

55
2ey



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

**EVALUACION Y CARACTERIZACION DEL ALCOHOL
POLIVINILICO EN EL RECUBRIMIENTO DE PELICULA
DE BASE ACUOSA DE COMPRIMIDOS PLACEBO**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A N :
FANNY ROBLEDO SAN JUAN
LUCRECIA SANTOYO MORALES**

ASESORES:

**D.E.S.S. RODOLFO CRUZ RODRIGUEZ
Q.F.B. EFREN HERNANDEZ BALTAZAR**

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1995

FALLA DE ORIGEN





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA ACADÉMICA
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN
P R E S E N T E .

Atte: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

Evaluación y Caracterización del Alcohol Polivinílico en el
Recubrimiento de Película de Base Acuosa de Comprimidos
Placebo

que presenta la pasante: Fanny Robledo San Juan.

con número de cuenta: 8738044-2 para obtener el TÍTULO de:
Química Farmacéutica Biología ; en colaboración con :
Lucrecia Santoyo Morales.

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"

Cuatitlán Izcañil, Edo. de Mex., a 24 de Agosto de 1995

PRESIDENTE	<u>U.S.R. Juan José Díaz Esquivel</u>
VOCAL	<u>D.F.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>
SECRETARIO	<u>Dra. Raquel López Arrellano</u>
PRIMER SUPLENTE	<u>D.F.B. Guadalupe Rebollar Barrera</u>
SEGUNDO SUPLENTE	<u>D.F.B. Rafael García Villalobos</u>



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN A. S. C.
SECRETARÍA ACADÉMICA
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES



Recepción de
Exámenes Profesionales

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

Evaluación y Caracterización del Alcohol Polivinílico en el
Recubrimiento de Película de Base Acuosa de Comprimidos
Placebo.

que presenta la pasante: Lucrecia Santoyo Morales.

con número de cuenta: 8706955-8 para obtener el TÍTULO de:
Química Farmacéutica Bióloga ; en colaboración con :
Fanny Robledo San Juan

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Mex., a 24 de Agosto de 1995

PRESIDENTE D.A.R. Juan José Díaz Esquivel

VOCAL D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez

SECRETARIO Dra. Raquel López Arellano

PRIMER SUPLENTE Q.F.B. Guadalupe Rebollar Barrera

SEGUNDO SUPLENTE Q.F.B. Rafael García Villalobos

*Mira por el día presente,
que éste día la vida misma de la vida encierra.
En su breve existencia se contiene
La verdad y la sustancia de la tuya:
La gloria de la acción,
el bien que es el crecer,
de la belleza el esplendor perenne.
Porque el día de ayer no es más que un sueño,
y solo una visión es el de mañana,
más el día de hoy, vivido en pleno,
hace un sueño radiante del pasado,
y del mañana una ilusión risueña.
Mira pues por el día de hoy con diligencia.*

Anónimo

RECONOCIMIENTOS

A nuestros asesores D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez y Q.F.B. Efrén Hernández Baltazar por su apoyo en la realización de éste trabajo.

A Importadora y Manufacturera Bruluart S.A por el apoyo otorgado para la elaboración del presente trabajo.

Al Dr. Eliseo M. Hernández Baumbgarten y al Técnico Rodolfo Robles Gómez por facilidades otorgadas en el estudio de Microscopía Electrónica de Barrido.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, en especial a la Sección de Tecnología Farmacéutica.

DEDICATORIAS

A Dios, porque gracias a él esto ha sido posible.

A mis padres Alejandra y Jorge por el apoyo y comprensión que siempre me brindaron.

A mis hermanos Ma. de la Luz, Antonio, Julio, Isabel, Lolis, Gina y Vicky porque siempre estuvieron conmigo.

A Misael por la ayuda y el cariño que siempre ha brindado.

A mis sobrinos Adrián, Alejandro, Emmanuel y Alexandra porque con su alegría me motivaron a seguir adelante.

A mis amigas Tere y Vicky por los momentos que hemos pasado juntas.

Fanny.

DEDICATORIAS

A mis padres Lucrecia y Miguel por el apoyo, cariño y comprensión que me brindaron

A mis hermanos Héctor, Eugenio, Esteban, Alvaro, Alfonso, Alberto, Fabiola, Joel e Isidro.

¡Gracias por Todo!

A mis sobrinos Esteban, Eduardo, Alvaro y Miguel Angel..

Los quiero mucho.

A todos mis amigos que siempre han estado conmigo

¡Gracias por su valiosa amistad!

Lucrecia

DEDICATORIA PERSONAL

INDICE

	Pág.
INDICE DE TABLAS	II
INDICE DE FIGURAS.	IV
I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
II. OBJETIVOS	5
III. MARCO TEORICO	
III.1. EVOLUCION DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO	7
III.2 RAZONES DEL RECUBRIMIENTO	9
III.3 TIPOS DE RECUBRIMIENTO.	10
III.3.1 RECUBRIMIENTO CON AZÚCAR.	10
III.3.2.RECUBRIMIENTO POR COMPRESIÓN.	14
III.3.3.RECUBRIMIENTO ELECTROSTÁTICO.	20
III.4 RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA.	21
III.4.1. DEFINICIÓN.	23
III.4.2.CLASIFICACION.	23
III.4.3. PRINCIPALES VENTAJAS Y DESVENTAJAS.	25
III.4.4. EXCIPIENTES DE LA FORMULACION	28
III.4.5. EVOLUCION DE LA TECNOLOGIA DE RECUBRIMIENTO.	37
III.4.6. EVALUACIONES PARA FORMAS FARMACÉUTICAS RECUBIERTAS.	52
III.4.7 PRINCIPALES PROBLEMAS EN EL PROCESO DE RECUBRIMIENTO	57
IV. PROPIEDADES DEL ALCOHOL POLIVINILICO	
IV.1 PROPIEDADES FISICAS.Y QUIMICAS.	60
IV.2 SINTESIS DEL ALCOHOL POLIVINILICO.	62
IV.3 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.	65
IV.4 USOS DEL ALCOHOL POLIVINILICO.	67
IV.5 TOXICIDAD.	69

INDICE

V PARTE EXPERIMENTAL	
V.1 MATERIAL Y EQUIPO.	71
V.2 MATERIAS PRIMAS.	71
V.3 DESARROLLO EXPERIMENTAL.	73
VI. RESULTADOS Y DISCUSIONES	78
CONCLUSIONES.	95
APENDICE A	97
APENDICE B	101
BIBLIOGRAFÍA	103

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
TABLA I. Principales Plastificantes empleados en el recubrimiento de Película.	32
TABLA II. Ejemplos de Solventes Empleados en el Recubrimiento de película.	36
TABLA III. Viscosidad y Contenido de Acetato del PVA de Acuerdo a su Peso Molecular.	61
TABLA IV. Monómeros Empleados en la Síntesis de Alcohol Polivinílico de Diferente Taccidad.	63
TABLA V. Resultados Promedio de la Evolución de Masa Para los Diferentes Recubrimientos	80
TABLA VI. Resultados Promedio de la Evolución de Friabilidad Para Los Diferentes Recubrimientos.	80
TABLA VII. Resultados Promedio de la Evolución de Dureza Para los Diferentes Recubrimientos.	81
TABLA VIII. Resultados Promedio de la Evolución de Tiempo de Desintegración Para los Diferentes Recubrimientos.	81
TABLA IX. Resultados Promedio y Desviación Estandar De Masa con el 100% de Solución Aplicada	82
TABLA X. Resultados Promedio y Desviación Estandar De Friabilidad con el 100% de Solución Aplicada.	82
TABLA XI. Resultados Promedio y Desviación Estandar De Dureza con el 100% de Solución Aplicada.	83
TABLA XII. Resultados Promedio y Desviación Estandar De Tiempo de Desintegración con el 100% de Solución Aplicada.	83

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Geometría de una tableta para ser recubierta.	11
Figura 2. Representación esquemática de la Formación de la Película.	23
Figura 3. Tipos de Pailas Convencionales.	39
Figura 4. Paila Pellegrini para Recubrimiento.	40
Figura 5. Paila Accela-Cota y Paila Hi-Coater.	42
Figura 6. Diseño Wurster.	45
Figura 7. Procesos Básicos de Atomización en el Diseño Wurster.	48
Figura 8. Síntesis del Alcohol Polivinílico.	63
Figura 9. Conformación de las Cadenas del Alcohol Polivinílico.	65
Figura 10. Equipo de Recubrimiento empleado en el presente Trabajo.	76
Figura 11. Evolución de la Masa durante el Recubrimiento.	84
Figura 12. Evolución de la Friabilidad durante el Recubrimiento	85
Figura 13. Evolución de la Dureza durante el Recubrimiento	86
Figura 14. Evolución del Tiempo de Desintegración durante el Recubrimiento.	87
Figura 15. Micrografía de un Comprimido Placebo Fracturado sin recubrir (200X).	88
Figura 16. Micrografía de un Comprimido Placebo sin recubrir(200X).	88
Figura 17. Micrografía de un Comprimido Placebo Fracturado recubierto con PVA (200X).	89
Figura 18. Micrografía de un Comprimido Placebo Fracturado recubierto con PVA/HPMC (200X).	89
Figura 19. Micrografía de un Comprimido Placebo Fracturado recubierto con PVA/Eudragit NE-30D (200X).	90
Figura 20. Micrografía de un Comprimido Placebo Fracturado recubierto con PVA/Aquacoat (200X).	90
Figura 21. Micrografía de un Comprimido Placebo Fracturado recubierto con PVA/Cotolene (200X).	91

CAPITULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad, existe en la industria farmacéutica una gran variedad de medicamentos, los cuales se presentan en diferentes formas farmacéuticas; entre éstas, las de uso más frecuente son las formas farmacéuticas sólidas, cuyo grupo incluye cápsulas, gránulos, tabletas, píldoras, etc.

En la actualidad, las tabletas son las formas de dosificación más comunes debido a la facilidad de dosificar exactamente un principio activo y a su apariencia elegante, así como a su buena estabilidad física y química.

Sin embargo, muchas de éstas formas farmacéuticas contienen ingredientes activos cuyas propiedades organolépticas no son del todo agradables, presentan problemas de estabilidad o bien, se requiere que su liberación sea controlada bajo ciertos parámetros. Para solucionar lo anterior se recurre a la aplicación de un recubrimiento sobre la superficie de las tabletas. Este recubrimiento puede ser de varios tipos, entre los que se cuentan el recubrimiento con azúcar, el cual proporciona una gran elegancia a las tabletas; recubrimiento por compresión, cuya principal ventaja es la eliminación de solventes; el recubrimiento electrostático, que tiene mayor aplicación en el proceso de microencapsulación, y el recubrimiento de película. De éste último se desglosan dos de acuerdo al tipo de solvente empleado: el recubrimiento de película de base orgánica y el recubrimiento de película de base acuosa. Actualmente el recubrimiento de película es el que mayores beneficios aporta y por tanto, goza de mayor popularidad en la industria farmacéutica.

Además, debido a las investigaciones a nivel farmacéutico, muchos de los problemas que limitaban el recubrimiento de película han desaparecido; sin embargo, está claramente establecido que la eficiencia del proceso depende de varios factores, como son: características del polímero empleado como agente filmógeno, de los solventes utilizados, así como características de los núcleos y del equipo de recubrimiento empleado, entre otros.

De ésta manera, se han logrado grandes progresos en la tecnología del proceso y el diseño de los equipos, de modo que ya no se da énfasis a la presencia de solventes

orgánicos muy volátiles que permitan el rápido secado del producto, ya que esto mismo se consigue diseñando equipos de secado más eficientes.

En consecuencia, se ha pasado de las pailas convencionales a las pailas con ventilación lateral y los equipos de lecho fluido, con el consiguiente abandono de los problemáticos solventes orgánicos a cambio de los sistemas acuosos, eliminando así los problemas de toxicidad y contaminación que existían con anterioridad.

Con lo anterior, el desarrollo de nuevas formulaciones para recubrimiento de película acuosa estudio de materiales capaces de ser empleados en dicho proceso ha cobrado mayor importancia.

Uno de estos materiales es el alcohol polivinílico, un polímero que presenta, en teoría las propiedades físicas y químicas adecuadas para su empleo en el recubrimiento de película. Es por esto que en el presente trabajo se propone al alcohol polivinílico como agente filmógeno en el recubrimiento de película acuosa de comprimidos placebo. Así mismo se realiza una evaluación del comportamiento del alcohol polivinílico con otros polímeros como son: Hidroxipropilmetilcelulosa, Aquacoat[®], Eudragit[®] NE-30D, así como en presencia de pigmentos (cotolene).

CAPITULO II

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- DETERMINAR LA CAPACIDAD DEL ALCOHOL POLIVINILICO COMO AGENTE FILMOGENO EN EL RECUBRIMIENTO DE PELICULA ACUOSO EN FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- EVALUAR LAS PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS DEL PVA, EN SOLUCION.

- DETERMINAR LA FACTIBILIDAD DE RECUBRIR COMPRIMIDOS PLACEBO CON EL PVA, EN UN BOMBO CONVENCIONAL.

- EVALUAR EL COMPORTAMIENTO DEL ALCOHOL POLIVINILICO CON OTROS AGENTES FILMOGENOS COMO SON: HIDROXIPROPILMETILCELULOSA, AQUACOAT[®], EUDRAGIT[®] NE-30D.

- EVALUAR LA INFLUENCIA DE PIGMENTOS (COTOLENE) SOBRE LA PELICULA DE PVA.

- ANALIZAR LA EVOLUCION DE LA PELICULA DURANTE EL PROCESO DE RECUBRIMIENTO.

- ANALIZAR CUALITATIVAMENTE LA CALIDAD DEL RECUBRIMIENTO ATRAVÉS DE MICROSCOPIA ELECTRONICA DE BARRIDO

CAPITULO III

MARCO TEORICO

III.1. EVOLUCION DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO.

El recubrimiento de tabletas es uno de los procesos farmacéuticos más antiguos que todavía subsisten y, si bien se ha investigado mucho sobre los materiales y métodos empleados, éste proceso todavía se reconoce más como un arte que como una ciencia, factor que obviamente es responsable de muchos de los problemas que pueden existir.

Históricamente se cita a Rhazes (850-932 D.C.)(1) como uno de los primeros que recubrieron tabletas, el cual empleó el mucílago de la semilla de platago para recubrir píldoras de mal sabor. Posteriormente Avicena recubrió píldoras con oro y plata. Desde entonces se ha investigado mucho sobre los distintos materiales empleados en la cobertura de tabletas. White(1) menciona el uso de talco finamente dividido en lo que antes se conocía popularmente como "perlado", mientras Kremers y Urdang describen la introducción de píldoras recubiertas de gelatina por Garot en 1838. Así mismo se describe el uso de ceras para recubrir tabletas (1).

La mayoría de los primeros productos con cobertura eran elaborados por gente que trabajaba en farmacias y aún, hasta hace poco tiempo existían farmacéuticos que practicaban ésta labor; sin embargo en la actualidad la responsabilidad de recubrir tabletas ha sido asumida por la industria farmacéutica.

Como es de suponerse, los primeros intentos encaminados a recubrir píldoras originaron productos variables y requirieron la manipulación de las píldoras una por una. A estas se les introducía una aguja sostenida con una pinza y se sumergían en la solución recubridora, pero ésta operación se repetía en varias ocasiones para asegurarse de que la tableta había quedado bien recubierta.

Otro proceso consistía en colocar a las píldoras en el extremo de un tubo aspirador, se sumergían y luego se repetía el proceso para el otro lado de la tableta. Los resultados obtenidos no eran satisfactorios en cuanto a la uniformidad del recubrimiento.

Las primeras píldoras recubiertas con azúcar que aparecieron en Estados Unidos habían sido importadas de Francia hacia el año 1842, mientras Warner, un farmacéutico de Filadelfia figuró entre los primeros fabricantes norteamericanos en 1856.(1)

Los métodos para recubrir una gran cantidad de tabletas prácticamente derivan de los que se usan en la industria confitera, donde las técnicas habían evolucionado mucho en la Edad Media. En la actualidad la mayoría de las pailas de recubrimiento son de acero inoxidable, aunque las primeras eran de cobre debido a que el secado se hacía con una fuente externa.

La evolución del proceso de recubrimiento se mantuvo un tanto estática hasta fines de la década de 1940 y comienzos de la década de 1950, cuando se consideraba a la paila convencional como la clave de todas las operaciones de cobertura. Posteriormente, en los últimos 20 ó 30 años se produjeron adelantos importantes en cuanto a la tecnología para recubrimiento.(2)

Resulta interesante que en los primeros años de ésta transformación surgiera una nueva tecnología, la del recubrimiento con una película. La utilización de solventes orgánicos volátiles evitó los problemas relacionados con la ineficiencia de los equipos secadores y permitió alcanzar producciones mayores con considerables reducciones en los tiempos de procesamiento y los materiales utilizados. La desventaja de éste enfoque, siempre se relacionó con el sistema de solventes, que a menudo empleaba materiales inflamables y tóxicos.

Los avances en el diseño de los equipos, iniciados en el advenimiento del proceso Wurster en los techos fluidizados y continuados con la evolución de las pailas con ventilación lateral, condujeron a la emergencia gradual de procesos de recubrimiento en los que la eficiencia del secado tiende a ser máxima. Así, el recubrimiento de película empezó como un proceso en el que se utilizaban equipos de secado ineficientes, pues su éxito dependía de fórmulas de cobertura muy volátiles, para convertirse en un proceso en el que los equipos son el factor principal. Esto último daba lugar en gran medida al retorno del proceso acuoso.

Es obvio que los adelantos en el diseño de equipos también ha beneficiado el proceso de recubrimiento con azúcar; sin embargo, el recubrimiento de película tiende a mantener una posición un tanto dominante en materia de cobertura de tabletas.

III.2 RAZONES DEL RECUBRIMIENTO

La aplicación de una capa o membrana sobre la superficie de formas de dosificación farmacéuticas sólidas, especialmente tabletas, ha sido practicada aproximadamente durante 150 años.

La necesidad de recubrir formas farmacéuticas sólidas, por medio de varios procesos, consiste en obtener un producto altamente funcional, sin embargo, para esto, es necesario invertir en equipos costosos. El recubrimiento de formas sólidas en la industria farmacéutica es muy popular debido a los beneficios que ofrece.(2)(3)

Las razones y los beneficios de recubrir una tableta o algún otro substrato pueden ser variados:

- a) Obtener calidad estética del producto
- b) Mejorar las propiedades organolépticas
- c) Permitir que el producto sea más fácil de ingerir
- d) Obtener estabilidad del producto
- e) Modificar las características de liberación del fármaco

De acuerdo con ésta última, puede hablarse del recubrimiento entérico y el recubrimiento de liberación controlada. Las tabletas con recubrimiento entérico pueden ser insolubles en jugos gástricos pero solubles en el líquido intestinal, estas formas farmacéuticas son usadas para disminuir la irritación a la mucosa gástrica. La acción más común del recubrimiento entérico esta relacionada con la solubilidad en pH, por ejemplo son insolubles en pH gástrico pero soluble en pH cerca de 4.5.

