671
15.0	98.863	2.837	2.870	98.997	1.085	1.096
20.0	101.16	1.868	1.847	99.258	0.396	0.397

FIGURA 10: EFECTO DE DIFERENTES PROPORCIONES DE
PROPILGLICOL EN EL PERFIL DE DISOLUCION
EN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE METIL DOPA

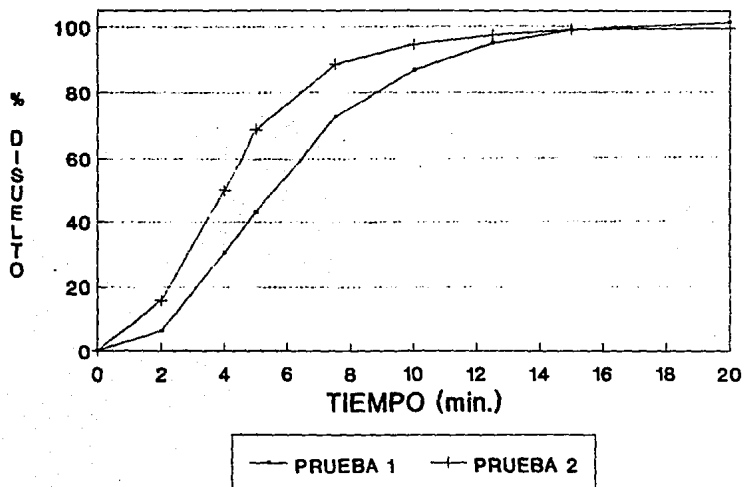


TABLA 31: DESCRIPCION DE FORMULACIONES DE RECUBRIMIENTO CON DIFERENTES COMBINACIONES DE HPMC R5P, E15P Y E50P PARA PRUEBAS CON NUCLEOS DE METIL DOPA REDONDOS BICONCAVOS 13 mm. DE DIAMETRO (4.3 Y 4.0 % DE POLIMERO TOTAL RESPECTIVAMENTE).

COMPONENTE	PRUEBA 1		PRUEBA 2	
	SRELLADO	RECUB.	SRELLADO	RECUB.
HPMC R5P	81.40 %	81.40 %	62.50 %	62.50 %
HPMC E15P	-	-	25.00 %	25.00 %
HPMC E50P	18.60 %	18.60 %	12.50 %	12.50 %
EXCIPIENTES EMPLEADOS: PROPILENGLICOL TALCO MICRONIZADO ESTRATATO DE MAGNESIO DIOXIDO DE TITANIO OXIDO FERRICO ETANOL AGUA PURIFICADA				

TABLA 32: EFECTO DE LOS GRAMOS DE ADICION EN EL PROCESO DE RECUBRIMIENTO Y APARIENCIA FISICA DE NUCLEOS DE METILDOPA RECUBIERTOS.

CARACTERISTICA	PBA. 1	PBA. 2
CARGA DE NUCLEOS (500 mg C/U)	300 g	300 g
GRAMOS ADICIONADOS DE SOLUCION DE SELLADO.	140.0	135.0
GRAMOS ADICIONADOS DE SUSPENSIÓN DE RECUBRIM.	80.0	82.5
APARIENCIA FISICA DE LOS COMPRIMIDOS RECUB.	BURNA EXTENSION	BURNA EXTENSION

TABLA 33: COMPARACION DE DATOS DE PERFILES DE DISOLUCION PARA LA EVALUACION DEL EFECTO DE DIFERENTES COMBINACIONES DE HPMC R5P, R15P, R50P EN NUCLEOS DE METILLOXA RECUBIERTOS.

TIEMPO (MIN.)	PRUEBA 1 CON HPMC R5P, R15P (4.3 %)			PRUEBA 2 CON HPMC R5P, R15P, R50P (4.0 %)		
	% DISUELTO					
	MEDIA%	DES. S%	C. VAR%	MEDIA%	DES. S%	C. VAR%
2.0	13.021	3.548	27.248	11.284	6.823	60.465
4.0	49.610	7.930	15.986	37.836	10.688	28.248
5.0	66.415	7.708	11.606	53.920	11.221	20.810
7.5	86.103	4.715	5.475	84.163	7.845	9.321
10.0	91.787	3.469	3.779	94.295	2.440	2.588
12.5	95.073	2.464	2.591	96.774	2.041	2.109
15.0	96.682	2.085	2.156	98.182	1.990	2.027
20.0	98.737	1.052	1.065	100.28	0.677	0.675

FIGURA 11: EFECTO DE DIFERENTES COMBINACIONES DE HPMC E5P, E15P Y E50P EN EL PERFIL DE DISOLUCION EN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE METILDOPA

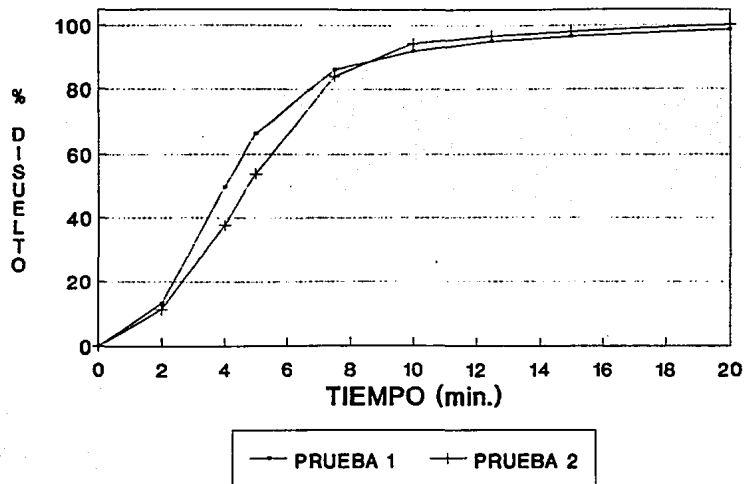


TABLA 34: COMPARACION DE DATOS DE PERFILES DE DISOLUCION PARA LA ESTABILIDAD DE NUCLEOS DE METILDOPA RECUBIERTOS CON 25% DE PROPILENGLICOL CON RESPECTO AL POLIMERO.

TIEMPO (MIN.)	TIEMPO CERO		5 SEM. 40°C/75% HR.			
	% DISUELTO					
	% DIS.	DES. 5%	C. VAR%	5 DIS.	DES. 5%	C. VAR%
2.0	15.800	1.516	9.593	11.860	4.012	33.800
4.0	49.820	5.621	11.280	39.070	11.170	28.610
5.0	68.290	5.217	7.639	53.920	12.920	23.920
7.5	68.790	2.413	2.715	79.250	7.592	9.579
10.0	94.580	1.937	2.048	88.540	2.789	3.161
12.5	97.410	1.628	1.671	92.550	1.235	1.334
15.0	98.990	1.085	1.096	94.420	1.406	1.489
20.0	99.250	0.396	0.397	96.690	0.694	0.717

TABLA 34: COMPARACION DE DATOS DE PERFILES DE DISOLUCION PARA LA ESTABILIDAD DE NUCLEOS DE METILDOPA RECUBIERTOS CON 25% DE PROPILENGLICOL CON RESPECTO AL POLIMERO. (CONTINUACION).

TIEMPO (MIN.)	3 SEMRS 40°C/75% HR.		
	% DIS.	DES. 5%	C. VAR%
2.0	13.620	5.742	42.150
4.0	43.690	15.050	34.450
5.0	61.780	16.920	27.400
7.5	84.520	11.220	13.270
10.0	92.410	5.862	6.344
12.5	95.240	3.920	4.115
15.0	96.680	2.702	2.795
20.0	98.470	0.890	0.903

FIGURA 12: EFECTO DE LA ESTABILIDAD ACELERADA EN EL PERFIL DE DISOLUCION EN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE METIL DOPA CON 25 % DE PROPILENGLICOL

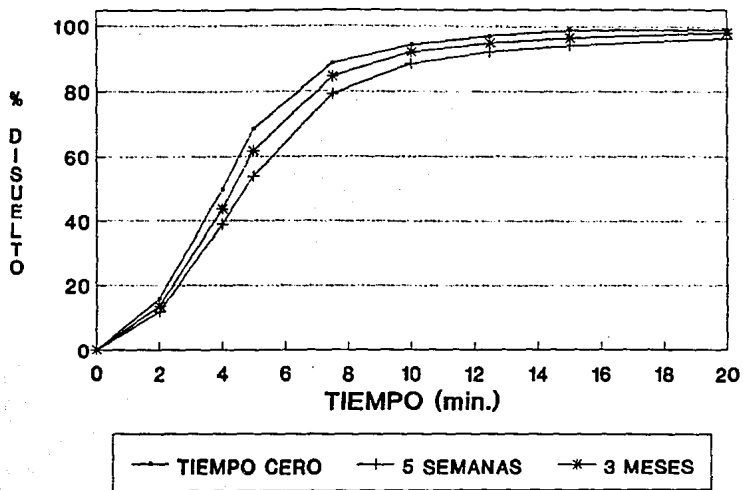


TABLA 35: COMPARACION DE DATOS DE PERFILES DE DISOLUCION PARA LA ESTABILIDAD DE NUCLEOS DE METILDOPA RECUBIERTOS CON 10% DE PROPILGLICOL CON RESPECTO AL POLIMERO.

TIEMPO (MIN.)	TIEMPO CERVO			5 SEM. 40°C/75% HR.		
	% DISUELTO					
	% DIS.	DES.S%	C.VAR%	% DIS.	DES.S%	C.VAR%
2.0	6.854	2.134	31.130	8.671	1.569	18.090
4.0	31.960	4.684	14.650	34.890	5.012	14.360
5.0	45.830	8.705	18.990	50.770	4.092	8.060
7.5	75.690	9.176	12.120	81.590	5.382	6.597
10.0	90.190	4.863	5.391	91.100	3.729	4.093
12.5	97.080	1.370	1.412	95.850	3.101	3.235
15.0	94.860	1.602	1.604	98.190	1.867	1.901
20.0	101.80	1.043	1.024	99.700	1.245	1.248

TABLA 35: COMPARACION DE DATOS DE PERFILES DE DISOLUCION PARA LA ESTABILIDAD DE NUCLEOS DE METILDOPA RECUBIERTOS CON 10% DE PROPILGLICOL CON RESPECTO AL POLIMERO. (CONTINUACION).