Durante muchos años, los procesos de recubrimiento han tenido un gran desarrollo, gracias a los avances en la tecnología, así como al control que se tiene por parte de la aplicación de las "Buenas Practicas de Manufactura" (GMP's). Los nuevos diseños en los equipos de recubrimiento, el desarrollo de nuevos materiales, y el reconocimiento del impacto del recubrimiento aplicado en la liberación del fármaco de las formas de dosificación, ha dado la pauta a que haya una gran variedad de productos de alta calidad y funcionalidad en la industria farmacéutica.

Los cambios que han ocurrido en el proceso de recubrir han reflejado el deseo de:

- a) Obtener un producto final de calidad

b) Alcanzar procesos que sean económicos, altamente eficientes, particularmente con respecto al tiempo de procesamiento, así como al equipo utilizado.

III.3. TIPOS DE RECUBRIMIENTO.

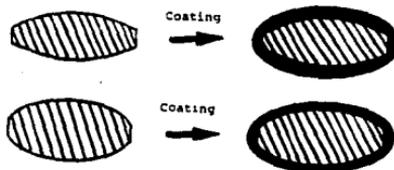
El recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas como las tabletas, puede ser convencionalmente dividido en el recubrimiento tradicional por azúcar, o recubrimiento en bombo convencional, y técnicas contemporáneas las cuales incluyen recubrimiento de película, recubrimiento en lecho fluidizado (Wurster), recubrimiento por compresión y de tipo electrostático.(4)

III.3.1 RECUBRIMIENTO CON AZÚCAR

El recubrimiento con azúcar, como su nombre lo indica es un proceso que se basa en el uso de dos materias primas principales, el azúcar y el agua. En este tipo de recubrimiento, la sacarosa es el único material que ha soportado la prueba del tiempo, probablemente debido a que se trata del único material que permite obtener cubiertas lisas de alta calidad.(4)

Aunque se han desarrollado y siguen desarrollando otros métodos para recubrir formas farmacéuticas sólidas, una proporción considerable de todos los productos recubiertos todavía emplean éste método. A pesar de ciertas dificultades relacionadas con el proceso de recubrimiento con azúcar, los productos recubiertos siguen figurando entre los más presentables que existen.

Idealmente, los núcleos deben ser elaborados con una geometría cóncava para minimizar el problema de formación de recubrimientos gruesos en los filos de la tableta como se ilustra en el fig. 1



FORMA ADECUADA DE LA TABLETA PARA RECUBRIR



FORMA INADECUADA DE LA TABLETA

Fig.1 Geometría de una tableta para ser recubierta

Su fuerza mecánica, en particular su friabilidad, debe ser adecuada para resistir el desgaste conservando sus propiedades de disolución. Esto se logra mediante el uso de una fuerza de compresión más alta que la necesaria para una formulación sin recubrimiento. Debe tenerse el cuidado adecuado para evitar la penetración de las soluciones recubridoras hacia el núcleo, aunque el recubrimiento debe unirse a la superficie de la tableta. Debido a estos requerimientos el proceso involucra varias etapas:

- 1) Sellado.
- 2) Subcobertura (Engrosado)
- 3) Alisado.
- 4) Coloreado.
- 5) Pulido.
- 6) Impresión.

SELLADO

La primera etapa consiste en aplicar una cubierta sellante directamente sobre el núcleo de la tableta con el fin de separar a éste (con los ingredientes activos que contiene) de las soluciones acuosas que se habrán de usar en el resto del proceso de cobertura. Una función secundaria del sellado es fortalecer el centro de la tableta. Las cubiertas sellantes suelen consistir en soluciones alcohólicas (10 A 30 % de sólidos) de resinas como goma laca, cefna, ftalatoacetato de celulosa y ftalatoacetato de polivinilo.

Es obvio que las cantidades de material aplicado como cubierta selladora dependen del tamaño de las tabletas y de la carga de la paila, así como de la porosidad de las tabletas, ya que las que son muy porosas tienden a absorber la primera aplicación de la solución impidiendo que se disemine con uniformidad por toda la superficie de la tableta. En consecuencia, puede ser que se requiera una o más aplicaciones adicionales de la solución de resina para tener la seguridad de que los núcleos de las tabletas queden sellados.

Si se desea un producto con cubierta entérica, esto suele conseguirse aumentando en ésta etapa el número de aplicaciones, de preferencia usando un polímero adecuado.

SUBCOBERTURA.

La subcobertura es una operación crítica en el proceso de cobertura con azúcar que puede influir demasiado sobre la calidad de la tableta terminada. La cobertura con azúcar es un proceso que produce un aumento de peso del 50 al 100% y éste aumento ocurre en su mayor parte en la etapa de la subcobertura, en particular si se desea que la tableta tenga un perfil presentable.

Esta segunda etapa involucra normalmente la aplicación de jarabe caliente (que contiene acacia y/o gelatina) el cual se distribuye rápidamente sobre las tabletas para luego secarse y mantenerse unido a la tableta. En éste punto se espolvorea una subcapa de polvos que contiene materiales tales como Fosfato dicálcico, Sulfato de Calcio, Talco, Caolín, Almidón y Acacia. Este ciclo se repite generalmente de 3 a 4

veces teniendo cuidado de evitar la producción de una superficie rugosa, la cual difícilmente desaparecerá más tarde, y asegurando que la capa esté totalmente seca antes de aplicar la siguiente.

ALISADO

Dependiendo de la eficiencia de la subcobertura aplicada, puede ser que sea necesario alisar más antes de aplicar la capa de colorante, en particular si esto se ha de hacer con un proceso de cobertura con un colorante. El alisado suele llevarse a cabo aplicando una solución de jarabe simple (un 60 a 70% de sólidos de azúcar).

Muchas veces los jarabes alisadores contienen un bajo porcentaje de dióxido de titanio (1 a 5%) como opacante. Esto puede ser muy útil en particular cuando se aplica después una capa de colorante, porque la capa que esté debajo del color refleja más luz y se obtiene un color final más vivo y limpio.

COLOREADO

En muchos sentidos, el coloreado es el paso más importante para completar con buen éxito un proceso de cobertura con azúcar. Esto se consigue mediante la aplicación múltiple de soluciones de jarabe simple (60 a 70 % de sólidos azucarados) que contienen la sustancia colorante que corresponde. Los materiales colorantes pueden dividirse en dos categorías: tinturas y pigmentos. La diferencia entre ambos es cuestión de solubilidad en el líquido de revestimiento. Los colorantes hidrosolubles (tinturas) producen tabletas azucaradas más presentables, en particular por su color, pero dado su poder migratorio (es decir, a medida que las tabletas pierden humedad, tiende a producirse la migración del color, de modo que su distribución se torna dispareja), se debe obrar con suma precaución al usarlos, en particular si se requieren tonos oscuros.

PULIDO

Para impartir brillo al producto final, las tabletas, una vez secas se someten a un proceso de pulido en que se aplican mezclas de ceras (cera de abeja, cera de carnauba, cera de candellilla, cera de parafina dura, etc) como polvos mezclados y finamente divididos o como suspensiones o soluciones en diversos disolventes, en las tabletas dispuestas en bandejas revestidas de cera o lona.

IMPRESION

Con el proposito de identificar las tabletas recubiertas con azúcar por su forma, tamaño y color, muchas veces hay que someterlas a una etapa de impresión, sea antes o después de la etapa de pulido, empleando tintas farmacéuticas por medio del proceso que se llama rotograbado offset.

III.3.2.RECUBRIMIENTO POR COMPRESIÓN

A principios de los años 50's se diseñaron máquinas para elaborar tabletas recubiertas por medio de compresión aparecieron en el mercado y tuvieron gran aceptación hasta la década de los años 60's, sin embargo, la técnica de recubrimiento por compresión se emplea raramente en la actualidad debido al advenimiento del recubrimiento de película con su relativa simplicidad y sus ventajas en cuanto a costo. Las máquinas para recubrimiento por compresión llegaron a ser populares debido al número de ventajas que posee en comparación con el recubrimiento con azúcar empleado con anterioridad.(5)

La principal ventaja fué, y sigue siendo, la eliminación de agua o de otros solventes en el proceso de recubrimiento. De aquí que no exista la necesidad de una barrera que prevenga la penetración del agua al núcleo, ablandándolo o iniciando una reacción no deseada. Tales barreras, si son eficientes retardan la desintegración y la disolución. El recubrimiento en seco es aplicado en una etapa única (en contraste con las repetidas

aplicaciones de diferentes jarabes en el recubrimiento con azúcar), reduciendo el tiempo requerido para evaporar el agua y eliminar la necesidad de limpiar la paila cada vez que se trabaja debido al jarabe seco que se incrusta en ésta. Con el recubrimiento en seco, las sustancias incompatibles pueden ser separadas colocando uno de ellos en el núcleo y el otro en el recubrimiento. Puede haber alguna reacción en la interfase, pero ésta ser insignificante en el estado sólido. En algunas tabletas el fármaco tiende a decolorarse rápidamente o desarrollar una apariencia moteada debido a la oxidación por exposición a la luz, esos problemas pueden ser minimizados incorporando el fármaco en el núcleo de la tableta.(5)

Las tabletas con recubrimiento por compresión funcionan de igual manera que las que tienen recubrimiento con azúcar o de película, en éstas el recubrimiento puede enmascarar el sabor amargo de una sustancia, ocultar una apariencia desagradable o moteada, o proveer una barrera para una sustancia irritante al estómago o una que es inactivada por el jugo gástrico. El advenimiento del recubrimiento de película dispuso muchas de las ventajas del recubrimiento en seco, a partir de que grandes cantidades de tabletas pueden ser recubiertas en un tiempo de 1 a 4 horas, con formadores de película disueltos en solventes orgánicos. Esas películas secan muy rápidamente y el tiempo para que una reacción ocurra es mínimo. Recientemente, la deposición de partículas a partir de soluciones o suspensiones acuosas ha llegado a ser más factible. Las partículas producen un incremento mínimo en el tamaño y peso del núcleo de las tabletas, los monogramas permanecen legibles sobre el núcleo. Otra aplicación de las formas farmacéuticas con recubrimiento por compresión.

Mientras el recubrimiento con azúcar pueda aumentar el peso de la tableta en un 50 a 100%, el recubrimiento por compresión requiere un recubrimiento de cerca de dos veces el peso del núcleo. Si los núcleos están compuestos principalmente de materiales de baja densidad tales como grasas o ceras, la cantidad de recubrimiento (en peso) debe ser siempre mayor para asegurar un volumen uniforme de material en torno al núcleo. Por lo tanto es necesario hacer al menos el doble de granulación del núcleo.

Otra aplicación de las formas farmacéuticas con recubrimiento por compresión es en preparaciones de liberación sostenida. Un recubrimiento que contiene la porción de liberación inmediata es comprimido en torno a un núcleo donde se encuentra la

porción de liberación lenta. Esto proporciona una dosificación más exacta que en el caso de recubrimiento con azúcar. En éste último, la porción de liberación inmediata debe ser aplicada con un exceso, debido a que los núcleos no ganan peso igualmente. Conforme avanza el proceso, aquellos con área superficial mayor ganan más que aquellos con menor área superficial. Al final del proceso los pesos de las tabletas y el contenido de fármaco pueden variar en un 20% para tabletas individuales. Con el recubrimiento por compresión los monogramas y otras marcas pueden imprimirse en el recubrimiento, en contradicción con el de azúcar, ya que se realiza en una etapa aparte y requiere la inspección completa para clasificar las impresiones imperfectas.

FORMULACIONES EN EL RECUBRIMIENTO POR COMPRESION.

La información acerca de las formulaciones para el recubrimiento por compresión se ha visto limitada debido a la falta de publicaciones por parte de los investigadores y a la escasez de registros de formulaciones. Sin embargo algunos autores han recopilado la información existente y han asentado las reglas generales para el empleo benéfico de ésta técnica de recubrimiento.

No es fácil obtener una tableta de calidad óptima debido a la influencia de los ingredientes activos entre otras cosas. Para el recubrimiento por compresión, donde están involucradas dos fórmulas para cada producto, la técnica tiende a ser más difícil. Hasta ahora no se conoce la fórmula ideal y generalmente el formulador establece aquella composición que satisfaga ciertos estándares de dureza, friabilidad, tiempo de desintegración, tiempo de disolución y estabilidad, así como los requerimientos clínicos de efectividad.

FORMULACION DEL NUCLEO. No existe ninguna fórmula satisfactoria para todas las máquinas tableteadoras, de aquí que las fórmulas pueden estar compuestas por un material o combinación de materiales los cuales son química y físicamente compatibles con el ingrediente activo y pueden ser comprimidos directamente o por técnicas de granulación. Existe un gran número de excipientes compresibles que pueden ser combinados con el medicamento en un número infinito de proporciones. Estos son

económicos debido a que eliminan la necesidad de reducir el tamaño de partícula, aunque algunas veces se requiere separar aglomerados. Por otro lado la presencia de el fármaco puede interferir con la cohesión de los excipientes. Raramente se encuentra una sustancia como el cloruro de sodio o de potasio los cuales son directamente compresibles. Cuando la cantidad de principio activo es pequeña, la uniformidad de contenido puede ser pobre; el fármaco puede no distribuirse bien debido a la carga estática desarrollada durante el mezclado con el vehículo. La adición de almidón el cual tiene un alto contenido de humedad es útil para disipar la carga. La fluidez del vehículo puede influir en la segregación del ingrediente activo sobre la tableta la cual puede eliminarse mediante el uso de celulosa microcristalina.

Algunos materiales comunmente utilizados son: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, manitol, sucrosa, derivados de almidón hidrolizado (EMDEX Sta-Rx 1500) y composiciones de sucrosa, almidón y estearato de magnesio (Nu-TAB). Algunas fórmulas que usan materiales típicos se muestran a continuación:

EJEMPLO 1:

INGREDIENTE	CANTIDAD
Principio activo	c.s.
Almidón USP	5.0%
Estearato de Magnesio USP	0.5%
Lactosa Anhidra	c.s.
	<hr/>
	100%

EJEMPLO 2:

INGREDIENTE	CANTIDAD
Principio Activo	c.s.
Celulosa Microcristalina NF(100um)	30%
Estearato de Magnesio USP	0.5%
Lactosa USP (spray-dried)	c.s.
	<hr/>
	100%

EJEMPLO 3:

INGREDIENTE	CANTIDAD
Principio Activo	c.s.
Almidón Carboximetilsodico	5.0%
Estearato de Magnesio USP	1.0%
Fosfato dicalcico dihidratado	c.s.
	<hr/>
	100%

EJEMPLO 4:

INGREDIENTE	CANTIDAD
Principio Activo	q.s.
Almidón Carboximetilsodico	5.0%
Acido Esteárico USP	1.0%
Emdex	c.s.
	<hr/>
	100%

FORMULACIONES PARA RECUBRIMIENTO

Las granulaciones para recubrimiento deben cumplir algunos requerimiento con el fin de obtener tabletas físicamente estables principalmente se requiere una buena cohesividad, así como capacidad de adherirse al núcleo. Además dichos recubrimientos deben ser suficientemente plasticos para expanderse ligeramente con el hincharmiento del núcleo después de que la tableta ha sido terminada.

El tamaño máximo de los gránulos debe ser menor que el espacio entre el núcleo depositado y las paredes de la matriz con el fin de que éste espacio sea realmente ocupado. De preferencia los granulos deben medir la cuarta parte del ancho de éste espacio aproximadamente.

La concentración óptima del recubrimiento es de suma importancia, ya que de ésta depende la obtención de una película con igual fuerza en toda su superficie. Aunque es posible aplicar gránulos de solo 1/32 de pulgada sobre los filos del núcleo, 3 64 es

mejor ya que la granulación puede llenar más fácilmente el espacio. La concentración puede ser crítica si se debe aplicar un recubrimiento de tipo éterico. La uniformidad de la película elimina áreas delgadas las cuales pueden romperse y liberar el contenido del núcleo antes de tiempo. La concentración es también crítica si se trata de una tableta bisectada que proporcione dosis divididas.

La concentración se ve afectada por los mecanismos de la máquina, su velocidad rotacional y la calidad de la granulación de recubrimiento. El ajuste de la prensa debe realizarse de acuerdo a las especificaciones del fabricante, la velocidad de la máquina tiende a centrifugar el núcleo de la tableta hacia la periferia de la matriz. Reduciendo la velocidad de la prensa el problema puede ser superado.

Los gránulos deben ser relativamente blandos, pero un poco más duros que la sacarosa. Tales gránulos previenen que el núcleo resbale del lecho de recubrimiento. Con el fin de reducir la dureza de la granulación, es necesario introducir en la formulación materiales plásticos como la gelatina y el polietilenglicol. La cantidad de líquido debe mantenerse en un mínimo y el tiempo de granulado debe restringirse para prevenir la activación excesiva de los aglutinantes.

Debido a que los filos de las tabletas recubiertas por compresión son más gruesos que los de las tabletas ordinarias es necesario agregar una cantidad mayor de lubricante para facilitar la eyección del núcleo. Si para una tableta convencional se requiere el 0.5% de estearato de magnesio para una tableta recubierta por compresión ser necesario un 50% más. La cantidad de ácido esteárico o de aceites vegetales hidrogenados los cuales son menos eficientes, deben agregarse en una cantidad de cerca del doble del estearato de magnesio. Sin embargo las cantidades de esos lubricantes pueden ser reducidas si se incluye en la formulaciones al polietilenglicol 4000, 6000 o 20.000, ya que éste también actúa como lubricante.

Cualquier excipiente que es apropiado para una tableta estándar o núcleo de tabletas es apropiado para el recubrimiento por compresión. Es costumbre sin embargo usar los mismos materiales en el recubrimiento como en el núcleo, una practica basada en la teoria de que tales sustancias se unirán mejor entre si que a otras diferentes. No obstante un mejor criterio es el de la cohesividad y plasticidad de la fórmula: la cohesividad debido a que la continuidad del recubrimiento depende de esta fuerza en

los filos del núcleo y plasticidad para que pueda soportar la expansión del núcleo después de que la tableta ha sido terminada y liberada de la matriz.

Wolff (5) ha recomendado que se incluya el 2% de acacia en la formulación a fin de lograr la unión y el 1.75% de gelatina para impartir la plasticidad necesaria. Estos ejemplos revelan un extenso uso del azúcar en las formulaciones de recubrimiento por compresión debido a su alta cohesividad.

III.3.3. RECUBRIMIENTO ELECTROSTÁTICO

El recubrimiento de tipo electrostático se basa en el proceso de electrodeposición, en el cual el recubrimiento es una dispersión acuosa de bajo contenido de sólidos. Los grupos funcionales de las partículas se encuentran ionizados ya sea positiva o negativamente, dando lugar a una deposición catódica o anódica. El tipo anódico emplea generalmente resinas policarboxílicas solubilizadas en álcali y las de tipo catódico, emplean resinas tratadas con sales ácidas de amina tales como epóxidos. La parte que va a ser recubierta se sumerge en un tanque que contiene el líquido de recubrimiento y esta conectado a una corriente directa de alto voltaje (100 a 450 v). El electrodo cargado opuestamente es usualmente la pared del tanque. Bajo la influencia del voltaje aplicado las partículas migran hacia el objeto, llevando partículas de pigmentos. Ahí son neutralizadas eléctricamente y depositadas como una película sobre el objeto. El proceso comprende tres etapas: electroforesis, la cual involucra el transporte de las partículas del polielectrolito, es decir el substrato que va a ser recubierto hacia el electrodo; electrolisis, la cual involucra la pérdida o ganancia de electrones en el electrodo; y electroendosmosis, en la cual el agua es eliminada del recubrimiento depositado, deshidratando y solidificando la película. Este tipo de aplicación es muy eficiente, la emisión de solvente es baja y escasas áreas irregulares, los filos y las curvaturas son recubiertos totalmente. El proceso es especialmente ventajoso en la aplicación de color a automóviles, debido a su resistencia a la corrosión.(9)

El método es útil cuando el material de recubrimiento y el fármaco encapsulado son aerosoles y están cargados opuestamente (5). El fármaco y el material de

recubrimiento son atomizados resultando en la formación de microcápsulas, las cuales son enfriadas y colectadas por un sistema adecuado. El proceso de precipitación abarca muchas técnicas. Algunos ejemplos incluyen la precipitación de Etilcelulosa apartir de Ciclohexano por gelación de Alginato de Sodio con soluciones salinas de Calcio acuosas y desolvatación de polímeros solubles en agua con solventes miscibles con ella. El objetivo de este método es precipitar o congelar un polímero formado de antemano alrededor del fármaco que va a ser encapsulado.

Las técnicas de fusión involucran la formación mecánica de gotas a temperatura elevada seguida de una etapa de enfriamiento. Los recubrimiento de fusión estan compuestos de lípidos de bajo peso molecular relativamente. Estos recubrimientos tiene viscosidades bajas a temperaturas de operación razonable y pueden ser rocidos fácilmente. Los fármacos ha ser encapsulados por este método deben ser estables térmicamente.

III.4. RECUBRIMIENTO DE PELICULA

El recubrimiento de película es un proceso bastante complejo, que se relaciona con la tecnología, la química de polímeros, la industria de adhesivos y de la pintura, así como con la Ingeniería Química. (2)

Dicho proceso, involucra la deposición, usualmente por un proceso de spray, de una película delgada sobre la superficie del sustrato. Otros polímeros que tienen una función de plastificante en la formulación y pigmentos son incluidos en la película.(6).

El proceso de recubrimiento de película debe permitir:

- 1) Un balance entre el control de adición del líquido recubridor y la velocidad de secado durante el proceso.
- 2) Uniformidad en la distribución del líquido recubridor en la superficie del producto que va ha ser recubierto.
- 3) Optimización de la calidad (visual y funcional) del producto final recubierto.

El recubrimiento de película puede ser aplicado por una técnica manual, pero ello implica la utilización de una técnica de atomización. En el proceso de la atomización, la mayor parte del líquido recubridor es finamente atomizado y liberado en forma de gotas que conservan una buena fluidez para mojar la superficie del producto que será recubierto, la solución es esparcida hasta obtener la película sobre la superficie del sustrato.

La alta adhesividad de la solución recubridora se debe en parte a que las gotas del líquido recubridor secan casi instantáneamente al momento que hacen contacto con la superficie del sustrato, si no ocurriera esto se presentarían problemas tales como que los sustratos se peguen unos con otros, o bien aparecerían picados.

Por lo tanto es necesario hacer un balance apropiado entre la velocidad del líquido recubridor y el proceso de secado. Una representación esquemática se presenta en la fig.2.

Debido a la rapidez de secado que se hace durante la aplicación de la película de recubrimiento, la distribución uniforme del recubrimiento es controlada por la aplicación del líquido por medio de pistolas de atomización, la uniformidad de la mezcla (controlada por la velocidad de la paleta, la colocación de deflectores a la misma), así como el tamaño y la forma del producto que va a ser recubierto.

El proceso de recubrimiento de película es considerado en muchos casos un proceso continuo, ya que la aplicación del líquido recubridor no es interrumpida hasta que todo el líquido sea aplicado, sin embargo éste proceso sería más bien discontinuo ya que cada tableta (o gránulo, etc.) recibe únicamente una pequeña fracción del total del líquido recubridor cada vez que pasa por la zona de atomización. Estos recubrimientos de película son generalmente del tipo de una serie de capas una sobre otra, hasta que el recubrimiento final puede ser una capa homogénea.(2)

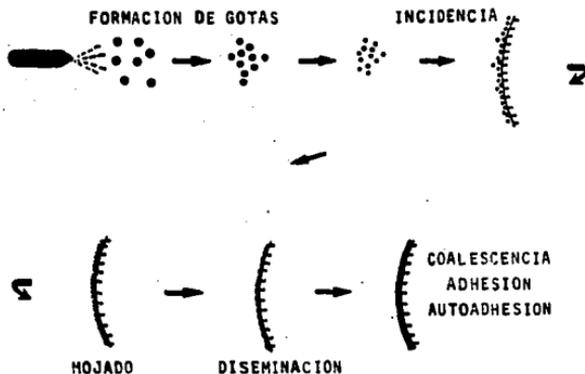


Fig. 2 Representación esquemática de la formación de la película.

III.4.1. DEFINICION

El proceso de recubrimiento de película involucra la aplicación de una capa o película muy delgada (aprox. 20 a 200 μ m) sobre la superficie de un sustrato (tabletas, gránulos cápsulas, polvos del fármaco o cristales). (1) (2)

III.4.2. CLASIFICACION.

De acuerdo al tipo de solvente usado en el proceso, el recubrimiento de película puede ser clasificado en:

1) Recubrimiento de película de base orgánica

Es una técnica de recubrimiento en la cual se emplean diversos polímeros como agentes filmógenos y como vehículo solventes orgánicos.

Este tipo de recubrimiento fué introducido a principios de la década de 1950 para combatir las fallas del proceso de cobertura con azúcar que predominaba en aquella época. Sin embargo, debido a la naturaleza de los solventes empleados, el proceso

resultaba costoso además de presentar riesgos de toxicidad y problemas de contaminación. Por lo tanto, a pesar de su aceptación en la industria farmacéutica el empleo de ésta técnica ha disminuído con el trascurso del tiempo.(2)

2) Recubrimiento de película de base acuosa.

En la actualidad, la tendencia es emplear recubrimientos de base acuosa desplazando así a los solventes orgánicos. La introducción de ésta técnica de recubrimiento ha dado lugar a grandes avances en cuanto al proceso, al diseño de los equipos y el desarrollo de nuevas formulaciones para el recubrimiento de película.

De ésta manera, ahora es posible emplear soluciones o dispersiones de polímeros diversos y por lo tanto, debe darse mayor importancia en el proceso de formación de la película con el fin de asegurar que los aditivos de la formulación y las condiciones del proceso que se emplearán serán los correctos y darán resultados consistentes.

TIPOS DE PELÍCULAS.

El uso que se le da a la aplicación de películas en recubrimiento es ampliamente variado. Tales aplicaciones requieren alguna funcionalidad de la formulación de recubrimiento, no es común ver que los recubrimientos de película sean descritos como funcionales y no funcionales. La funcionalidad la podemos interpretar como la capacidad de modificar las características de liberación del fármaco. (2)

Las películas no funcionales (o convencional) son típicamente reservadas para situaciones en las que es necesario dar al producto una apariencia mejor, que sea fácil de suministrar al paciente, que tengan una mejor estabilidad y mejor sabor. Los recubrimientos de película funcionales son usados cuando se necesita modificar la características de liberación del fármaco y son representados por recubrimientos entéricos y recubrimientos de liberación controlada.

III.4.3. PRINCIPALES VENTAJAS Y DESVENTAJAS.

El recubrimiento de azúcar ha sido desplazado en gran parte por el recubrimiento de película, aunque muchas personas consideran que un producto recubierto por azúcar es más elegante que uno recubierto por película. Las ventajas del recubrimiento de película (que lo hacen ser un proceso de preferencia) son:

- 1) Reducción substancial de peso (2 a 4%), comparado con el de azúcar que es de 50 a 100%.
- 2) Tiempos de procesamiento más rápidos.
- 3) Mejoramiento en la eficiencia del proceso y en la producción.
- 4) Gran flexibilidad en la optimización de formulaciones como un resultado de la disponibilidad de un amplio rango de materiales para recubrir .
- 5) Un proceso simplificado (comparado con el de azúcar) que facilita la automatización del mismo.
- 6) Disponibilidad de ser aplicado a una gran variedad de productos farmacéuticos como tabletas, gránulos, cápsulas, polvos y cristales.

Por otra parte las desventajas que presenta el recubrimiento de película se deben en su mayoría al empleo de solventes orgánicos y comprenden las siguientes:

- 1) Peligro de inflamabilidad
- 2) Peligro de toxicidad
- 3) Riesgos de contaminación
- 4) Costo, relativo al uso de solventes.

Afortunadamente desde la introducción de este método se han logrado grandes progresos tecnológicos, lo cual ha permitido el abandono de los solventes orgánicos a cambio de los sistemas acuosos.(1) (2)

III.4.4. EXCIPIENTES DE LA FORMULACION

El primer producto con recubrimiento de película fué introducido en el mercado en 1953. En aquella época las formulaciones para el recubrimiento de película consistían de una lista extensa de ingredientes, incluyendo los formadores de la película (agentes filmógenos), plastificantes, colorantes, surfactantes, saborizantes, solventes, etc.. Con el tiempo las formulaciones se han refinado y simplificado y ahora, la formulación típica contiene al polímero o polímeros formadores de la película, plastificante, colorante y solvente o vehículo. (2)

a) AGENTE FILMOGENO:

Los filmógenos son agentes constituidos por polímeros orgánicos. En las formulaciones de recubrimiento de película es el mayor ingrediente y consecuentemente, éste material tendrá una gran influencia sobre las propiedades finales del recubrimiento.

Se sabe que existe una gran variedad de polímeros y que cada uno de ellos ofrece diversos grados determinados por su viscosidad o peso molecular. De aquí que para la selección de un polímero para recubrimiento de película es necesario definir este material en términos de estructura química y peso molecular dada la influencia que tienen sobre la viscosidad de la solución recubridora y las propiedades mecánicas y flexibilidad de la película formada.

Los principales agentes filmógenos empleados en el recubrimiento de película son los derivados de la celulosa, derivados polioxietilenos, derivados vinílicos y derivados acrílicos.

1) Derivados de la celulosa:

La celulosa es el polímero más utilizado en el recubrimiento de película, principalmente en forma de sus derivados éteres, entre los cuales se encuentran la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC) y etilcelulosa (EC); o bien derivados con grupos estéricos como ftalatoacetato de celulosa.(1) (2)

HIDROXIPROPILMETILCELULOSA.

Es un éter semisintético derivado de la celulosa, el cual ha sido empleado desde 1960 como matriz hidrofílica en formas farmacéuticas de liberación controlada. Su popularidad se debe a la naturaleza no tóxica del polímero, a la baja influencia de las variables del proceso en la liberación del fármaco y a su capacidad para soportar altos niveles de carga de fármacos (7)

La HPMC esta disponible en varios grados de viscosidad, el número asignado comercialmente corresponde a una solución acuosa al 2% bajo condiciones estándar. Los grados bajos de viscosidad son comúnmente usados en la formación de películas, ya que tienen un alto contenido de sólidos que pueden ser incorporados en el sistema de recubrimiento. La HPMC proporciona películas claras, flexibles y no pegajosas tanto en solventes acuosos como en solventes orgánicos, (26) también facilita la impresión de monogramas en las tabletas recubiertas.(6)

La HPMC es muy fácil de conseguir comercialmente, y está definida por varias monografías, por ejemplo USP, BPC 1973 Y Food chemicals Codex. Estas organizaciones han tenido un gran historial con respecto al uso de polímeros en alimentos y en la industria farmacéutica. (6) (24)

METILCELULOSA.

Este polímero consiste en un polvo fibroso, blanco grisáceo que se hincha en agua y produce una solución coloidal viscosa que se comporta como un fluido Newtoniano. Es insoluble en alcohol, éter, cloroformo y agua a una temperatura mayor de 51°C y soluble en ácido acético glacial.(26)

Su peso molecular varía desde 40,000 hasta 180,000. Se obtiene a partir de la celulosa por conversión a celulosa alcalina y reacción posterior con cloruro de metilo, sulfato de dimetilo, alcohol metílico y agentes deshidratantes.

Las películas obtenidas a partir de metilcelulosa son incoloras, inodoras y de buena resistencia, además de que pueden retardar la disolución de los fármacos.(8)(9)

ETILCELULOSA

Es un éter etílico de la celulosa y consiste en un sólido termoplástico, granular, blanco; tiene la densidad más baja de todos los plásticos comerciales de la celulosa. Sus propiedades varían dependiendo del grado en que los radicales hidroxilos han sido sustituidos por grupos etoxi. Es soluble en la mayoría de los solventes orgánicos y es compatible con resinas, ceras, aceites y plastificantes. Insoluble en agua y glicerina. (26)

Se obtiene a partir de la celulosa alcalina y el cloruro o sulfato de etilo, de la celulosa y del alcohol etílico en presencia de agentes deshidratantes.(8) (9) (16)

ACETOFTALATO DE CELULOSA

Es un producto de reacción de anhídrido ftálico con acetato de celulosa. Es insoluble en agua, en medio ácido en soluciones alcohólicas, hidrocarburos y derivados clorados. Soluble en agua, medio alcalino, en presencia de cetonas, ésteres o éteres cíclicos.

Se usa en el recubrimiento de tabletas y cápsulas, principalmente de tipo entérico. Es relativamente permeable a la humedad y al jugo gástrico, de modo que puede retardar la liberación del fármaco. (8) (9)

Las dispersiones de derivados de la celulosa pueden proporcionar recubrimientos o películas con una resistencia cercana a aquellas obtenidas a partir de soluciones orgánicas, seleccionando adecuadamente el plastificante que se va a usar y las condiciones de procesamiento. (10) (17)

2) Derivados polioxiétilenos.

Pueden ser clasificados en dos categorías: i) los de peso molecular inferior a 50,000 y ii) los de peso molecular superior a 50,000.

i) Polioxiétilenglicoles: son polímeros que se obtienen por la condensación de óxido de etileno con agua. Su fórmula general es: $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n \text{CH}_2\text{OH}$ ó $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n \text{OH}$

Los pesos moleculares medios oscilan entre 200 y 6000 como mínimo. Son líquidos viscosos, inodoros e incoloros, solubles o miscibles con agua; la mayor parte solubles en alcoholes y otros disolventes orgánicos.

ii) Polímeros de óxido de etileno: son polímeros de peso molecular superior a los polioxiétilenglicoles y varían de 100,000 a 5,000,000. Son solubles en agua en inmiscibles en glicoles; también son solubles en algunos solventes orgánicos como el benceno y el tetracloruro de carbono y ligeramente solubles en alcoholes anhidros.

Las películas formadas a partir de estos polímeros son solubles en agua, flexibles, resistentes, higroscópicas y sólo a temperaturas elevadas ofrecen moderado ablandamiento.

3) Derivados vinílicos.

De éstos, la polivinilpirrolidona es el principal polímero empleado en el recubrimiento de película. Su fórmula es $(\text{C}_6\text{H}_9\text{NO})_n$.

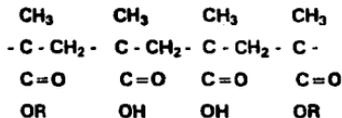
Es un polvo amorfo, blanco, o solución acuosa; soluble en agua y disolventes orgánicos. Existen varios grados de cuerdo a su peso molecular (PM = 10,000; 40,000; 160,000; 360,000).

Las películas formadas a partir de la polivinilpirrolidona son frágiles o quebradizas, higroscópicas, transparentes y fácilmente adherentes a su soporte. Generalmente se utiliza en combinación con otros polímeros.

4) Derivados acrílicos.

Las alternativas de los éteres de celulosa son ciertos acrílicos que son polímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

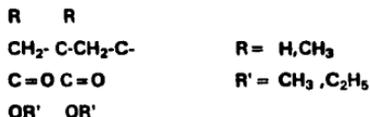
La fórmula general de los polímeros acrílicos es la siguiente:



Los polimetacrilatos son solubles en hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos clorados, ésteres y cetonas, en medios ácidos alcalinos y alcoholes.

Se emplean con gran frecuencia en la elaboración de películas debido a la resistencia al fluido gástrico que proporcionan.

El Eudragit NE 30D es el mayor representante de este grupo y consiste en una laca acrílica empleada en forma de dispersión acuosa, basada en ésteres de poli (etilacrilato-metilmacrilato) Su fórmula general es:



Es un polímero neutro y por lo tanto no es sensible a variaciones en el pH. Se prepara mediante una polimerización y tiene un peso molecular de cerca de 800,000; no posee grupos ionizables en su cadena central y por lo tanto no es afectado por el gradiente de pH que prevalece en el tracto gastrointestinal. Consecuentemente la dispersión es recomendada para retardar la liberación cuando se mezcla con polímeros hidrofílicos tales como polietilenglicol, polivinilpirrolidona, / alcohol polivinílico, sin embargo éstas mezclas aumentan la penetración de humedad del medio ambiente hacia el núcleo de la tableta, reduciendo el tiempo de vida media de los productos.

Estudios recientes han probado que la incorporación de aditivos tales como el caolín reduce éste problema.(11)

El Eudragit proporciona películas insolubles en agua y en los jugos gástricos, hinchables, permeables, incoloras, brillantes y estables a la luz, aire y agua, así como resistentes al ataque microbiano. La resina es extremadamente adhesiva y es casi imposible usarla sola en una formulación de recubrimiento.(11)

b) PLASTIFICANTE:

Las películas formadas a partir de éteres de celulosa, etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa son ampliamente utilizadas en el recubrimiento de película de formas farmacéuticas sólidas. Un método común para modificar las propiedades de estos polímeros y cambiar la propiedad de formar la película, es adicionar en la formulación un polímero que tenga las características de plastificante.(12)

Los plastificantes pueden ser definidos como sustancias de bajo peso molecular, de baja volatilidad, la cual aumenta la flexibilidad de las macromoléculas, produciendo películas que son suaves, más flexibles y a menudo resistentes con un subsecuente mejoramiento en su resistencia a la tensión mecánica.(12)

Una de las principales características de los polímeros utilizados en el recubrimiento de película farmacéutica es que conforme la temperatura se ve disminuida, se alcanza un punto conocido como temperatura de transición vítrea, debajo de la cual hay un cese crítico de movimiento molecular. En esas condiciones el polímero exhibe muchas de las propiedades de los cristales orgánicos, incluyendo tenacidad, dureza y fragilidad. Por ésta razón, la temperatura de transición vítrea es generalmente descrita como una temperatura debajo de la cual el polímero es frágil y sobre la cual es flexible.