TIEMPO (MIN.)	3 MESES 40°C/75% HR.		
	% DIS.	DES.S%	C.VAR%
2.0	11.450	3.703	32.330
4.0	43.030	7.470	17.362
5.0	61.860	8.443	13.650
7.5	86.880	3.262	3.755
10.0	92.680	1.996	2.154
12.5	95.660	1.552	1.622
15.0	97.560	1.015	1.040
20.0	99.270	0.600	0.604

FIGURA 13: EFECTO DE LA ESTABILIDAD ACELERADA EN EL PERFIL DE DISOLUCION EN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE METILDOPA CON 10 % DE PROPILENGLICOL

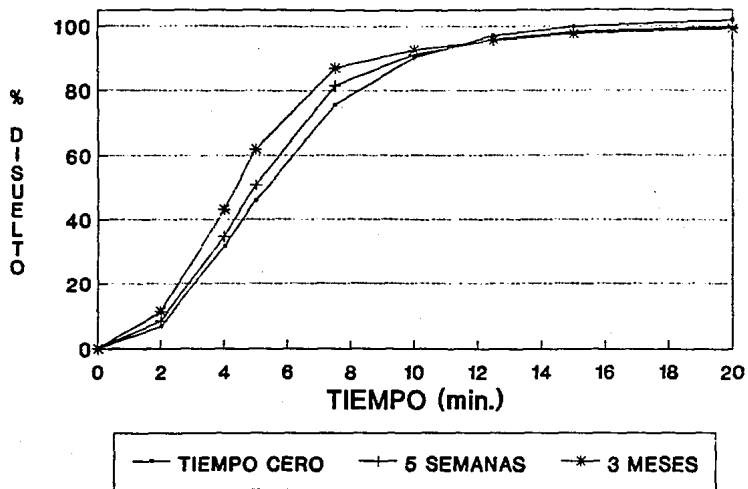


TABLA 36: CONDICIONES DE RECURRIMIENTO PARA EL ESCALAMIENTO DE METRONIDAZOL, NUCLEOS OBLONGOS GRABADOS 20 X 7 mm. 800 mg DE PRSO.

CONDICION	SELLADO	RECURRIMIENTO
CARGA DE NUCLEOS	120.000	120.000
VELOCIDAD DE BOMBO	1.0 A 2.0 RPM.	1.0 A 2.0 RPM
GASTO	25 A 35 ml/min	25 A 35 ml/min
TEMPERATURA DE SOLUCION	25°C	25°C
TEMPERATURA DEL LECHO DE NUCLEOS	28 A 34°C	28 A 34°C
TEMPERATURA DE AIRE CALIENTE	85 A 100°C	85 A 100°C
HUMEDAD RELATIVA DENTRO DEL BOMBO	40 A 50 %	40 A 50 %
PRESSION DE AIRE ATOMIZACION	2.5 BAR.	2.5 BAR.
NUMERO DE PISTOLAS DE ROCIO	3 A 4	3 A 4
DISTANCIA ENTRE PISTOLAS	16 cm.	16 cm.
DISTANCIA DE PISTOLAS AL LECHO DE NUCLEOS	24 cm.	24 cm.
TEMPERATURA DENTRO DEL BOMBO	28 A 35°C	28 A 35°C

IX. DISCUSION DE RESULTADOS.

En la tabla 3 se presentan los resultados obtenidos al confrontar excipientes comunmente empleados con Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en formulaciones de recubrimientos acuosos, estas confrontaciones se realizaron para observar la compatibilidad entre éstos y el principio activo; las combinaciones se realizaron en proporción de 1:1 en peso y se almacenaron a 37°C/80 %HR, 40°C/75 %HR y T.A., se evaluó observando cualquier cambio físico como: color o estado de agregación, en este caso en todas las combinaciones realizadas no se presentó ningún cambio físico por lo que se puede pensar que no hay interacción física no deseada entre estos excipientes con el polímero.

En la tabla 4 se presentan los resultados de las confrontaciones realizadas con Acido Pipemídico combinado con HPMC y otros excipientes empleados en recubrimientos acuosos, se almacenaron a 37°C/80 %HR, 40°C/75 %HR y T.A. durante tres meses, y se evaluó cada mes, observando cambio de color o estado de agregación en las mezclas realizadas; en este caso no se presentó ningún cambio físico, por lo que se puede pensar que no hay interacción física entre este principio activo con el polímero y demás excipientes.