Debido a que la temperatura de transición vítrea de la mayoría de los polímeros usados en el recubrimiento de película está por arriba de las condiciones experimentales en el proceso convencional de recubrimiento, generalmente es necesario modificar las propiedades del polímero mediante el empleo de plastificantes.

Los plastificantes son materiales que abaten la temperatura de transición vítrea de los polímeros e imparten flexibilidad. cabe mencionar que los plastificantes deben

cumplir ciertos requisitos a fin de obtener mejores resultados, entre los que se encuentran los siguientes:

- 1) Ser compatibles con los polímeros que actuarán como filmógenos.
- 2) Incoloros
- 3) Inodoros
- 4) Estables a la luz y a agentes químicos
- 5) Miscibles con los pigmentos

Normalmente se hace referencia a dos tipos de plastificación. El primero es la plastificación interna y se refiere a la situación en la cual se llevan a cabo modificaciones en la estructura del polímero durante su obtención. El segundo se refiere a la plastificación externa la cual consiste en adicionar un plastificante a la solución filmógena para modificar las características de la película debido al efecto que éste tendrá sobre los enlaces intermoleculares entre las cadenas de los polímeros.

Un modelo teórico explica los efectos de los plastificantes considerando que las moléculas de estos se colocan entre las macromoléculas del polímero y reducen las fuerzas de atracción entre sí, de tal forma que las fuerzas de atracción entre las macromoléculas y las moléculas del plastificante son menores que las existentes entre las mismas macromoléculas.

TABLA I. PRINCIPALES PLASTIFICANTES EMPLEADOS EN EL RECUBRIMIENTO DE PELICULA	
Alcoholes polihídricos	Propilenglicoles, glicerol, polietilenglicoles.
Esteres de ftalato.	Triacetato de glicerio, trietilcitrató y acetiltriethylcitrató
Esteres de ftalato	Diethylftalato
Aceites	Aceite de castor, aceite mineral.

Es claro entonces, que la elección de los plastificantes depende del polímero a usar como filmógeno ya que se requiere una buena interacción con éste.

Con el advenimiento de recubrimiento de película acuoso la preferencia actual es usar plastificantes solubles en agua, ya que esto facilita la interacción entre el polímero y el plastificante. Sin embargo debe considerarse el hecho de que los plastificantes pueden ser hidrocópicos, lo cual aumentaría el efecto plastificante.

c) COLORANTES:

El uso conveniente de colorantes en las formulaciones de medicamentos, ofrece una ventaja terapéutica, ya que tiene una importancia psicológica para el paciente, debido a que éste coopera para tomar el medicamento prescrito, además de que lo identifica más fácilmente, y esto disminuye el riesgo de confusión.(13) Los colorantes farmacéuticos ideales, deben cumplir con los siguientes características:

- Tener un alto poder de tintura.
- Ser química y fisiológicamente inerte (no debe de interactuar con los componentes de la formulación).
- Ser físicamente estable
- Reunir características de pureza, que cumpla con los requisitos establecidos por las autoridades sanitarias.
- Tener un bajo contenido en sólidos y en estado líquido.
- Ser fácil de conseguir y de bajo costo.

En muchas formulaciones de recubrimiento con azúcar se incluyen colorantes con el fin de mejorar la apariencia de la tableta así como la identificación visual del producto recubierto.

Dichos colorantes pueden ser clasificados en dos grupos: el de los colorantes solubles en agua y el de los pigmentos insolubles en éste.

Por otro lado, contrario al recubrimiento de azúcar el recubrimiento de película tiene su origen como un proceso no acuoso, consecuentemente con pocas excepciones, los formuladores prefieren usar pigmentos como colorantes en sus formulaciones. Así, aunque la introducción de tecnología acuosa ha abierto las puertas al uso de colorantes en agua, el empleo de pigmentos ha persistido a dichos avances debido a las siguientes razones:

- 1) Tendencia de algunos colorantes hidrosolubles a comprometer la biodisponibilidad.
- 2) Posibilidad de que la permeabilidad de la película a la humedad disminuya cuando se usan pigmentos
- 3) La tendencia de los colorante hidrosolubles a migrar cuando no se aplican correctamente.
- 4) Los pigmentos sirven como agentes de masa para aumentar el contenido total de sólidos en el sistema de recubrimiento sin afectar severamente la viscosidad del mismo.

Los pigmentos consisten de partículas discretas y por lo tanto se requiere un especial cuidado al asegurar que éstas se encuentran bien dispersas en el líquido de recubrimiento, ya que la inadecuada dispersión de pigmentos conduce a defectos en el producto final. El tamaño de partícula de los pigmentos afectará el color percibido y puede influir en la aspereza del recubrimiento.

Debido a que los colorantes son adicionados generalmente a la formulación del recubrimiento para su efecto visual, es importante comprender la conducta de los colorantes en la película, asegurando que la apariencia sea tan uniforme como sea posible y consistente de lote a lote.

Tal uniformidad se logra cuando el colorante es capaz de cubrir efectivamente la superficie del sustrato sin requerir el uso de cantidades excesivas de colorante (lo cual podría incrementar el riesgo de defectos físicos en el producto recubierto), o aplicando cantidades excesivas de recubrimiento (lo cual llevaría a una elevación en el costo del proceso).

Según los estudios realizados por Rowe (13), es evidente que los mejores resultados se obtienen empleando ciertos pigmentos tales como el dióxido de titanio y óxidos de hierro, o aquellos que absorben a longitudes de onda más altas de la luz visible (azul No.2). Lo anterior puede ser explicado por las teorías de la luz, las cuales predicen que el poder de ocultamiento se ve influido por:

- La luz reflejada en la interface polímero/pigmento, lo cual se ve afectado por las diferencias en los respectivos índices de refracción del polímero y el pigmento.(14)
- Cantidad y longitud de onda de la luz absorbida por el colorante.

Comprendiendo esos principios básicos pueden ayudar a optimizar una formulación particular de recubrimiento, especialmente con respecto a la concentración de colorante requerida y la cantidad de recubrimiento necesaria para desarrollar una apariencia uniforme.

EJEMPLOS DE COLORANTES EMPLEADOS EN EL RECUBRIMIENTO DE PELICULA

- Colorantes solubles en agua (amarillo No.5 y azul No.2)
- Lacas de aluminio
- Otras lacas (rojo No.6)
- Pigmentos inorgánicos (dióxido de titanio, óxido de hierro, sulfato de calcio, carbonato de calcio)
- Colorantes naturales (riboflavina, carmín)

d) SOLVENTE:

La adecuada elección del solvente merece atención especial ya que debe atender a diversos factores. El primer requisito es la capacidad para formular una solución con el polímero de elección. Banker (4) menciona que la solución polimérica óptima llevará a la elección del polímero, que produzca películas con mayor fuerza cohesiva y mejores propiedades mecánicas.

Un parámetro para la determinación de las interacciones entre el polímero y solvente que es útil en la selección del solvente más apropiado para un polímero adecuado es la solubilidad. Esta aproximación esta basada en el tratamiento teórico de la energía libre, como propusieron: Hildebrand y Scott y la expresión de su ecuación es:

$$\Delta H_m = [V_m (\Delta E_1 / V_1) - \{\Delta E_2 / V_2\}^{1/2}]^2 \phi_1 \phi_2$$

DONDE:

ΔH_m = Calor total de la mezcla

V_m = volumen total de la mezcla

ΔE = Energía de evaporización de los componentes 1 ó 2

ϕ = Fracción de volumen para los componentes 1 ó 2

$\Delta E/V$ = Parámetro de solubilidad

La expresión $\Delta E/V$ es generalmente denominada energía cohesiva (δ^2) donde δ es el parámetro de solubilidad y es equivalente a $(\Delta E/V)^{1/2}$ en la ecuación de arriba. Si $\delta_1 = \delta_2$, entonces $\Delta H_m = 0$. Por lo tanto en la ecuación de energía libre donde Δf es el cambio de energía libre, T es la temperatura absoluta y ΔS es la entropía de la mezcla:

$$\Delta F = \Delta H_m - T\Delta S$$

La energía libre es ahora dependiente de la entropía de la mezcla. Como hay un incremento en la entropía cuando el polímero se disuelve, el establecimiento de circunstancia descritas asegura que habrá miscibilidad entre el solvente y el polímero.

Entonces ésta aproximación puede ser usada para determinar el mejor solvente para un polímero a partir de un punto de vista termodinámico o para optimizar la mezcla de los componentes individuales que pueden o no ser buenos solventes termodinámicamente. Sin embargo debe tenerse en cuenta el aspecto cinético de la disolución del polímero y la volatilidad del solvente para una elección adecuada del mismo.

TABLA II. EJEMPLOS DE SOLVENTES EMPLEADOS EN EL RECUBRIMIENTO DE PELICULA	
CLASE	EJEMPLO
1. Agua	
2. Alcoholes	Metanol, etanol, isopropanol
3. Esteres	Etilacetato y Etil lactato
4. Cetonas	Acetona
5. Hidrocarburos clorados	Cloruro de metileno 1:1:1, Tricloroetano.

III.4.5 EVOLUCION DE LA TECNOLOGIA DE RECUBRIMIENTO.

El proceso de recubrir tabletas ha involucrado durante varios años la aplicación correcta del recubrimiento buscando siempre la automatización del proceso. El recubrimiento con azúcar ha sido una de las mejores opciones para este fin, sin embargo, con el desarrollo de polímeros solubles en agua, la combinación de presiones, y las ventajas en cuanto a la seguridad del operador, nos encontramos en lo que podríamos llamar la era del recubrimiento acuoso. Aunque algunos procesos de recubrimiento especiales todavía requieren el uso de solventes orgánicos, la tendencia en la industria farmacéutica es tratar de eliminar su uso en el proceso.

Actualmente son usadas tres modalidades del proceso para aplicar los materiales de recubrimiento a las tabletas y pellets, así como a otros substratos. Aunque en el recubrimiento por compresión algunas veces se emplea otra técnica de procesamiento, ésta es poco común en comparación con las técnicas de recubrimiento utilizadas. Cada una de las tres técnicas clásicas emplea equipos con funciones que no solamente son agitaciones mecánicas a las formas de dosificación (substrato); éstas técnicas crean un ambiente seco, en el cual el exceso de solvente (agua u otro) es

evaporado durante el ciclo de recubrimiento, lógicamente, cada una de las técnicas ofrece ciertas ventajas y desventajas.(2)

PAILAS CONVENCIONALES

Originalmente los diseños de las pailas utilizadas en la industria farmacéutica eran parecidos a los diseños que se utilizan en la industria confitera. El término convencional de paila de recubrimiento fué usado para describir las formas esféricas, hexagonal o en forma de pera. (fig.3)

La sencillez del diseño de la paila lo hace muy popular. El secado del producto recubierto es realizado por medio de un ducto de aire caliente que sale; un tubo adyacente permite sacar la humedad o el aire saturado de solvente de la paila.

Las desventajas de éste tipo de equipo son:

- * El rendimiento del secado en la superficie del lecho del material recubierto es a menudo muy bajo.
- * La eficiencia de la mezcla puede ser de mala calidad, y puede haber regiones muertas (regiones de bajo movimiento del producto)
- * Puede haber un balance impropio entre la entrada y salida de aire con solvente orgánico; el vapor del solvente se puede condensar en el área general de recubrimiento creando un peligro a la salud de los operarios y aumentando el riesgo de explosión.

Aunque la primera desventaja (eficiencia en el secado), no es un problema real en el recubrimiento de azúcar, ésta puede ser una restricción en el recubrimiento de película, particularmente en el proceso de recubrimiento acuoso. (donde el aire humedo de salida, necesita ser removido para ser eficientemente a la operación).

Las deficiencias de mezclado puede ser un gran problema, sin tener en cuenta el tipo de proceso que se realice. Aunque el mezclado puede mejorar por adición de baffles o deflectores que permiten que las tabletas giren dentro del bombo. (un aditamento preferido en el recubrimiento de película); para mejorar el mezclado realizado en el

recubrimiento con azúcar puede ser necesario que el operador introduzca su mano para mover las tabletas.

Las pailas convencionales fueron utilizadas en el recubrimiento de película, éste tipo de equipo inicialmente

formaba la parte básica del proceso. Aunque se carecía de una eficiencia en el secado, ésta se compensó con el uso de solventes orgánicos altamente volátiles. Desafortunadamente, el manejo del equipo de aire requería modificaciones para el proceso de recubrimiento acuoso.

Una modificación a éste equipo consiste concentrar la entrada y salida del aire por medio de ductos sujetos a la entrada del bombo, los cuales permanecan inmersos en el lecho del producto que va a ser recubierto, por lo que la abertura de la paila de recubrimiento es cerrada para que el interior de la paila quede aislada del medio ambiente evitando cambios de aire con el bombo.

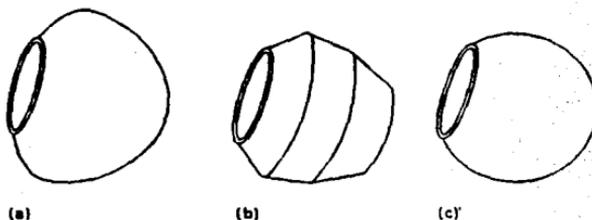


Fig. 3 Tipos de pailas: a) Paila en forma de pera, b) paila hexagonal y c) Paila circular.

MODIFICACIONES A LAS PAILAS CONVENCIONALES.

Una importante modificación a las pailas de recubrimiento convencionales es una paila angular que rota en un eje horizontal, con acceso en el interior de la paila a través

de ductos abiertos en el fondo y en la parte trasera de la paila. Con el tiempo se han realizado cambios en éste diseño de pailas, tales equipos son disponibles comercialmente un ejemplo es la paila de recubrimiento Pellegrini.(fig.4)

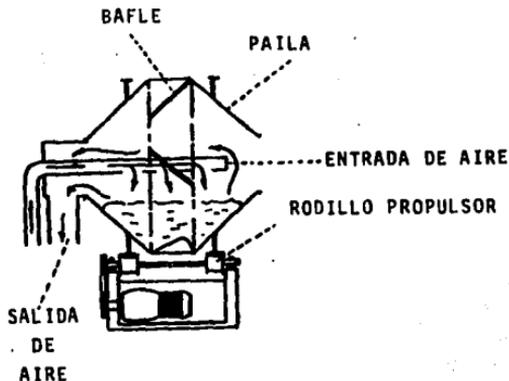


Fig.4 Paila Pellegrini para recubrimiento

El diseño de ésta paila provee de una eficiente mezcla, como ocurre con la ayuda de los deflectores. El aire seco es introducido a la Pellegrini a través de ductos por la parte trasera de la paila que son conectados a un tubo que pasa el aire directamente a la superficie de las tabletas. El aire saturado es conducido a través de un tubo que se encuentra en la parte trasera de la paila.

La paila estándar pellegrini ha sido la paila de elección para el recubrimiento con azúcar; el secado es aún algo convencional (ejemplo: restricción principalmente en la superficie del lecho del producto que es recubierto), de tal manera que éste equipo es limitado en la capacidad de secado con respecto al recubrimiento con película,

especialmente en el proceso de recubrimiento acuoso. Tales limitaciones pueden ser contrarrestadas, por la instalación del sistema inmerso Glatt.

La fabricación de la Paila Pellegrini ha sido modificada para tener un equipo que mejore la eficiencia de secado y cumpla con las GMP's. Estas modificaciones a la paila tipo Pellegrini se conocen como los sistemas de recubrimiento Pellegrini-GS y consisten de un diseño estándar de la paila Pellegrini que esta dentro de una cabina. Este equipo puede ser suministrado con cualquiera de los dos sistemas de manejo de aire (1) (2).

El primer sistema llamado PGL proporciona aire seco (vía un tubo) al otro lado del lecho de las tabletas y dentro del lecho de las tabletas, por lo cual la abertura está por la parte de atrás de la paila. Un segundo sistema de manejo de aire parecido es el sistema GS, el cual proporciona aire seco, vía un orificio adjunto en la parte de atrás de la paila, por lo que el aire saturado es ventilado vía dos perforaciones inmersas en el lecho de las tabletas. El sistema GS, el cual opera bajo una presión negativa, es considerado el sistema más eficiente de los dos sistemas de manejo de aire y éste es el preferido en el recubrimiento de película acuoso.

Muchos de los sistemas de recubrimiento de hoy, ofrecen partes que se pueden adicionar al equipo Pellegrini-GS, tales como dosificadores de líquido (bombas) y equipo de atomización, así como equipo de control.

Una modificación de la paila convencional ha sido una sustitución a la forma cilíndrica, ésta gira en forma horizontal y tiene alguna regiones perforadas. El diseño permite el flujo de aire a través de la paila. A partir de éste diseño básico se han diseñado otros modelos, por ejemplo en el Acela-Cota (Ingeniero Thomas) y Hi-Coater (Vector Corp.), (fig.5), en los que el flujo del aire es a través del lecho de las tabletas y sale a través de una ranura de la paila. En el Driacoater (Driam) el flujo del aire ocurre desde la entrada de la paila, a través del lecho de la tableta en la región central.

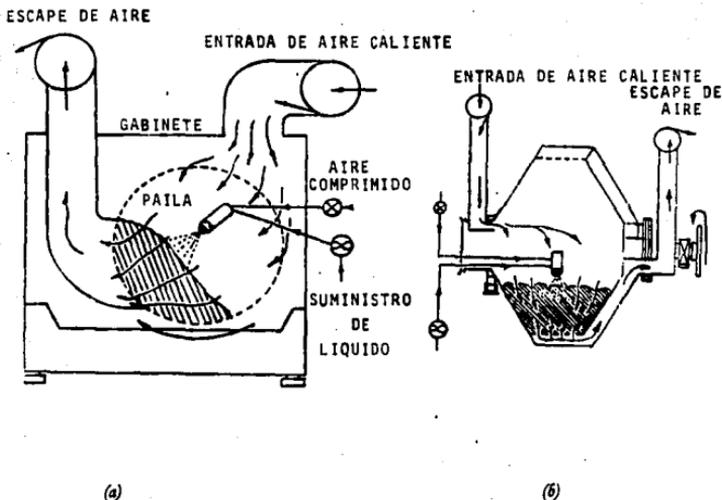


FIG. 5. (a) Diagrama esquemático de paila Accela-cota de 48 pulgadas (capacidad para 150Kg); (b) Diseño de paila Hi-Coater (1).

Una introducción reciente, es el Latt-Coater (Glatt Air Techniques) el cual contrarresta una corriente de flujo de aire para adaptarlo a un producto en particular.