En la tabla 5 se presentan los resultados de las confrontaciones realizadas con Metil Dopa con el polímero HPMC y diferentes excipientes utilizados en recubrimientos acuosos, las combinaciones se realizaron en proporción 1:1 en peso y se almacenaron a 37°C/80 %HR, 45°C/50 %HR y T.A. durante tres meses, la evaluación se llevó a cabo observando cualquier cambio de color o estado de agregación en la mezcla, para este caso se presentó cambio físico en las combinaciones con Talco, Dióxido de Titanio, Propilenglicol y Oxido Férrico. Después de analizar este efecto se decidió que si antes de recubrir el núcleo este se sellaba con una solución polimérica (polímero que no

presentó interacción física), para que el activo no este en contacto con los excipientes anteriormente mencionados y posteriormente se lleva a cabo el recubrimiento con una suspensión que contiene dichos excipientes para obtener una mejor apariencia física y proteger mejor del ambiente al principio activo; esto se comprobó cuando se evaluó la estabilidad física y perfil de disolución como comprimido recubierto presentados en las tablas 34 y 35, donde no se observó ningún tipo de inestabilidad o interacción física.

En la tabla 6 se presentan los resultados de las confrontaciones realizadas con Metronidazol combinándolo con HPMC y otros excipientes empleados en formulaciones de recubrimientos acuosos, para esta confrontación no se presentó ningún cambio de color ni de aspecto físico, por lo que se decidió emplear sin ninguna restricción a estos excipientes en la formulación de recubrimiento.

En las tablas 7 y 8 se presentan las formulaciones para probar HPMC de viscosidad diferente y el efecto del polímero sobre las propiedades físicas de los comprimidos; al analizar los resultados se observa que al emplear HPMC E50P (polímero de mayor viscosidad como consecuencia de un mayor peso molecular), se obtuvo un incremento mayor tanto en la dureza como en el tiempo de desintegración, estos resultados de acuerdo a lo reportado en la bibliografía (1,5), demuestra que al emplear polímero con un peso molecular mayor se obtienen películas con mayor resistencia mecánica.

En la tabla 9 se presentan tres formulaciones de recubrimiento empleando diferentes proporciones de la combinación de HPMC E5P y HPMC 15P; en la tabla 10 se presentan los efectos de las formulaciones sobre las propiedades físicas de comprimidos placebo recubiertos, en todos los casos la apariencia fué buena, es decir, la película se formó adecuadamente, sin piel de naranja, con una buenas características de extensión, en todos los casos el incremento de la dureza y tiempo de desintegración fué similar, esto debido a que la presencia de HPMC E5P siempre dará características de mayor permeabilidad al agua, ya que estas cadenas se insertan en las cadenas de

HPMC E15P, originando zonas con menor resistencia mecánica y menor resistencia a la penetración del agua.

En la tabla 11 se observan 3 formulaciones de recubrimiento con 7 % de polímero total en combinación HPMC E5P/HPMC E15P, donde se probaron 3 proporciones de plastificante (Polietilenglicol 8000), que fueron 8.6, 17.2 y 25.7 %; en la tabla 12 se observa el efecto sobre las propiedades físicas de los comprimidos recubiertos, la descripción del producto formado indica que la formación de la película es buena, con una buena extensión no observándose piel de naranja o rugosidad, además cuando se utilizó mayor proporción de plastificante el incremento de la dureza fué menor, así como el tiempo de desintegración, debido a que el plastificante se inserta en mayor proporción en las cadenas del polímero originando películas más flexibles y una resistencia mecánica menor.

En la tabla 13 se presentan dos formulaciones con la misma cantidad y proporción de polímero, pero con diferente proporción de Dióxido de Titanio, los resultados de estas modificaciones se presentan en la tabla 14, donde se observa el efecto de esta variable sobre las propiedades físicas de los comprimidos recubiertos de Acido Pipemídico, es adecuado señalar que la película se formó con una ligera piel de naranja, es decir con ligera rugosidad, esto probablemente a que la suspensión se aplicó empleando aire caliente con alta temperatura, lo cual implica que las gotas de recubrimiento llegan secas a la superficie del núcleo incrustándose en forma de partículas secas, además se observa que a mayor proporción de Dióxido de Titanio se obtiene un mayor incremento en la dureza y tiempo de desintegración, ya que es mayor cantidad de sólidos lo cual engrosa más la película.

En la tabla 15 y figura 5 se presenta el efecto de tal variable sobre el perfil de disolución; se observa que con 30 % de Dióxido de Titanio se tiene una liberación más lenta, debido a que más partículas de este se insertan en la red polimérica, actuando como barrera física e hidrofóbica para el paso del agua. Se decidió seguir trabajando

con altas cantidades de Dióxido de Titanio ya que para cubrir el color amarillo del núcleo es necesario trabajar así para enmascarar el color.

En la tabla 16 se presentan dos formulaciones con la misma cantidad de polímero total, pero con 2 diferentes antiadherentes (Talco y Estearato de Magnesio) en la misma proporción; en la tabla 17 se presenta el efecto de este cambio sobre las propiedades físicas de los comprimidos recubiertos de ácido píperídico. El aspecto físico demuestra que empleando Estearato de Magnesio se obtiene una película más brillante con respecto al Talco; en ambos casos se obtuvieron películas rugosas debido a que se empleó un aire de secado con alta temperatura, se puede observar también que cuando se emplea Estearato de Magnesio, los comprimidos presentan un incremento mayor de dureza y tiempo de desintegración, esto último es debido a que las partículas del Estearato de Magnesio tienden a proporcionar un carácter más hidrofóbico a la película que las partículas de Talco provocando barreras físicas más difíciles de superar.

En la tabla 18 y figura 6 se observa el efecto sobre el perfil de disolución, donde se confirma que empleando Estearato de Magnesio se obtiene una liberación más lenta, lo anterior se puede explicar debido a que el Estearato de Magnesio tiende a formar películas más hidrófobas que el Talco. Considerando que se desea cubrir el color amarillo del núcleo, se determinó disminuir la cantidad de antiadherente y se siguió trabajando con Estearato de Magnesio, ya que se forman películas más brillantes, así también se determinó aumentar la cantidad del pigmento opacificante (Dióxido de Titanio) dentro del intervalo señalado.

En la tabla 19 se presentan 3 pruebas de recubrimiento con diferentes porcentajes de polímero total; en la tabla 20 se presenta el efecto sobre las propiedades físicas de los comprimidos recubiertos, aquí se observa que al emplear mayor porcentaje de polímero total se obtienen películas más resistentes y más permeables al agua, se deduce que este efecto de incremento en la dureza y tiempo de desintegración es

debido a que se obtienen redes poliméricas más gruesas con menor tiempo de adición de recubrimiento.

En la tabla 21 y figura 7 se confirma que a mayor porcentaje de polímero en la formulación de recubrimiento mayor es la resistencia al paso del agua como se observa en los porcentajes de liberación obtenidos en los primeros tiempos en el perfil de disolución, para el caso de núcleos de Acido Pipemídico se optó por trabajar con 6 % de polímero total ya que se requiere de altas cantidades de recubrimiento para cubrir el color amarillo del núcleo y como se mencionó anteriormente, con esta cantidad de HPMC se acelerará el proceso de recubrimiento.

En la tabla 22 se presentan 2 experimentos para probar por un lado 17.1 % de Estearato de Calcio con 6.60 % de Oxido Férrico y por otro lado la combinación de Estearato de Calcio y Talco micronizado con un porcentaje total de 17.1 % y 5.25 % de Oxido Férrico; en la tabla 23 se analiza de estas combinaciones el efecto sobre el aspecto físico de los comprimidos recubiertos, se observa que cuando se emplea Estearato de Calcio como antiadherente, los comprimidos presentan desprendimiento de color, este efecto puede explicarse en parte a que la suspensión no se homogenizó adecuadamente lo que ocasionó que el Oxido Férrico no se incorporara totalmente, sin embargo con el fin de evitar algún tipo de efecto negativo se decidió no emplear más Estearato de Calcio y utilizar solamente Estearato de Magnesio para mejorar la apariencia física.

En la tabla 24 y figura 8 se observa que para el caso de Estearato de Calcio en la formulación, se presentó una liberación más lenta de Metil Dopa, con respecto a la combinación de Estearato de Calcio y Talco micronizado, esto confirma lo que anteriormente se había explicado en la tabla 16 y figura 2, el Estearato forma películas con un carácter más hidrófobo debido a sus propiedades formando barreras físicas que evitan en mayor medida el paso del agua. Debido a la mala apariencia física obtenida en

los comprimidos recubiertos se decidió probar con Estearato de Magnesio y observar el perfil de disolución..

En la tabla 25 se presentan dos pruebas de recubrimiento con diferentes plastificantes, en un caso se empleó Polletilenglicol 8000 y en otro caso Propilenglicol, en la tabla 26 se describe el efecto sobre la apariencia física de los comprimidos de MetilDopa recubiertos, para el caso de Polletilenglicol se presentaron puntos negros en el comprimido por lo que se decidió no emplear más este plastificante para pruebas posteriores en MetilDopa, ya que esto puede ser indicio de una posible Interacción física y por lo tanto una posible degradación del principio activo, lo anterior se puede comprobar en la tabla donde se presenta la confrontación principio activo-polletilenglicol 8000 .

En la tabla 27 y figura 9 se presenta el efecto sobre la liberación de Metildopa en el perfil de disolución, donde se observan pequeñas diferencias en la velocidad de disolución, sin embargo estas diferencias si son notables en la apariencia física final de los comprimidos recubiertos, debido a esto se tomó la decisión de no emplear Polletilenglicol 8000 y probar únicamente Propilenglicol que no presenta Interacción física con el principio activo.

En la tabla 28 se presentan dos pruebas de recubrimiento con diferente porcentaje de Propilenglicol, en un caso 10 % y en el otro caso 25 % con respecto al polímero total, en la tabla 29 se presenta el efecto sobre el aspecto físico de comprimidos de MetilDopa recubiertos, en ambos casos el aspecto fue muy aceptable, se realizó el perfil de disolución para observar el efecto de esta variable sobre la liberación del principio activo.