El método tradicional de aplicar soluciones de recubrimiento a las tabletas ha dado lugar a que haya sistemas capaces de atomizar el material, con o sin la asistencia de aire. Más específicamente dos tipos generales están disponibles: 1) Los que pueden fijarse totalmente en una presión hidráulica para proceder a atomizarla cuando el material es forzado a través de una boquilla y ésta atomización es asistida por un motor de turbulencia que introduce aire. 2) El segundo tipo tiende a producir más fácilmente el control de la atomización y es por lo tanto mejor para operaciones de escalas menores, aunque ambos son capaces de dar un perfil adecuado para la operación de recubrimiento. Otra importancia de los parámetros incluye la distancia de

las boquillas en la superficie del lecho y si el atomizado es utilizado continua o intermitentemente.

Un desarrollo interesante en esta área ha sido la introducción de una forma especial de boquilla, la cual está sumergida en el lecho de las tabletas y a través de ella la solución de recubrimiento baja y puede ser esparcida en el lecho de las tabletas.

El proceso de recubrimiento de película puede discontinuar las pailas convencionales, a través de las variables que se operan tales como velocidad de rotación de la paila, eje de el ángulo de la paila, temperatura y control de humedad pueden ser más críticas. Las pailas nuevas con una salida de aire a través del lecho de las tabletas probablemente ofrecen una mejor alternativa, porque al medio ambiente de la paila puede ser controlado dentro de ciertos límites.(15)

PROCESO WURSTER

EQUIPO DE LECHO FLUIDO.

La tecnología del sistema del lecho fluido fué introducida en la industria farmacéutica en los años 30 aproximadamente, éste ofrecía un secado rápido tanto de polvos y gránulos. Subsecuentemente en los años de 1960, la adición de boquillas de atomización permitían un mejor secado acción.(2) (15).

El proceso de lecho fluido, ha sido aplicado a el recubrimiento de sólidos farmacéuticos. El equipo especial para éste propósito se basó originalmente en un diseño patentado en los años de 1950 por Wurster.(fig.6) Tal diseño comunmente llamado proceso Wurster y consiste de:

- Una cámara de recubrimiento
- Interior dividido: el diámetro del interior es aproximadamente 50% de la cámara de recubrimiento.
- Distribución de aire a través de una lámina o placa perforada en la porción central y en la periferia.

- **Boquillas de atomización localizadas en el centro del plato que distribuye el aire.**

Durante la operación normal el flujo de aire causa que el producto sea recubierto de manera acelerada en el interior de la cámara que inicialmente está dividida lo que delimita la zona de atomización. La desaceleración ocurre en la región expandida de la cámara, causando que el producto caiga en la parte de atrás dentro de la cámara de recubrimiento en la región confinada por el muro de la cámara. El producto se mueve rápidamente hacia abajo, en el fondo de la cámara donde es recubierto, y donde el ciclo se repite nuevamente.

Las limitaciones geométricas en el diseño normal de Wurster normalmente impiden que el diámetro de las partículas no exceda 9mm. Estas limitaciones aseguran que todo el producto pase a través de la zona de atomización y el recubrimiento sea uniforme.

En el apogeo del recubrimiento de película con solvente orgánico, el proceso Wurster fué muy popular para el recubrimiento de tabletas. Sin embargo las compañías usaban equipo no patentado, por lo que los derechos eran para The Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF), quien tiene todos los derechos reservados.

Comercialmente existen procesos de lecho fluido, inicialmente excluidos por la patente del diseño Wurster, los cuales son diseños para el recubrimiento de película de productos farmacéuticos. Tales equipos (hechos por Glatt, Aeromatic y Freund) no son tan populares como el diseño Wurster.

Los productos que son recubiertos en una cámara de Wurster se caracterizan por tener una distribución uniforme del recubrimiento. Así mismo el proceso muestra excelentes características de secado. Consecuentemente esto repercute en costo del proceso. Sin embargo las necesidades de recubrir ciertos polvos o gránulos hacen que el proceso Wurster sea altamente eficiente para éste propósito, ya que el mayor beneficio del proceso de lecho fluido es la capacidad de aplicar un recubrimiento uniforme con un mínimo de partículas aglomeradas.

Finalmente el deseo de utilizar procesos acuosos es sumamente importante, algunos equipos de lecho fluido han sido especialmente diseñados para permitir un recubrimiento con solvente orgánico, estos requieren de una rigurosa seguridad y protección al medio ambiente.

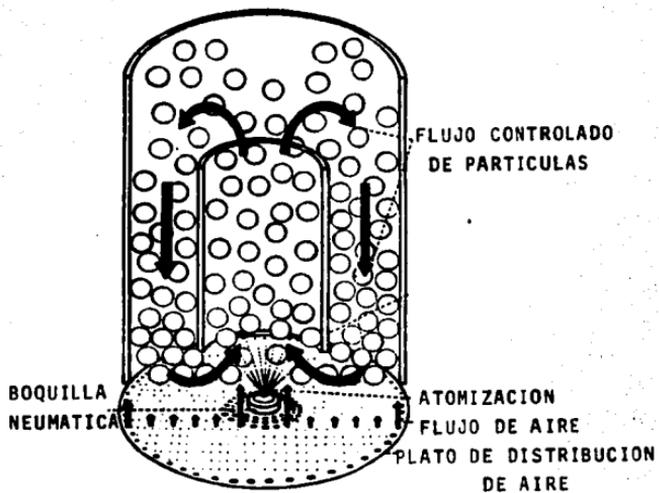


Fig. 6 *Disco Wurster.*

CONSIDERACIONES EN EL PROCESO DE LECHO FLUIDO:

El proceso de recubrimiento de lecho fluido requiere de una atención especial debido a que está asociado con la producción de productos de liberación controlada, donde la aplicación de recubrimiento es altamente funcional.

Existen diversas variables a nivel de formulaciones y de condiciones de proceso que necesitan ser optimizadas. Para facilitar ésta optimización del proceso es necesario adoptar un diseño experimental apropiado. Asumiendo un tipo particular de equipo de procesamiento han sido seleccionados algunos de estos factores de procesamiento:

- a) Tamaño del lote
- b) Volumen del aire que fluye
- c) Entrada de aire caliente
- d) Entrada de aire húmedo
- e) Localización de las boquillas
- f) Atomización del aire/presión
- g) Velocidad del spray
- h) Contenido de sólidos en el líquido recubridor.

PROPOSITOS Y APLICACIONES EN EL RECUBRIMIENTO DE LECHO-FLUIDO.

La mejor alternativa para el recubrimiento de película de lecho fluido ha sido el proceso Wurster. Ciertamente éste proceso ha sido el más adaptable universalmente en varias situaciones de recubrimiento, sin embargo, existe la necesidad de introducir modificaciones al diseño del equipo. Por ejemplo la gran demanda para recubrir sustratos diferentes a las tabletas requiere de los siguientes cambios:

- 1) Reemplazar el filtro ordinario de la cámara por una bolsa intercambiable.
- 2) Expandir la cámara para permitir la desaceleración de partículas y la entrada en el sistema de filtro.

Adicionalmente los recubrimientos funcionales son aplicados para una diversidad de propósitos, incluyendo enmascarar sabores, recubrimientos entéricos y liberación controlada en el recubrimiento.

Para lograr estos propósitos, los tres procesamientos básicos que se pueden seguir son:

a) Atomización por la parte superior: (similar al que se usa en el proceso de granulación en lecho-fluido)

b) Atomización por la parte inferior (ej. proceso Wurster)

c) Atomización tangencial: (o proceso rotor) el cual se ha utilizado desde que se desarrollo para preparar gránulos más redondos y donde la adición de partículas y movimiento es creado por un disco que gira similar al que se usa en la esferonización tradicional.

Los esquemas de estos tres procesos son mostrados en la figura (7). Cada uno de los procesos tiene ventajas y desventajas que dependen de:

a) Tamaño del lote del producto que va a ser recubierto.

b) Funcionalidad del recubrimiento final

c) Tipo de la formulación recubridora que va a ser aplicada (ej. soluciones , dispersiones de polímeros etc.)

d) Flexibilidad con respecto a la variedad de tipos de recubrimiento que necesitan ser aplicados en una parte del equipo.

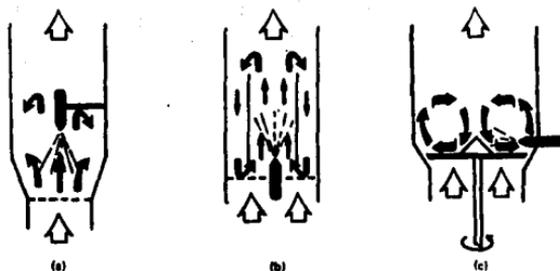


Fig. 7 Procesos básicos de atomización en el diseño Wurster.

La eficiencia de éste tipo de recubrimiento puede variar, dependiendo de tipo de formulaciones que se utilicen, sin embargo se ha descrito como la cantidad de una formulación de etilcelulosa de base orgánica que necesita ser aplicada para alcanzar el mismo resultado final si se tratase de una formulación de base acuosa; ésta eficiencia difiere cuando se compara con el método de spray y con el proceso Wurster. (27)

EQUIPO COMERCIAL:

El equipo de lecho fluido usado para recubrimiento de película, está basado en el diseño Wurster. En los últimos 15 años varias empresas de equipo de lecho fluido comercial han adaptado sus diseños para cumplir con las necesidades del recubrimiento de película. Lo anterior ha proporcionado diseños de equipos en un nuevo concepto, donde el objetivo básico es adaptar la gran variedad de procesos.

Esta adaptación puede facilitar el uso del proceso de lecho-fluido para secado, granulada, esferrización y recubrimiento. Aunque existen equipos similares, estos se pueden diferenciar por las siguientes características:

1) Sistemas con abrazaderas (ej. la máquina de abrazaderas debido a las secciones separables), que son típicas, de aire comprimido o hidráulicas.

2) Protección a explosión, donde algunas máquinas usan 2 barras de construcción, más las ventanas de ayuda, por lo que otras dependen de 10 barras de construcción.

3) Bolsa de filtro ensamblable.

4) Módulos de calentamiento donde son típicos: el vapor convencional o eléctrico los cuales permiten un control más preciso sobre la temperatura que está operando y durante los cambios rápidos de temperatura cuando son requeridos.

La tendencia proporciona un equipo estándar con una apropiada opción donde el diseño sea más fácilmente manejable.

APLICACIONES DEL EQUIPO

En muchas operaciones modernas del recubrimiento en paila, uno de los propósitos más importantes es el de proporcionar una medida de las aplicaciones mecánicas del líquido recubridor y evitar sus técnicas manuales.

Aunque estos requerimientos son similares (para la aplicación del líquido recubridor), entre el proceso de recubrimiento con azúcar y recubrimiento de película, existen diferencias, que influyen en la selección de un equipo apropiado.

El líquido recubridor de azúcar tiene un contenido de 70 % W/W de sólidos y consecuentemente es extremadamente viscoso, a diferencia del recubrimiento de película, en el que la solución recubridora raramente contiene más de 20% de materiales no volátiles (el cual cae en un rango de 5-15%).

La distribución uniforme del líquido recubridor es alcanzada por una acción de cascada (para el producto que va a ser recubierto) que tiene lugar con el movimiento de la paila y causa transferencia del líquido de una pieza a otra, la cual puede ocurrir antes del secado. Así, el equipo necesita ser muy sencillo en el diseño y permitir que la solución recubridora sea aplicada en la superficie del producto.

De manera contraria, el líquido recubridor necesita ser aplicado en un estado de atomización muy fino y distribuido uniformemente sobre la superficie del producto que va a ser recubierto.

PROCESOS DE AUTOMATIZACION EN EL RECUBRIMIENTO DE FORMAS DE DOSIFICACION.

En un principio, cuando se comenzaron a realizar los recubrimientos de tabletas, las operaciones tales como: adición del líquido recubridor, la determinación de distribución/tiempo, así como la aplicación de secado y salida de aire eran totalmente manuales. El tiempo de aplicación de aire caliente y de la solución recubridora, para obtener un recubrimiento uniforme, eran factores que estaban a juicio del operador.

Para alcanzar una mejor reproducibilidad en el proceso y simplificar la documentación del mismo, se han tenido ciertas limitaciones. Para automatizar un proceso es necesario quitar la dependencia de éste con el operador.

Los beneficios de contar con un proceso automatizado son:

- 1) Independencia del operador
- 2) Obtención de producto de mejor calidad
- 3) Disminución del tiempo de procesamiento.

Esto resulta crítico, sin embargo un proceso de automatizado debe tener un mecanismo de seguridad que suspenda el proceso cuando se presente alguna falla. La automatización de un proceso de recubrimiento involucra 2 actividades básicas:

- 1) Conocimiento y secuencia (más apropiado para recubrimiento de azúcar, donde una secuencia de eventos ocurre a intervalos de tiempo específicos).
- 2) Medir y controlar apropiadamente los parámetros de procesamiento.

La segunda de éstas actividades puede ser más fácil de llevar a cabo si se cuenta con una apropiada precisión en el aparato de medición, lo cual es difícil de alcanzar. Los mecanismos de adición pueden ser clasificados como:

- a) Electromecánicos
- b) Neumáticos
- c) Electrónicos.

No hay duda que los aparatos electrónicos son preferidos para llevar a cabo el proceso de recubrimiento, más sin embargo están sujetos a la velocidad de la paila y requieren ser calibrados constantemente para asegurar la precisión y la exactitud.

AUTOMATIZACION DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO DE PELICULA

En comparación con el recubrimiento con azúcar, el recubrimiento de película es simple, pero es más crítico para automatizar y es importante que las condiciones del proceso sean monitoreadas y controladas por un alto grado de exactitud.

Las variables independientes que necesitan ser monitoreadas y controladas en un proceso de recubrimiento de película son:

- a) Volumen de aire de entrada.
- b) Temperatura de aire de entrada.
- c) Humedad de aire de entrada.
- d) Velocidad de la paila
- e) Velocidad de la atomización (es decir la velocidad de cada pistola de atomización en un sistema de donde haya varias pistolas).
- f) Presión del aire de atomización.

En consecuencia es muy necesario controlar las variables dependientes, particularmente en el proceso acuoso donde el margen de error puede ser mucho menor que en otro tipo de recubrimiento. Algunas de las variables dependientes son:

- a) Temperatura del lecho de tabletas
- b) Temperatura del aire de salida
- c) Humedad del aire de salida
- d) Humedad del lecho de tabletas

Ya que estas variables no pueden ser controladas, es necesario controlar la interacción entre las variables independientes que influyen en particular sobre las variables dependientes. Por ejemplo la temperatura del aire de salida puede mantenerse bajo control por un apropiado mantenimiento y balance entre:

- a) Volúmen de entrada del aire
- b) Temperatura de entrada de aire
- c) Velocidad de atomización.

En el recubrimiento de película, la importancia de tomar en cuenta el contenido de humedad del aire seco de entrada no puede ser ignorada. Una solución para este problema es el uso de un dehumificador en el proceso; sin embargo esto sólo es aplicable para pequeños volúmenes de aire (ej. en un recubrimiento de película con un equipo de Accela-Cota de 48", los 90 minutos del proceso requieren de aproximadamente 5000 m³ de aire condicionado).

Una alternativa es por variación de humedad en el aire de entrada y un ajuste en:

- a) Volumen de aire
- b) Temperatura del aire de entrada
- c) Velocidad de las pistolas de atomización.

III.4.6. EVALUACIONES PARA FORMAS FARMACEUTICAS RECUBRIERTAS

Los aspectos más importantes de las tabletas cubiertas que deben tenerse en cuenta desde el punto de vista del control de calidad son la presentación y disponibilidad del fármaco. Desde el punto de vista de la presentación, las tabletas cubiertas deben concordar siempre que sea aplicable con algún patrón de color, por que de lo contrario el farmacéutico y el consumidor podrán suponer que han ocurrido diferencias respecto de lotes anteriores, de modo que el producto es distinto o de calidad inferior. Además, a causa de los malos tratos físicos que las tabletas no cubiertas y cubiertas reciben durante el proceso de cobertura, es fundamental verificar si hay defectos como bordes astillados, picaduras, etc., y cerciorarse de que éstas anomalías no exceden ciertos límites determinados de antemano. (1) (2)

Muchas veces, para identificar los productos, las tabletas recubiertas pueden estar impresas o tener un monograma. Hay que verificar la claridad y la calidad de tales marcas identificatorias. Si un lote de tabletas cubiertas no satisface tales normas preestablecidas, puede ser que se requiera una inspección del 100% o volver a trabajar todo el lote.

La reproducibilidad de la disponibilidad del fármaco de un lote a otro reviste una importancia primordial; por consiguiente para cada lote de producto se debe hacer una prueba significativa como la prueba de disolución. Según las características del centro de la tableta que se ha de recubrir, las cubiertas pueden modificar el perfil de liberación del fármaco aunque no haya sido ésta la intención. Como éste comportamiento puede variar con cada lote sometido a cobertura (depende, por ejemplo, de diferencia en condiciones de procesado o variaciones en las materias primas empleadas), es fundamental vigilar éste parámetro, en particular en productos que son típicamente fronterizos.

PRUEBAS DE ESTABILIDAD PARA PRODUCTOS RECUBIERTOS.

El programa de pruebas de estabilidad para productos farmacéuticos varía de acuerdo a la forma posológica y su composición. Muchos programas se basan en estudios que han revelado las condiciones a que puede estar sometido un producto antes de su uso final. Tales condiciones suelen designarse como normales y comprenden intervalos de temperatura, humedad, luz y manipulación.

Para cada producto se establecen límites de aceptación en cuanto al color, aspecto, disponibilidad del fármaco para su absorción y contenido de principio activo. El tiempo durante el cual el producto conserva las propiedades especificadas al ensayarlo en condiciones normales puede definirse como vida de almacenamiento. El recipiente del producto puede diseñarse para mejorar la vida de almacenamiento. Por ejemplo, si el color de la cubierta es sensible a la luz, se puede embasar el producto en un frasco color ámbar, en "blister Pack" con las ampollas en PVC de color (verde por ejemplo). Cuando la cubierta es frías se puede introducir un material amortiguador como algodón en el tope y en el fondo del recipiente.

La estabilidad del producto también se puede ensayar en condiciones exageradas respecto de lo normal. Esto se suele hacer con la finalidad de acelerar las alteraciones de manera que se pueda hacer más pronto una extrapolación en lo concerniente a la vida de almacenamiento. Aunque son útiles las condiciones de almacenamiento muy exageradas pueden aportar datos engañosos para las formas farmacéuticas sólidas. Todo cambio en la liberación del activo a partir de la forma farmacéutica se mide in-vitro, pero también se debe hacer una medición in-vivo para confirmar que la disponibilidad del fármaco se mantiene dentro de los límites especificados durante su vida de almacenamiento declarada. Esta confirmación se puede obtener ensayando el producto primero para la disponibilidad in-vivo y después repitiéndola de vez en cuando durante su almacenamiento en condiciones normales mientras dure su vida de almacenamiento estimativa (o más).