En la tabla 30 y figura 10 se observa que la velocidad de liberación fué más rápida cuando se empleó una mayor proporción de plastificante, cabe aclarar que el efecto comparativo sólo es aplicable en los primeros tiempos ya que se utilizaron lotes de núcleos diferentes, esta velocidad mayor, se explica debido a que más cadenas de

plastificante se insertan en las cadenas del polímero originando películas más flexibles y con menor resistencia mecánica y más permeables al agua, ya que el Propilenglicol es un plastificante miscible con el agua; en el caso específico de Metil Dopa se debe de proteger totalmente de la humedad al principio activo ya que este en presencia de agua se degrada muy rápidamente, por esta razón se decidió seguir probando proporciones pequeñas de Propilenglicol para que la película formada fuera menos permeable al agua.

En la tabla 31 con el objeto de estudiar los cambios de liberación de Metil Dopa se presentan dos pruebas de recubrimiento, en un caso se tiene la combinación de HPMC E5P/HPMC E50P y en otro caso la combinación HPMC E5P/HPMC E15P/HPMC E50P, el diseño se realizó con el objetivo de observar si la velocidad de liberación de MetilDopa se modificaba, por tal motivo se llevó a cabo el perfil de disolución. En la tabla 32 se presenta el efecto de esta variable sobre la apariencia física de los comprimidos recubiertos, en ambos casos fue buena, en cuanto a la formación de la película, ya que no presentó rugosidades ni poros.

En la tabla 33 y figura 11 se presenta el efecto sobre la velocidad de liberación de MetilDopa, en ambos casos fue similar, lo que demuestra que la presencia de HPMC E5P en ambas proporciones da la característica de liberación, ya que las cadenas de HPMC E5P se encuentran en toda la red polimérica imponiendo zonas con mayor permeabilidad al paso del agua.

En la tabla 34 y figura 12 se puede observar el perfil de disolución para comprimidos recubiertos de MetilDopa al tiempo cero, a las 5 semanas y 3 meses de almacenamiento en la cámara de estabilidad acelerada con las condiciones: 40°C/75% HR., estos comprimidos se recubrieron con una formulación la cual contenía un 25 % de Propilenglicol, se puede observar que la disminución en la disolución del principio activo no es más de 5% con respecto al tiempo cero, este efecto puede deberse a varios factores, entre los que se pueden mencionar son: una posible degradación del principio

activo que debe ser comprobada con la valoración, el otro efecto más probable es una posible retención o retardo en la liberación por parte de la película, ya que como se observa en la figura 8, aun a los 20 minutos (tiempo límite oficial para la prueba de disolución), la liberación sigue en aumento, si fuera el caso de la degradación del principio activo la liberación del activo se hubiera estabilizado en una meseta antes de los 20 minutos.

En la tabla 35 y figura 13 se observa el perfil de disolución para comprimidos de Metildopa recubiertos con una formulación con 10 % de Propilenglicol, aquí se observa al igual que para la tabla 34 y figura 12 que este plastificante aparentemente no tiene interacción física con el principio activo, ya que la degradación a los 3 meses no supera al 5 % con respecto al tiempo cero, esto además demuestra que en sí toda la formulación no tiene problemas de estabilidad, por lo que se puede aplicar sin ningún problema en núcleos que contengan dicho activo.

En la tabla 36 se presentan las condiciones más importantes, determinadas durante el escalamiento de Metronidazol presentado como un núcleo de forma oblonga de 20 X 7 mm., grabado, con relativa sensibilidad a la humedad, estas condiciones se tuvieron que determinar en base al equipo y material que se disponía en ese momento, el bombo es tipo Pellegrini hexagonal con ventilación trasera con capacidad de hasta 300 Kg de carga de núcleos, en esta ocasión se trabajó con aproximadamente 100 Kg como carga de núcleos, la velocidad del bombo se controla gradualmente desde cero hasta cinco RPM, para esta carga de núcleos que es relativamente pequeña para la capacidad total del bombo se empleó una velocidad de 0.8 a 1.6 RPM para evitar el desgaste en las orillas de los núcleos, además debido a que en un recubrimiento acuoso no es tan fácil de encontrar el equilibrio entre la cantidad de suspensión que se adiciona y la cantidad de agua que se elimina por medio del aire de secado, por lo tanto no se puede aumentar la velocidad del bombo, esto es debido a que si se desea ir más rápido en un recubrimiento se puede aumentar el gasto o volumen de adición, pero, para

evitar que los núcleos se sobrehumecten se debe de aumentar la temperatura y volumen de aire de secado, y para evitar que los núcleos se peguen entre sí debido a que se está aplicando mayor cantidad de suspensión, se debe de aumentar la velocidad del bombo. En base a la carga de núcleos, si ésta se mantiene constante siempre se obtendrán las mismas dimensiones del lecho de núcleos, por lo tanto se pueden determinar varias condiciones que no sufrirán cambios para futuros recubrimientos, estas son por ejemplo: la humedad relativa y temperatura dentro del bombo, número de pistolas de recubrimiento, distancia entre éstas y distancia de éstas al lecho, así como también la presión de atomización con la que se rocía, dichas condiciones se determinan para que los comprimidos no se sobrehumecten ni se peguen entre sí, además con esto se logra abarcar lo mejor posible el ancho del lecho y obtener un rocío adecuado.

El aspecto más importante y a la vez más difícil de conseguir en el recubrimiento acuoso, es el equilibrio entre lo que se adiciona de la solución de recubrimiento y el secado, ya que la sobrehumectación se da muy fácilmente, por lo que se debe de poner mucha atención a la temperatura y humedad relativa dentro del bombo, así como la cantidad y distancias de las pistolas de recubrimiento, para conseguir un recubrimiento con aspecto físico aceptable, a nivel piloto las condiciones para obtener un aspecto físico aceptable son críticas, pero a nivel industrial se ve magnificado.

X. CONCLUSIONES.

- El empleo de Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como polímero de recubrimiento implica grandes ventajas, ya que no presenta interacción con los excipientes comúnmente empleados en las formulaciones de recubrimiento, ni con los principios activos Acido Pipemídico, Metildopa y Metronidazol.
- El recubrimiento acuoso por película merece más atención para establecer las condiciones en el proceso, ya que lograr las condiciones de equilibrio entre lo que se adiciona de solución y el secado, presenta mayor dificultad que en el recubrimiento con disolventes orgánicos.
- El empleo de HPMC en recubrimientos acuosos por película, presenta mucha flexibilidad, ya que dependiendo de las características en cuanto a la velocidad de liberación que se requiera, se pueden utilizar diferentes porcentajes de polímero total (2 a 7% por ejemplo) y en diferentes combinaciones de presentaciones de peso molecular.
- Debido a que comercialmente HPMC se presenta con varios grados de viscosidad que implica varios pesos moleculares y dependiendo de las necesidades de liberación así como de protección para un producto, se pueden realizar combinaciones con diferentes proporciones de dichas presentaciones de HPMC, para poder lograr el objetivo en cuanto a las características finales del producto.
- Para el caso de recubrimiento acuoso a nivel industrial el lograr un recubrimiento con un buen aspecto físico, presenta un grado de dificultad mayor con respecto al recubrimiento en planta piloto, ya que ciertas condiciones son más drásticas como por ejemplo la distancia del lecho que recorren los núcleos, el volumen y temperatura de aire de secado, la extracción, etc.
- Utilizando suspensiones de recubrimiento acuoso a base de HPMC, bajo condiciones propias tanto en la formulación como de aplicación se obtienen películas con buenas

características tanto físicas, protectivas, así como de liberación para el o los principios activos con los que se trabajó.

XI. SUGERENCIAS.

- Es muy importante realizar adecuadamente la dispersión de HPMC, ya que cuando se emplea agua como disolvente no es fácil realizarla a temperatura ambiente, por lo tanto es necesario emplear agua a una temperatura cercana a ebullición para una dispersión rápida y posteriormente adicionar agua fría para garantizar la disolución, además es necesario no emplear velocidades altas en la agitación ya que provoca que la solución polimérica atrape aire formando gran cantidad de espuma.
- Para cada producto que se quiera recubrir, se debe de tener en cuenta todas las propiedades físicas como núcleo y las propiedades químicas del principio activo, ya que en base a éstas características se pueden definir en parte las condiciones de recubrimiento, adicionalmente también dependen del equipo y recursos con que se cuentan.
- Para establecer las condiciones en un proceso de aplicación de recubrimiento, es necesario conocer las propiedades de los núcleos que se recubrirán, sobre todo en lo que corresponde a la friabilidad y sensibilidad a la humedad, ya que esto facilitará y acelerará el tiempo de proceso.
- En base a la carga de núcleos a recubrir es muy importante establecer número y distancia de las boquillas de rocío, así como presión de atomización, ya que se debe de abarcar el ancho del lecho de núcleos para que la película formada sea lo más homogénea posible.

- Durante la aplicación del recubrimiento se debe de establecer un equilibrio entre la cantidad que se rocía y la cantidad que se seca, ya que si se esta secando demasiado rápido es muy probable que la película presente rugosidad, debido a que las gotas llegan secas a la superficie de los núcleos insertándose en forma de partículas, por otro lado si se esta adicionando muy rápidamente los núcleos se pegan entre sí y se sobrehumectan, provocando el picado en la película de recubrimiento, en ambos casos la apariencia física final es mala.

XII. BIBLIOGRAFIA.

1. McGinity, J. W.; "Drugs and The Pharmaceutical Sciences, Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms"; Vol.36; Marcel Dekker Inc. New York; 83-152; (1989).
2. Gennaro, R. A.; "Remington's Pharmaceutical Sciences";18th ed.; Mack Publishing co.; Pennsylvania; 1986-1975; (1990).
3. Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanning, H.A.; "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy"; 3th. ed.; Lea and Fablger, Philadelphia; 346-356; (1986).
4. Lieberman, H.A., Lachman, L.; "Pharmaceutical Dosage Forms, Tablets"; Vol. 3; Marcel Dekker Inc.; New York; 73-117; (1982).
5. Florence, A.T.; "Critical Reports on Applied Chemistry, Materials Used In Pharmaceutical Formulation"; Vol.6; Blackwell Scientific Publications; London; 2-35; (1984).
6. Harris, M.R., Ghebre-Selassie, I., Nesbitt, R.U.; "A Water Based Coating Process for Sustained Release; Pharmaceutical Technology; 9:102-107; (1988).
7. Urueta, B.E.; "Polímeros, Estructura, Propiedades y Aplicaciones"; Limusa Noriega; México; 9-13; (1989).
8. Lehman, K., GmbH, .R.; "Polymer Coating of Tablets, a Versatile Technique"; Manufacturing Chemist and Aerosol News; 45:48-50; (1974).