Por lo general se hacen pruebas de estabilidad de un producto en el momento en que se le desarrolla, durante la fase piloto y con lotes representativos del producto comercial. Las pruebas de estabilidad deben continuarse para el producto comercial todo el tiempo que permanezcan en el mercado porque los cambios sutiles en el proceso de elaboración y/o en las materias primas pueden influir sobre la vida de almacenamiento del producto.

EVALUACION DE DUREZA

La dureza de un material es su capacidad de resistir la penetración por otro. En los comprimidos se puede considerar la dureza como la resistencia a la ruptura, según sea su valor podrían o no resistir las manipulaciones de envasado, transporte, etc. La dureza tiene cierta relación con la presión de compactación y con los excipientes de tipo aglutinante, e importa no sólo en el manejo, sino también en el empleo del comprimido, en especial si éste ha de ser fraccionado.

La dureza se puede medir por varios procedimientos; un dispositivo (diamante, carburo, zafiro, cuarzo, acero endurecido) se presiona sobre la superficie de la pieza en ensayo. Según los modelos, ello se hace bajo una carga fija o bien una carga variable hasta que el dispositivo penetre a una profundidad determinada. En ambos casos, lo que se mide es la mella hecha sobre la superficie del objeto, en el caso de una tableta, se mide por la ruptura de ésta.

Los equipos son los convencionales de la metalurgia: Brinell, Rockwell, Knoop y Vickers. Así, en el primero, una esfera de carborundo o de acero endurecido, de 10 mm de diámetro es forzada en la tableta a la presión constante de una prensa hidráulica manual (1). El espécimen no debe romperse. El diámetro de la muesca o impresión dejada en el compacto se mide con una aproximación de 0.05 mm al microscopio. La profundidad de tal muesca no debe ser mayor de la décima parte de la altura de la tableta. Los resultados se expresan en número de dureza Brinell (BHN), en función de la presión aplicada P, del diámetro de la esfera inyectora D (en mm) y de la muesca = d;

$$\text{BHN (Kg/cm}^2\text{)} = \frac{P}{[(3.14D/2) (D^2 - d^2)]^{0.5}}$$

RESISTENCIA A LA ABRASIÓN.

La capacidad que tengan las tabletas de resistir las fuerzas tangenciales con escasa pérdida de sustancia, es una cualidad que debe medirse. Durante la producción, en el envasado, transporte y consumo, constantemente chocan entre sí, ruedan, saltan, etc., contra superficies más o menos duras. ¿Cómo afecta ello la integridad de la tableta?. De varias maneras: pueden despostillarse las tabletas, pueden partirse en dos o en varios fragmentos, pueden laminarse, es decir fraccionarse en forma diametral. Todo ello arruina la forma posológica. Fué Spengler quien inció el estudio sistemático del uso de las tabletas por destrucción mecánica, abrasión por rodado, agitación, golpes, flexión, presión entre superficies. Smith planteó los primeros ensayos; agitaba las muestras en un recipiente, midiendo por pesada, la pérdida de sustancia. Burlinson y Pickering usaron un método semejante y propusieron el término "valor de friabilidad" como la medida de la resistencia de las tabletas a la abrasión.

En ésta evaluación se utilizan dos tipos de aparatos. Uno de ellos es el Erweka TAP, el otro es el "Friabilador" Roche. Son cilindros de acrílico (tipo jaula de ardilla) giratorios su velocidad es regulable. El Roche tiene dentro un travesaño radial curvo. El TAP posee doce costillas tangenciales.

La pérdida de sustancia se expresa en porcentaje, considerándose satisfactorio el ensayo de abrasión si es igual o inferior al 0.7% la pérdida experimentada. Si ocurre decapado se inhabilita el ensayo y las tabletas son declaradas insatisfactorias en la comprobación de su friabilidad.

Los datos de friabilidad no guardan relación con los de resistencia a la ruptura, y deben tenerse en cuenta a los efectos de la reposición o envasado con maquinaria automática. En el recipiente final se adoptarán las medidas adecuadas toda vez que la friabilidad esté en los valores límites, es decir se inmovilizarán las tabletas en forma segura por medio de torunda de algodón, rulo plástico, espuma plástica etc.

PRUEBA DE DESINTEGRACIÓN

Esta prueba se verifica utilizando un mínimo de seis tabletas, cuyo diámetro sea inferior a 15 mm. El tiempo de desintegración no implica la solubilización completa de las tabletas o aún de sus principios activos, sino que se define como el tiempo necesario para que las tabletas se desintegren y quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de masa suave, sin núcleo palpablemente duro.

El método que se lleva a cabo es el siguiente:

- 1.- Se requiere un dispositivo canastilla, un vaso de precipitado de 1000 ml de capacidad.
- 2.- Un depósito rectangular con doble fondo para agua, la que se calienta eléctricamente a $37 \pm 2^\circ \text{C}$ y cuya temperatura se regula por medio de un termostato.
- 3.- Un motor eléctrico provisto de un regulador de velocidad apropiado y de otros mecanismos que se utilizan para hacer subir y bajar la canastilla dentro del líquido de inmersión contenido en el vaso a lo largo de una distancia entre 5.3 y 5.7 cm, a una frecuencia constante entre 29 y 32 ciclos por minuto. El volumen del líquido de inmersión contenido en el vaso debe ser tal que cuando la canastilla ascienda, la malla colocada en su parte superior quede por lo menos 2.5 cm bajo la superficie del líquido y cuando descienda la malla colocada en la parte inferior quede por lo menos a 2.5 cm de distancia del fondo del recipiente.

III.4.7. PRINCIPALES PROBLEMAS EN EL PROCESO DE RECUBRIMIENTO

El recubrimiento de película como el de azúcar, es un proceso que sujeta al producto por recubrir a un estrés significativo.

La fricción inevitable demanda que tanto el producto a recubrir como el recubrimiento sean formulados con propiedades mecánicas adecuadas si se desea evitar problemas asociados con fragmentación de los núcleos y erosión del núcleo y el recubrimiento.(18)

El reemplazo de solventes orgánicos por agua ha aumentado la complejidad del proceso. El agua tiene un calor latente de vaporización significativamente más alto que los solventes orgánicos usados y, entonces la mayor atención debe concentrarse en el monitoreo de las condiciones de secado en el proceso acuoso.

La interacción entre el recubrimiento de película y el sustrato es extremadamente compleja. Las características del núcleo tales como porosidad, rugosidad de la superficie y energía superficial pueden impedir o aumentar el mojado por la solución recubridora. La viscosidad y tensión superficial del recubrimiento son factores que influyen también en el proceso de mojado inicial del sustrato. Por ésta razón las formulaciones de recubrimiento acuoso experimentan mayores problemas de mojado y adhesión que los basados en solventes orgánicos. La interacción entre el recubrimiento y el sustrato son probablemente influidos también por el "estrés" que se forma dentro del recubrimiento. Tal tensión está relacionada con:

- Fenómeno de contracción o encogimiento que se desarrolla con el secado del recubrimiento
- Expansión/Contracción del recubrimiento y sustrato cuando están sujetos a ciclos de calentamiento y enfriamiento en el proceso.
- Otros factores de expansión del núcleo tales como hinchamiento.

Eso factores pueden afectar la integridad de la película y su adhesión al sustrato por lo que los problemas pueden aparecer durante el desarrollo del proceso o cuando ha sido terminado. Consecuentemente es importante poner apropiada atención a la formulación del material del núcleo, selección de los materiales de recubrimiento y diseño del proceso de recubrimiento.

Algunos de los defectos que pueden presentar las tabletas recubiertas son presentados en el anexo I.

CAPITULO IV

PROPIEDADES DEL ALCOHOL POLIVINILICO

IV.1 PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS

El alcohol polivinílico se encuentra en forma de polvo o de gránulos blancos. Se dispone de una gran serie de grados que difieren en el contenido de acetato y en el peso molecular.

El alcohol polivinílico (polvo o gránulos blancos) tiene color estable hasta 140°C. Por prolongado calentamiento entre 160-170°C, ocurre formación de éter; por encima de 200°C se ablanda y a temperatura aún más alta se descompone por carbonización. Bajo altas presiones entre 200°C y 250°C, se obtiene una resina moldeable de solubilidad ligeramente modificada. Su calor de combustión es de 5902 cal/g. La velocidad de quemado de la película de alcohol polivinílico es lenta.

El alcohol polivinílico en agua caliente forma un coloide reversible que es insoluble en agua fría y que se puede purificar por diálisis. En el agua a 20°C, el alcohol polivinílico hasta un contenido de acetato del 10% se hincha, el que tiene un contenido de acetato de 10 - 38% es soluble, y el de 38 - 75% de acetato forma un gel fino móvil; con más alto porcentaje de acetato es insoluble. En agua a 100°C, el alcohol polivinílico de 0 - 38% de acetato es soluble, el de 38 - 75% de acetato forma una papilla gelificada, y con mayor cantidad de acetato es insoluble; la adición de 40% de alcohol etílico amplía el intervalo de solubilidad a las resinas de 75% de acetato. En una mezcla de acetona y agua en relación de 35:65 a 25°C, los alcoholes polivinílicos hasta 70% de acetato son solubles y cuando se invierte la relación del disolvente a la misma temperatura, son solubles las resinas de 35-99% de acetato.

El alcohol polivinílico con un contenido de acetato superior a 45% es soluble en ácido cresílico y por encima de 80% se disuelve en anhídrido sulfuroso líquido. Los alcoholes polivinílicos de bajo contenido de acetato son más o menos solubles según el grado de polimerización, en disolventes calientes como ácido acético, glicerol, glicol, tioglicol, acetamida, urea, compuestos aminohidroxi y fenol, al enfriarse éstas soluciones se gelifican, sin embargo, si el fenol contiene agua la solución permanece líquida al enfriarse.

Los alcoholes polivinílicos de bajo contenido de acetato son insolubles en gasolina y casi no se afectan por éste disolvente a la temperatura ordinaria, ni tampoco por queroseno, benceno, xileno, cloruro de metileno, tricloro etileno, tetracloruro de

carbón, monoclorobenceno, metanol (anhídrido), alcohol etílico (anhídrido), etilenglicol, acetona, furfural, acetato de metilo, acetoacetato de etilo, dioxano, quinolina, piridina, nitrobenzeno, éter y anilina.

La presión osmótica de una solución de 1.2g de alcohol polivinílico/100ml agua (bajo contenido de acetato, bajo peso molecular) es de 0.008 atm. Las viscosidades en poises de alcohol polivinílico de diversos contenidos de acetato en soluciones al 4, 8 y 12 % en agua a 20°C se dan en la tabla No. 3.

TABLA III. VISCOSIDAD Y CONTENIDO DE ACETATO DEL PVA DE ACUERDO A SU PESO MOLECULAR				
P.M. del acetato PV original	Contenido de acetato	Viscosidades, poises		
		% sol. 4%	% sol. 8%	% sol.12%
10 000	20	0.0185	0.026	0.045
15 000	20	0.024	0.054	0.125
33 000	5	0.048	0.18	0.65
33 000	20	0.045	0.16	0.52
135 000	5	0.26	5.5	28
135 000	30	0.30	---	---
400 000	1	0.50	16	40
400 000	40	0.70	---	---

La conductividad térmica de alcohol polivinílico en cal/(seg)(cm²)(C/cm) es 5×10^{-4} para las resinas tratadas por extrusión y 18×10^{-4} para la resina moldeada.

La permeabilidad de las películas de alcohol polivinílico en litros/m² durante un período de 24 horas por cada 0.01 cm de grosor es: para el hidrógeno: 1.41, para el oxígeno: 0.51, y para el acetileno: 2.34.

El espectro de absorción infrarrojo fué determinado por Blout y Karplus. la luz transmitida por la película de alcohol polivinílico a diversas longitudes de ondas se da a continuación:

Longitud de onda.....	2536	3130	3650
Transmitancia, %	77.5	72.9	81.2

IV.2 SINTESIS DEL ALCOHOL POLIVINILICO

Con la determinación alcohol polivinílico se comprenden todas las resinas preparadas por hidrólisis del acetato de polivinilo. Las propiedades varían según el peso molecular del acetato de polivinilo original y del grado de hidrólisis. La estructura del alcohol polivinílico obtenido por hidrólisis completa se puede representar por $-CH_2-CHOH(CH_2-CHOH)_n-$, en donde n guarda relación con el peso molecular de la resina original. Por hidrólisis parcial se distribuyen a lo largo de la cadena en lugar de OH, cantidades proporcionales de grupos residuales CH_3-COO- y la cantidad de estos grupos de acetato expresada como porcentajes es el contenido de acetato; así, en un alcohol polivinílico del 70% de acetato, 30% de los grupos de acetatos del acetato polivinílico original se hidrolizaron a grupos hidroxilos y el 70% quedó como grupos de acetato. En el alcohol polivinílico comercial, la expresión "bajo contenido de acetato" abarca un intervalo hasta del 15% de acetatos, "contenido medio de acetato" un intervalo hasta 15% a 45% de acetato y "alto contenido de acetatos" por encima de 45%.

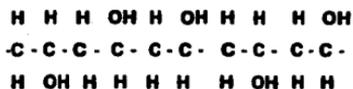
En general, la síntesis del alcohol polivinílico puede realizarse a partir de compuestos de dos tipos: los éteres y esterés. La tabla No. 4 muestra los monómeros empleados en la obtención de alcohol polivinílico de diferentes taccicidad:

incremento de la estructura sindiotáctica no conduce forzadamente a un aumento de la cristalinidad. La determinación del punto de fusión del PVA es generalmente complicada por la inestabilidad térmica de éste compuesto debido a las impurezas residuales. La temperatura de fusión de sitúa entre 210 y 270° C, valor que puede variar según la estructura del compuesto: la forma sindiotáctica presenta una temperatura de fusión de 230 a 287° C, la forma atáctica de 228 a 240°C y la isotáctica de 212 a 235° C. Esto se explica por el hecho de que la estructura isotáctica presenta uniones hidrógeno intramoleculares y por consecuencia la temperatura de fusión es más elevada. Sin embargo estas diferencias de temperatura elevadas no pueden ser atribuidas por completo a la estereoregularidad de las unidades del alcohol polivinílico. Como se ha hecho mención previamente, la presencia de grupos glicol 1,2 disminuye el punto de fusión del alcohol polivinílico y el efecto de estos grupos sobre la cristalinidad ha sido citado anteriormente.

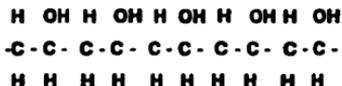
Al igual que el punto de fusión y la cristalinidad, la solubilidad del alcohol polivinílico también puede ser modificada por la estructura del polímero. Murajashi y col. (32) demostraron que la variación de la solubilidad depende de la taccidad del alcohol polivinílico: Un polímero fuertemente sindiotáctico es soluble en agua a partir de 165° C. Un compuesto isotáctico es soluble en agua fría y el alcohol polivinílico atáctico enteramente hidrolizado se solubiliza a una temperatura de 80 a 90°C.

Sin embargo la solubilidad del polímero depende de otros parámetros tales como el grado de hidrólisis, el grado de polimerización o cristalinidad. En efecto, los dominios cristalinos de éste polímero actúan como puentes de reticulación y no permiten la penetración del agua dentro de estas regiones. La capacidad para captar agua a temperatura ambiente es por consecuencia función de la fracción amorfa. Una temperatura de 80°C parece ser necesaria para destruir los dominios cristalinos.

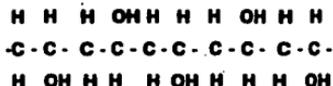
El alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado presenta un comportamiento diferente al anterior. Su solubilidad tiene lugar 40° C pero disminuye más por debajo de la temperatura ambiente. Este fenómeno se debe a un débil grado de cristalinidad y a un debilitamiento en las uniones de los hidrógenos intramoleculares. Los métodos de preparación tienen, como podemos ver una gran importancia sobre las propiedades de los productos finales, propiedades que van a determinar el campo de acción de los materiales. (32)



ATACTICA



ISOTACTICA



SINDIOTACTICA

Fig. 9 Conformación de las cadenas del alcohol polivinílico

IV.3 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

CLASIFICACION. Lubricante ocular, sustituto de la lágrima, humectante.

NOMBRE QUÍMICO: Homopolímero etendico.

Es un polímero hidrosoluble, útil en diversos trastornos oculares que cursen con deficiente flujo lagrimal. Contiene diferentes residuos de grupos acetatos, lo cual explica su viscosidad. Esta característica fisicoquímica da lugar a la formación de una capa protectora precorneal, posiblemente por arrastrar y extender el agua sobre la superficie ocular mediante el parpadeo. Estas propiedades del alcohol polivinílico también pueden justificar que este agente sea incorporado a preparaciones oftálmicas para prolongar el tiempo de contacto de la superficie ocular con diversos medicamentos. (27)

INDICACIONES: el alcohol polivinílico en solución es útil para prevenir el daño corneal en pacientes con queratoconjuntivitis seca (trastorno que usualmente forma parte del síndrome de Sjögren, el que incluye además artritis y resequedad de la mucosa oral, observada más frecuente en la mujer menopáusica). También es útil en casos de queratitis neuroparalítica (consecutiva a afección del V par craneal) y en otras afecciones oculares en las que el flujo de las lágrimas está disminuido. Además, incluido en preparaciones oftálmicas con otros agentes de acción local, prolonga el contacto de dichos medicamentos con la superficie ocular. Así mismo, se ha utilizado para proteger la córnea durante procedimientos de exploración del ángulo de la cámara anterior del ojo y para mantener convenientemente húmedos los lentes de contacto.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES: No deben emplearse preparaciones demasiado viscosas. La solución debe ser estéril.

REACCIONES ADVERSAS: algunos estudios sugieren que la instalación de alcohol polivinílico sobre el epitelio corneal lesionado, retarda ligeramente su regeneración. Si la solución es demasiado viscosa puede acumularse por debajo del párpado y ocasionar una sensación molesta.

DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACIÓN: La instalación ocular debe hacerse tan frecuentemente como sea necesario y a juicio del médico.

PRESENTACIONES:

LIQUIFILM GOTAS (Allergan) Solución de Alcohol Polivinílico al 1.4%.

CONYUNTIN (Allegran) Frasco gotero con 10 ml de solución conteniendo neomicina al 0.35%, polimixina B 50, 000 U y alcohol polivinílico al 1.4%; además cantidades no determinadas de timerosal, propilenglicol, acetato de sodio y agua destilada.

SOLUCION HUMECTANTE PARA LENTES DE CONTACTO (Sophia) Frasco con 100 ml, contiene alcohol polivinílico al 1.4% y cloruro de benzalconio al 0.01%.

IV.4 USOS DEL ALCOHOL POLIVINILICO

Las resinas de alcohol polivinílico se usan como adhesivos, película resistente a los disolventes y formación de objetos por moldeo o extrusión. Son adelantos recientes las fibras de alcohol polivinílico que han sido desarrolladas en Japón y las películas polarizadas de la Polaroid Corp., para tomar películas que reproducen las tres dimensiones.

El alcohol polivinílico (PVA) y sus copolímeros han encontrado aplicaciones en la preparación de medicamentos de liberación controlada, (28). A pesar de su alto contenido de agua los hidrogeles de PVA son útiles tanto en la liberación de principios activos hidrofóbicos como hidrofílicos. Los sistemas de bases de PVA también han sido investigados para la liberación de macromoléculas tales como los polipéptidos (29). También se han preparado matrices a base de PVA. El PVA ha sido usado en combinación con otros excipientes y fármacos para preparar matrices hinchables. Se ha investigado el empleo de matrices de PVA para la liberación controlada de teofilina (16). Recientemente se han reportado acerca de la preparación y propiedades de microsferas de PVA cargadas con Sulfato de Bario y metilotalamato como marcadores en la embolización endovascular.(32)

El PVA ha sido utilizado como prótesis intracardiaca, como tejido de remplazamiento para los huesos o como implante subcutáneo en cirugía reconstructiva. Sin embargo la implantación profunda de éste polímero provocó problemas que condujeron a su abandono en estos terrenos.

La FDA así como la comisión de plásticos de las autoridades sanitarias de Alemania (Federal), presentaron ciertos tipos de PVA como coadyuvantes alimentarios, pero en normas precisas de utilización. Estas aplicaciones comprenden los adhesivos y recubrimiento de papel en contacto con los alimentos.

Desde el punto de vista farmacéutico ninguna forma de liberación controlada que sea administrada por la vía oral contiene PVA, ni ha sido comercializado. Sin embargo éste excipiente puede ser utilizado para la preparación de formas destinadas a las vías oftálmica (30), vía vaginal, rectal (31) y transdérmica.

La influencia del peso molecular del soluto liberado a través de discos de PVA fué estudiada tomando KCl fenilpropalamina y albúmina sérica como fármacos modelos.

Se observó que un aumento en el peso molecular disminuye la liberación y que los perfiles de liberación son de tipo Fickiano. La adición de un polímero soluble en agua (polivinilpirrolidona) aumenta la liberación debido a que es removido a partir de los discos de PVA por disolución con el soluto (Korsmeyer et al. 1983).

Así mismo, han sido preparadas minimatrices de PVA y diprofilina por compresión. Su superficie fué reticulada remojándola en una solución de ácido fórmico y la subsecuente exposición al secado con luz ultravioleta o con calor. Los estudios in vitro mostrarán que es posible obtener liberación de orden cero optimizando las condiciones de reticulado.(33)

Por otro lado el diclofenac sódico y la diprofilina con solubilidades de 3 y 30 % respectivamente fueron mezclados con mowiol 40-88 (un PVA soluble) un manitol en diferentes grados, granulados con polivinilpirrolidona y comprimidos en diferentes diámetros. Las tabletas fueron cubiertas excepto una, con acetato propionato de celulosa. Los estudios in vitro indicaron que existe una relación lineal entre la liberación del principio activo y el área de la base de las tabletas. In vivo se encontraron diferencias significativas cuando las tabletas con diferentes áreas de difusión fueron administradas a humanos (34).

En 1987 se incorporó indometacina en niveles de 1, 2 y 4% en PVA fundido y se prepararon discos de 10 cm usando moldes. Los perfiles de liberación siguieron la clásica relación de la raíz cuadrada del tiempo. Un aumento en el contenido de fármaco incrementa la cantidad liberada de 12 a 25 mg por día. Tomando como fármaco modelo el carbonato de litio se reportó en 1983 que un aumento en la concentración del fármaco o de la porosidad del PVA moldeado podría incrementar la liberación. Sin embargo cuando un fármaco poco soluble como la aspirina es incorporado a las matrices de PVA, un aumento en el contenido de fármaco disminuye la liberación debido al mojado insuficiente y al hinchamiento lento de la matriz. El hinchamiento y por lo tanto la liberación pueden ser controladas por estearato de magnesio o almidón (32).

La cinética de liberación del ácido nalidíxico a partir de matrices preparadas con diferentes grados de PVA/veegum a dos niveles de compresión fué estudiada en cuatro diferentes medios de disolución. La porosidad de la matriz no afecta significativamente la liberación en ningún medio. Wang 1986 (32) estudió la liberación

del azul de metileno a partir de discos preparados por compresión directa y conteniendo anhídrido maléico y PVA o policaprolactona (PCL). Cambiando la proporción de PVA y PCL, el colorante podría ser liberado a una razón de orden cero. El aumento en la temperatura y la concentración del anhídrido incrementa la tasa de liberación. Wang observó que el PVA también difunde a través de la matriz junto con el colorante. Se ha encontrado que mezclas de poly (estireno-anhídrido comeleico) y PVA sostienen la liberación de algunos fármacos. Esta capacidad del hidrogel depende del porcentaje del fármaco presente en la tableta.

IV.5 TOXICIDAD:

Ensayos del metabolismo en ratones no indicaron efectos de toxicidad. Aunque algunos investigadores reportaron que no se presentan daños por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, no sirve como sustituto de la sangre porque puede causar disminución de eritrocitos, aumentar la velocidad de sedimentación y provocar finalmente coagulación cuando se usa en grandes cantidades. No se han observado efectos nocivos en el hombre cuando se usan en cirugía o como vehículo de medicamentos pero queda en el organismo como sustancia extraña y no conviene inhalar el polvo (27).

CAPITULO V

PARTE EXPERIMENTAL

V.1 MATERIAL Y EQUIPO.

- Vasos de precipitado de 100 ml
- Vasos de precipitado de 150 ml
- Vasos de precipitado de 250 ml
- Vasos metálicos de 500 ml
- Vasos metálicos de 1 litro
- Probeta de 500 ml
- Parrilla
- Pipeta graduada de 5 ml
- Espátula
- Agitador mecánico
- Cajas de petri de vidrio

EQUIPO:

- Bombo Convencional escala piloto (Marca Erweka)
- Desintegrador (Kinet)
- Duroméetro (Erweka-Apparatebau Tipo: TB24 Nr: 403385)
- Friabilador (Erweka- Apparatebau- G. m. b. H. - Tipo TA3R Made in Western Germany).
- Balanza Analítica (Sauter 123 Tipo: Feinwaage)
- Microscopio Electrónico de Barrido, JEOL(JSM-25SII)

V.2 MATERIAS PRIMAS:

- Alcohol Polvinílico: 72 000, grado síntesis. Merck México
- Eudragit NE-30D (Dispersión acuosa al 30% de sólidos)
- Aquacoat[®] (Dispersión acuosa de etilcelulosa al 30%) (FMC Corporation).
- Hidroxipropil metilcelulosa. (grado farmacéutico 6cps)
- Cotelene-PG (Dispersión al 45% de sólidos) H.KOHNSTAMM and Co. INC.
- Agua destilada

- Comprimidos placebo de 200 mg. de masa.

Descripción: Tableta plana, biselada de color blanco.

Esesor: 3.6 mm

Diámetro: 8.0 mm

FORMULACION DE LOS COMPRIMIDOS PLACEBO

COMPONENTES DE LA FORMULACION	CANTIDAD TEORICA POR UNIDAD (mg)
LACTOSA DCL-11	102.790
AVICEL pH-102	75.240
AEROSIL U-200	0.570
POLIPLASDONE XL	1.900
Ac-Di-Sol.	3.800
ESTEREARATO DE MAGNESIO	3.800
TALCO	1.900
	<hr/>
TOTAL	190.000 mg

V.3 DESARROLLO EXPERIMENTAL

PREPARACION DE SOLUCIONES:

- Solución A: Alcohol polivinílico al 2%

	% P/P	% de Sólidos
PVA.....	2.....	2%
Agua c.b.p.....	100 ml.....	0%

2 %

- Solución B: PVA/AQUACOAT

	% P/P	% de Sólidos
PVA	2.....	2
Aquacoat	2.....	0.6
Agua c.b.p.....	100 ml.....	0

2.6 %

- Solución C: PVA/EUDRAGIT NE-30D

	%P/P	% de Sólidos
PVA.....	2.....	2
Eudragit NE-30D.....	2.....	0.6
Agua c.b.p.....	100ml.....	0

2.6 %

- Solución D: PVA/HPMC

	%P/P	% de Sólidos
PVA.....	2.....	2
HPMC.....	2.....	2
Agua c.b.p.....	100ml.....	0

4 %

- Solución E: PVA/Cotolene

	% P/P	% solidos
PVA.....	2	2
Cotolene.....	2	0.9
Agua c.b.p.....	100ml.	0
		<hr/>
		2.9%

EVALUAR EN UNA SOLUCION DE ALCOHOL POLIVINILICO AL 2%

Viscosidad

pH

Evaluar gravedad específica

Color

Olor

RECUBRIMIENTO DE LOS COMPRIMIDOS PLACEBO.

PROCEDIMIENTO:

- 1.-Partiendo de un lote de 2.0 Kg de comprimidos placebo, tomar muestras de 200 g para recubrir con cada una de las formulaciones preparadas.
- 2.- Instalar el equipo de recubrimiento como lo muestra la siguiente figura 9:
- 3.- Preparar 200 ml de cada una de las soluciones recubridoras.
- 4.- Colocar la muestra de 200 g de comprimidos placebo en el bombo.
- 5.- Someter los comprimidos a un precalentamiento durante 15 minutos, haciendo funcionar el bombo a 20 r.p.m.y la pistola de aire.
- 6.- Atomizar la solución recubridora sobre el lecho de los comprimidos hasta haber adicionado 100 ml de dicha solución.
- 7.- Suspender la atomización de la solución recubridora y tomar una muestra de 20 comprimidos para su posterior evaluación.
- 8.- Una vez realizado lo anterior, continuar el proceso de recubrimiento hasta haber adicionado 150 ml de la solución y tomar una muestra como se indicó anteriormente.
- 9.- Por último atomizar los 50 ml. restantes de la solución y finalizar el proceso.

10.- Realizar el procedimiento anterior por duplicado para cada una de las formulaciones.

11.- A cada una de las muestras tomadas se les realizarán las siguientes evaluaciones:

Peso promedio.

Dureza.

Friabilidad.

Tiempo de desintegración.

Aspecto físico.

PROCEDIMIENTO DE LAS EVALUACIONES A REALIZAR:

MASA PROMEDIO: Pesar 20 tabletas individualmente y calcular la masa promedio.

DUREZA: 10 tabletas (Durometro Erweka) y calcular promedio.

FRIABILIDAD: 10 tabletas girando a 25 r.p.m por 15 minutos en un friabilador Erweka)

DESINTEGRACION: 6 tabletas en agua destilada a 37 °C en un desintegrador Kinet con discos de plástico.

NOTA: Las evaluaciones de los comprimidos recubiertos fueron evaluados 24 horas después de su recubrimiento.

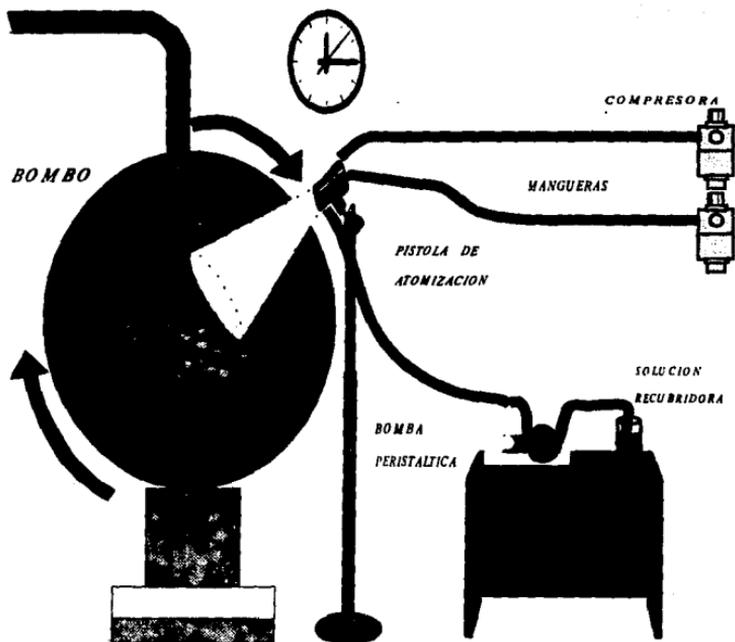


Fig. 10 Equipo de recubrimiento empleado en el presente trabajo.

CAPITULO VI

RESULTADOS Y DISCUSIONES

VI.1 CARACTERIZACION DEL ALCOHOL POLIVINILICO

Alcohol Polivinílico en solución al 2%

Estado físico:	Polvo
Color:	Amarillo claro
Olor	Casi inodoro
pH	6.4
Punto de Fusión:	No determinado
Punto de ebullición:	No determinado
Temperatura de ignición:	450° C
Gravedad específica:	1.00585
Viscosidad:	76.65
Solubilidad en:	
agua (20°C):	Soluble
Solventes orgánicos (20°C):	Soluble
Descomposición térmica:	> 180°C

EVALUACIONES DE LOS COMPRIMIDOS PLACEBO SIN RECUBRIR (LOTE INICIAL):

MASA PROMEDIO: 190.64 mg.

DUREZA: 9.62 Kg/cm²

FRIABILIDAD: 0.88%

TIEMPO DE DESINTEGRACION: 0.5 min.

DIÁMETRO: 8 mm.

ESPESOR: 3.6 mm.

ASPECTO: Tableta plana, biselada de color blanco sin logotipo.

**TABLA V. RESULTADOS PROMEDIO DE LA EVOLUCION DE MASA (mg)
PARA LOS DIFERENTES RECUBRIMIENTOS**

POLIMERO (S)	0,0%	1,0%	1,5%	2,0%	% DE INCREMENTO
PVA	188,82	188,18	188,66	188,53	-0,0015358
PVA/AQUACOAT	185,71	187,47	188,22	188,12	0,0129772
PVA/EUDRAGIT	189,61	190	193,33	194,41	0,0233151
PVA/HPMC	185,65	186,1	187,1	188,34	0,0144886
PVA/COTOLENE	190,48	190,87	191,82	192,07	0,0083473

**TABLA VI. RESULTADOS PROMEDIO DE LA EVALUACION DE FRIABILIDAD(%)
PARA LOS DIFERENTES RECUBRIMIENTOS**

POLIMERO (S)	0,0%	1,0%	1,50%	2,0%	% DE INCREMENTO
PVA	0,88	0,4833	0,4229	0,3124	-64,5
PVA/AQUACOAT	0,88	0,8084	0,7803	0,6114	-30,52
PVA/EUDRAGIT	0,88	0,2665	0,1822	0,0517	-94,12
PVA/HPMC	0,88	0,3981	0,3809	0,1695	-80,73
PVA/COTOLENE	0,88	0,4295	0,1635	0,0782	-90,11

**TABLA VII.RESULTADOS PROMEDIO DE LA EVALUACION DE DUREZA(Kg/cm)
PARA LOS DIFERENTES RECUBRIMIENTOS**

POLIMERO (S)	0,0%	1,0%	1,5%	2,0%	% DE INCREMENTO
PVA	9,625	11,2	12,875	13,675	42,07792
PVA/AQUACOAT	9,625	10,575	10,575	11,9	23,63636
PVA/EUDRAGIT	9,625	11,95	12,625	13,375	38,96104
PVA/HPMC	9,625	11,95	13,05	14,3	48,57143
PVA/COTOLENE	9,625	10,025	10,3	11,725	21,81812

**TABLA VIII. RESULTADOS PROMEDIO DE LA EVALUACION DEL TIEMPO
DE DESINTEGRACION (min) PARA LOS DIFERENTES
RECUBRIMIENTOS**

POLIMERO (S)	0,0%	1,0%	1,5%	2,0%	% DE INCREMENTO
PVA	0,5	2,5138	3,3555	4,7264	845,28
PVA/AQUACOAT	0,5	2,3514	2,9084	3,5792	615,84
PVA/EUDRAGIT	0,5	4,8611	8,2251	33,4514	6590,28
PVA/HPMC	0,5	2,4654	3,4833	4,9667	893,34
PVA/COTOLENE	0,5	1,6505	1,9111	3,931	686,2

**RESULTADOS PROMEDIO Y DESVIACION ESTANDAR DE
DE LAS EVALUACIONES REALIZADAS A LOS COMPRIMIDOS
CON EL 100% DE SOLUCION RECUBRIDORA APLICADA**

TABLA IX. MASA PROMEDIO

	No. Lote	Promedio	Desviacion estandar
PVA	1	188,265	2,614249
	2	187,728	0,743857
PVA/Aquacoat	1	188,097	0,593443
	2	188,176	0,549854
PVA/Eudragit NE 30D	1	191,7583	2,053791
	2	192,3077	2,885629
PVA/HPMC	1	186,35724	0,69356
	2	187,233	1,7111035
PVA/COTOLENE	1	190,325	1,19098
	2	191,475	1,89694

TABLA X. FRIABILIDAD

	No. Lote	Promedio	Desviacion estandar
PVA	1	0,527675	0,258317
	2	0,521617	0,311327
PVA/Aquacoat	1	0,781375	0,1136339
	2	0,78485	0,1320781
PVA/Eudragit NE 30D	1	0,297125	0,389843
	2	0,39125	0,3579583
PVA/HPMC	1	0,51415	0,40015
	2	0,29446	0,32269
PVA/COTOLENE	1	0,4608	0,355629
	2	0,31485	0,394019

TABLA XI. DUREZA

	No. Lote	Promedio	Desviacion estandar
PVA	1	11,706	1,743804
	2	11,175	1,767929
PVA/Aquacoat	1	10,89375	0,92969
	2	10,44375	1,032064
PVA/Eudragit NE 30D	1	11,98125	1,767893
	2	11,75625	1,513051
PVA/HPMC	1	11,93125	1,919785
	2	12,53125	2,102119
PVA/COTOLENE	1	10,31875	1,032266
	2	10,51875	0,838991

TABLA XII. TIEMPO DE DESINTEGRACION

	No. Lote	Promedio	Desviacion estandar
PVA	1	2,617033	1,922374
	2	2,701844	2,015472
PVA/Aquacoat	1	2,216654	1,503829
	2	2,281942	1,596466
PVA/Eudragit NE 30D	1	11,15417	14,47
	2	12,15833	15,35816
PVA/HPMC	1	2,796538	1,856259
	2	2,078888	1,478164
PVA/COTOLENE	1	1,914792	1,856259
	2	1,714755	1,478164