9. Bodmeier, R., Paeratakul, D.; "Theophylline Tablets Coated With Aqueous Latexes Containing Dispersed Pore Formers"; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 79:925-928; (1990).
10. Pickard, J.F., Rees, J.E.; "Film Coating: 1 Formulation and Process Considerations; *Manufacturing Chemist and Aerosols News*; 45:19-22; (1974).
11. Alkan, M.H., Groves, M.J., Roland, C.L., et. al.; "Small Scale Film Coating of Tablets, Pellets, and Granules; *Pharmaceutical Technology*; 12:98-104; (1988).
12. Sakellariou, P., Rowe, R.C., White, E.F.T.; "The Thermomechanical Properties and Glass Transition Temperatures of Some Cellulose Derivates Used In Film Coating"; *International Journal of Pharmaceutics*; 27:267-277; (1985).
13. Entwistle, C.A., Rowe, R.C.; "Plasticization of Cellulose Ethers Used in The Film Coating of Tablets"; *J. Pharm. Pharmacol.*; 31:269-272; (1979).
14. Okhamafe, A.O., York, P.; "Analysis of The Permeation and Mechanical Characteristics of Some Aqueous Based Film Coating Systems"; *J. Pharm. Pharmacol.*; 35:409-415; (1982).
15. Johnson, K., Hathaway, R., et. al.; "Effect of Triacetin and Polyethyleneglycol 400 on Some Physical Properties of Hydroxypropyl Methylcellulose Free Films"; *International Journal of Pharmaceutics*; 73:197-208; (1991).

16. Sakellariou, P., Rowe, R.C., White, E.F.T.; " An Evaluation of The Interactions and Plasticizing Efficiency of The Polyethylene glycols In Ethyl Cellulose and Hydroxypropyl Methylcellulose Films Using The Torsional Braid Pendulum"; International Journal of Pharmaceutics; 31:55-64; (1986).
17. Pondell, R.; "Scale-up of Film Coating Process"; Pharmaceutical Technology; 9:68-70; (1985).
18. Rowley, F.; "Common Problems to Avoid In Aqueous Coating"; Pharmaceutical Technology; 15:68-72; (1991).
19. Porter, S.C., Ridway, K.; "An Evaluation of The Properties of The Enteric Coating Polymers: Measurement of Glass Transition Temperature"; J. Pharm. Pharmacol.; 35:341-344; (1983).
20. Augustine, O., Okhamafe, York, P.; "Studies of Interaction Phenomena In Aqueous-Based Film Coating Containing Solution Additives Using Thermal Analysis Techniques"; Journal of Pharmaceutical Sciences.; 77:438-443;(1988).
21. Aulton M. E., Abdul-Razzak M. H., Hogan J. E.; "The Mechanical Properties of Hydroxypropylmethylcellulose Films Derived From Aqueous Systems Part 1: The Influence of Plasticisers"; Drug Development and Industrial Pharmacy; 7: 649-668 (1981).

22. Skultety P. F., Sims S. M.; "Evaluation of The Loss of Propyleneglycol During Aqueous Film Coating"; *Drug Development and Industrial Pharmacy*; 13:2209-2219 (1987).
23. Rowe R. C., Forse S. F.; "The Effect of Plasticiser Type and Concentration on the Incidence of Bridging of Intagglations on Film-Coated Tablets"; *Journal of Pharmacy and Pharmacology*; 33:174-175 (1981).
24. Sandell E., Mellström G.; "DesIntegration of Coated Tablets Unit to Unit Variation"; *Acta Pharm. Suec.*; 12: 293-298 (1976).
25. Thoeunes C. J., Mecuudy V. E.; "Evaluation of Rapidly DesIntegrating Moisture Resistant Lacquer Film Coating"; *Drug Development and Industrial Pharmacy*; 15: 165-185 (1985).
26. Clarke's; "Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceutical, Body Fluids, and Postmortem Material" 2th. ed.; The Pharmaceutical Press; London; 764; (1989).
27. Rosenstein E.; "Diccionario de Especialidades Farmacéuticas"; 37a. Ed.; Ediciones PLM; México; 29-31, 424; (1991).
28. The Merck Index; 10th. Ed.; Merck and Co. Inc.; USA; 7332; (1983).
29. Lehman k., Rothgang G., et. al; "Practical Course in Lacquer Coating"; Röhm Pharma GmbH; USA; 56-62; (1989).
30. Wood D. A.; " Materials Used in Pharmaceutical Formulation, Polymeric Materials Used In Drug Delivery Systems"; Edited by A. T. FLORENCE; England(1989); 80-84.

31. Wells J. I.; " Pharmaceutical Preformulation The Physicochemical Properties of Drug Substances "; Ed. Ellis Horwood; England(1993); 152-153.