FIGURA No. 11 EVOLUCION DE MASA DURANTE EL RECUBRIMIENTO

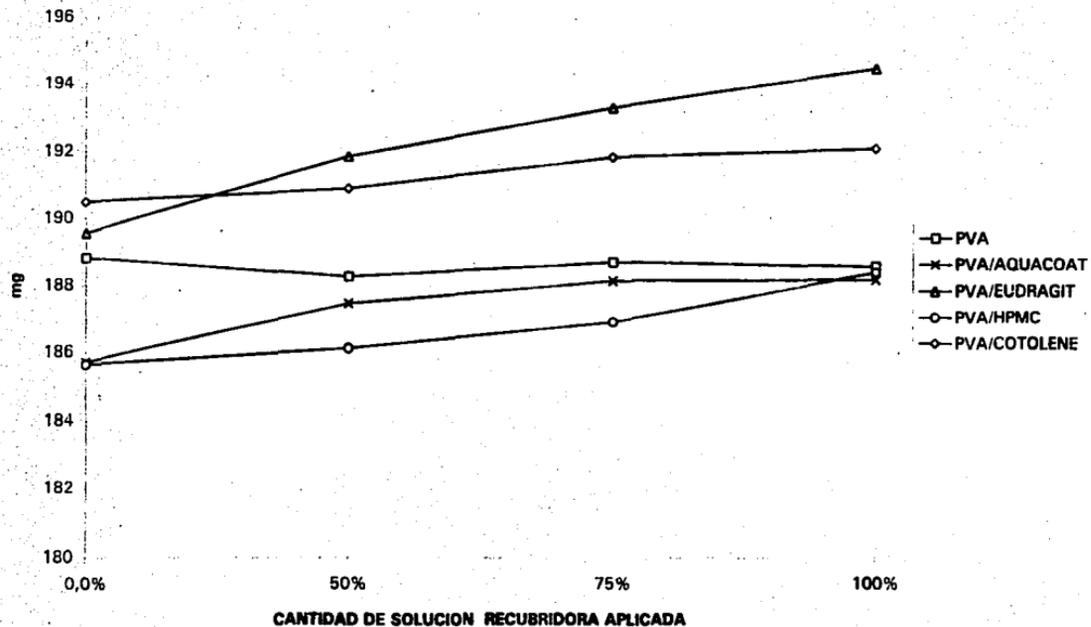


FIGURA No.12 EVOLUCION DE LA FRIABILIDAD DURANTE EL RECUBRIMIENTO

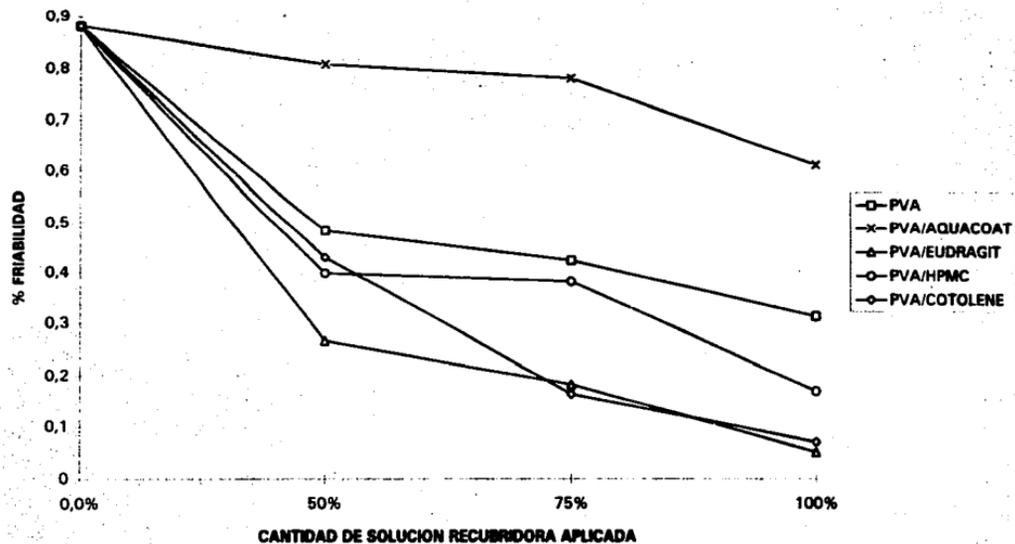


FIGURA N.º 1 3 EVOLUCION DE LA DUREZA DURANTE EL RECUBRIMIENTO

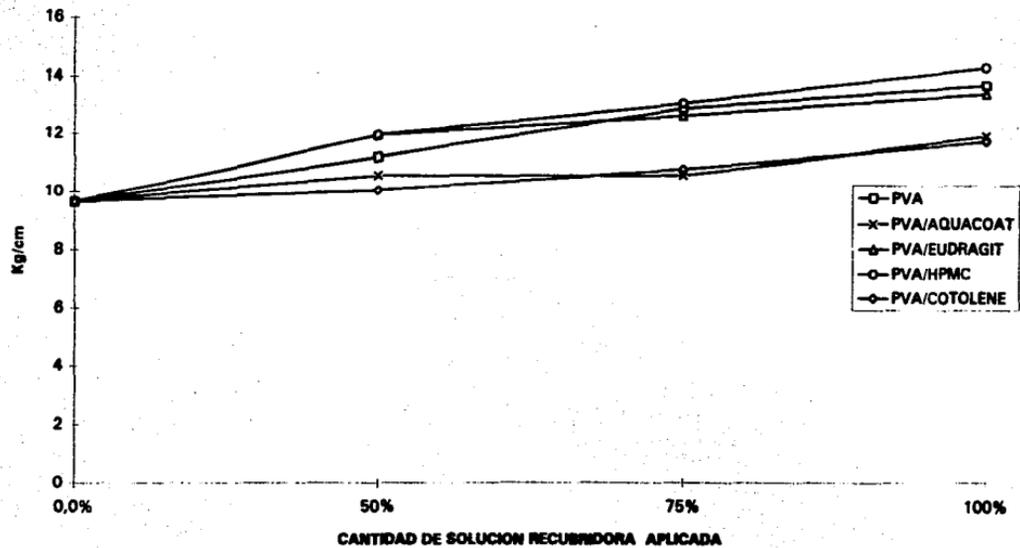


FIGURA No.14 EVOLUCION DEL TIEMPO DE DESINTEGRACION DURANTE EL RECUBRIMIENTO

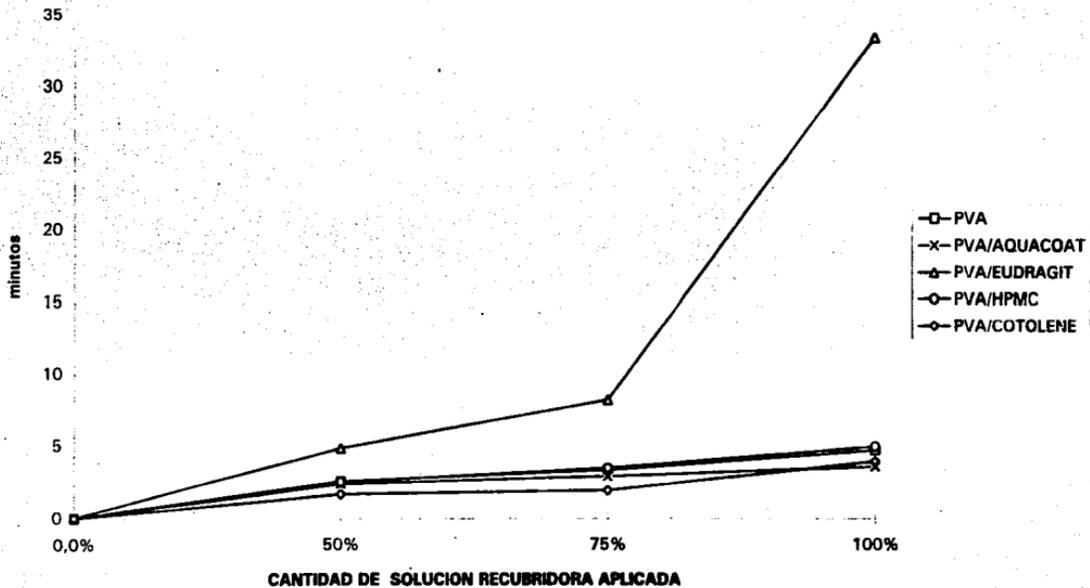




Fig. 15 Micrografía de un Comprimido Placebo Fracturado sin recubrir. (200X)

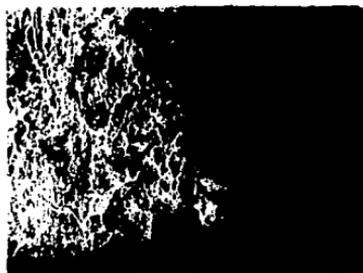


Fig. No. 16 Micrografía de un Comprimido Placebo sin Recubrir. (200X)



Fig. No. 17 Micrografía de un Comprimido Placebo Fracturado Recubierto con PVA. (200X)



Fig. No. 18 Micrografía de un Comprimido Placebo Fracturado Recubierto con PVA/HPMC. (200X)



*Fig. No. 19 Micrografia de un Comprimido Placebo Fracturado Recubierto con PVA/EUDRAGIT NE-30D.
(200X)*



Fig. No. 20 Micrografia de un Comprimido Placebo Recubierto con PVA/AQUACOAT. (200X)



Fig. No. 21 Micrografia de un Comprimido Placebo Recubierto con PVA/COTOLENE. (200X)

DISCUSION

De acuerdo con los resultados obtenidos y mostrados previamente, es posible constatar la formación de películas a partir de los diferentes polímeros empleados durante el estudio, observándose que presentan características diferentes, como lo muestran los gráficos de las evaluaciones realizadas.

Los resultados indican que la cantidad de solución aplicada guarda relación con la dureza, tiempo de desintegración y friabilidad, es decir, que a mayor cantidad de solución aplicada, la dureza y el tiempo de desintegración aumentan, mientras que la friabilidad disminuye.

EVALUACIÓN DE MASA PROMEDIO.- Tomando en cuenta que en el proceso de recubrimiento de película, uno de los objetivos principales es incrementar la masa de los comprimidos sólo en un 2 a 3% como consecuencia de la aplicación de dicha película, se decidió preparar las soluciones recubridoras al 2% con una relación de polímeros 1:1, con el fin de obtener un incremento máximo de masa del 2%. Sin embargo, como se puede observar en la tabla V, sólo cuatro de las soluciones recubridoras (PVA/HPMC, PVA/Aquacoat, PVA/Eudragit y PVA/Cotolene) provocaron un ligero aumento de masa (menos de 0.03%). Lo anterior es justificable si se toman en cuenta dos importantes factores que no permitieron visualizar el incremento esperado: a) la pérdida de solución recubridora que se adhiere al bomo y b) la pérdida de humedad de los comprimidos a lo largo del proceso.

Cabe mencionar que, estudios recientes han demostrado que ciertos excipientes como el Poliplasdone y el Ac-Di-Sol favorecen el incremento de masa en comprimidos que son sometidos a recubrimiento de película (35), sin embargo no fue posible observar éste efecto debido a lo antes mencionado.

Por otro lado, de las cuatro soluciones que provocaron incremento de masa, la más notable es la de PVA/Eudragit (0.023%) debido a la naturaleza acrílica del Eudragit NE-30D, lo que provoca que la pérdida de humedad sea menor.

En los comprimidos recubiertos con PVA hay un decremento insignificante de peso debido a que el aporte de sólidos es menor que en los otros casos y a que se trata de una película hidrofóbica, lo cual facilita la pérdida de humedad; sin embargo, no altera significativamente la calidad del producto.

EVALUACIÓN DE FRIABILIDAD.- La friabilidad se define como la resistencia al desgaste y es precisamente éste uno de los fines que se persigue al aplicar un a película sobre un sustrato. En la figura 12 se puede apreciar que la friabilidad disminuyó para todos los casos; esta pérdida de masa se atribuye al desgaste de la película y no al comprimido.

El desgaste de la película puede explicarse a un desequilibrio de energía en la superficie y a la débil adhesión entre las moléculas de las capas externas de la película

EVALUACIÓN DE LA DUREZA.- La evaluación de la dureza se realizó con el fin de estimar la flexibilidad de la película y apreciar la protección que ésta ofrece a los comprimidos recubiertos. La aplicación de una película sobre un sustrato aumenta su capacidad a resistir la penetración por otro. De aquí que se esperaba un incremento en la dureza de los comprimidos recubiertos con las soluciones de PVA, PVA/Aquacoat, PVA/HPMC, PVA/Eudragit NE-30D, y PVA/Cotolene.

En todos los casos se observa un porcentaje de incremento superior al 20% con respecto a la dureza inicial de los comprimidos sin recubrir. Los resultados obtenidos de dureza se pueden apreciar en la Fig.No. 13 e indican que los comprimidos recubiertos con las mezclas de PVA/HPMC y PVA son las que mayor dureza presentan, debido a la interrelación que existe entre las moléculas de PVA y HPMC, la cual se ve favorecida por el solvente empleado en el proceso (agua), ya que existe una unión más fuerte entre las moléculas de ambos polímeros y por lo tanto la película es más elástica y ofrece mayor protección al comprimido. En el caso de los comprimidos recubiertos con PVA la interacción entre las moléculas es mejor, ya que se trata de moléculas del mismo tipo.

Para los casos restantes (PVA/Eudragit, PVA/Aquacoat y PVA/Cotolene), podemos decir que la interacción entre las moléculas de PVA con las de Eudragit NE-30D, Aquacoat y Cotolene es menor debido probablemente a su baja solubilidad en agua.

EVALUACIÓN DE TIEMPO DE DESINTEGRACION.- En la evaluación de tiempo de desintegración se demostro que la película de PVA es capaz de aumentar el tiempo de desintegración de 30 segundos a 3 minutos. En esta evaluación (Fig. 14) los

tiempos de desintegración aumentaron en la misma forma para todos los casos excepto para la mezcla de PVA/Eudragit NE 30D, en la cual el tiempo de desintegración está por arriba de los 30 minutos, esto puede ser debido a que el Eudragit NE 30D es una suspensión acuosa (látex) de un polímero insoluble en agua.

ANÁLISIS CUALITATIVO POR MICROSCOPIA ELECTRONICA.- Las micrografías (fig.15 a 21) muestran los comprimidos recubiertos con las diferentes soluciones, tales comprimidos han sido fracturados para apreciar mejor la película formada sobre la superficie . Dichas micrografías permiten observar que en todos los casos las películas son homogéneas y regulares.

La homogeneidad que presentan los comprimidos recubiertos con los diferentes recubrimientos es debido a buena la adhesión de la película a la superficie del comprimido, a la cohesión que existe entre las diferentes capas de la película y al a coalescencia que ocurre una vez que las gotas de la solución recubridora hacen contacto con la superficie del comprimido.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- Es factible, llevar a cabo un recubrimiento de película con alcohol polivinílico de base acuosa en un bombo convencional.
- Se demostró que el PVA es capaz de formar películas homogéneas a partir de un sistema de base acuosa.
- Las películas obtenidas con el polímero PVA pueden considerarse como funcionales (convencionales), dado que los tiempos de desintegración no superan los 30 minutos.
- Así mismo se observó que el PVA es compatible con otros polímeros comúnmente utilizados en el recubrimiento de película.
- La adición de pigmentos a la formulación no interfiere en las características de las películas.
- Por último el presente trabajo puede motivar a posteriores investigaciones con respecto al uso de PVA como agente filmógeno en el recubrimiento de película de base acuosa.

APENDICE A

TABLA. A1 PRINCIPALES PROBLEMAS EN EL RECUBRIMIENTO

PROBLEMA	POSIBLES CAUSAS	SOLUCIONES
<p>PUENTE EN EL LOGO</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Inadecuada adhesión de la película. - Características de la sup. del producto por recubrir - Inapropiado diseño del logo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Seleccionar líquidos recubridores con mejores propiedades de adhesión. - Modificar la formulación de los núcleos para incorporar más componentes hidrofílicos (cuando sea posible), o incrementar la porosidad del núcleo - Seleccionar diseños alternativos de logos y ángulos modificados.
<p>ASTILLAMIENTO</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Baja fuerza mecánica del recubrimiento - Excesiva Vel. de la paila - Inadecuada adhesión de la película - Características de la superficie del producto por recubrir - Inapropiado diseño del logo. - Baja fuerza mecánica del recubrimiento - Excesiva Vel. de la paila - Bajo contenido de sólidos en el líquido recubridor - Baja Vel. de atomización - Bordes afilados de las tabletas - Punzones de las tabletas gastados 	<ul style="list-style-type: none"> - Seleccionar líquidos recubridores con mejores fuerzas mecánicas - Seleccionar líquidos recubridores con mejores propiedades de adhesión. - Modificar la formulación de los núcleos para incorporar más componentes hidrofílicos (cuando sea posible), o incrementar la porosidad del núcleo - Seleccionar diseños alternativos de logos y ángulos modificados. - Seleccionar líquidos recubridores con mejor fuerza mecánica. - Disminuir la velocidad de la paila - Aumentar el contenido de sólidos en el líquido recubridor - Aumentar la velocidad de atomización. - Modificar el uso de los punzones. - Renovar o sustituir los punzones.

PROBLEMA	POSIBLES CAUSAS	SOLUCIONES
PICADO	<ul style="list-style-type: none"> - Velocidad de atomización muy alta - Condiciones de secado inadecuadas - Baja vel. de la paila - Inadecuada atomización del líquido recubridor - Distribución inadecuada del líquido recubridor 	<ul style="list-style-type: none"> - Reducir la velocidad de atomización. - Mejorar las condiciones de secado - Aumentar la velocidad de la paila. - Aumentar el número de pistolas de atomización.
AGRIETAMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> - Baja fuerza mecánica del recubrimiento, empleado por inadecuada plastificación o excesiva pigmentación - Diferencias significativas de las características de expansión térmica entre el núcleo y el recubrimiento 	<ul style="list-style-type: none"> - Seleccionar soluciones recubridoras con mejores fuerzas mecánicas y características de elasticidad. - Evitar el uso de excipientes de tipo mineral (carbonato de calcio, sulfato de calcio o carbonato de magnesio) - Prolongar el periodo de retención de las tabletas antes de someterlas al proceso de recubrimiento.
"TWINNING" o "VOYOS"	<ul style="list-style-type: none"> - Vel. de atomización muy alta - Vel. de la paila muy baja - Inapropiada forma de las tabletas 	<ul style="list-style-type: none"> - Reducir la velocidad de atomización y/o aumentar la eficiencia de atomización. - Seleccionar una nueva forma de la tableta que minimice la formación de lugares muertos durante el ajetreo y la aplicación del líquido recubridor (evitar tabletas en forma de cápsulas).
EROSION DEL NUCLEO	<ul style="list-style-type: none"> - Inherente a la suavidad o a la alta friabilidad del núcleo - Excesiva vel. del bombo - Vel. de atomización demasiado baja. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mejorar la fuerza mecánica del núcleo, incrementando al fuerza de compactación - Modificar la formulación del núcleo o cambiar el proceso para producir el núcleo deseado. (ejemplo: utilizar un proceso de granulación, en lugar de la compresión directa)

PROBLEMA	POSIBLES CAUSAS	SOLUCIONES
ASPEREZA	<ul style="list-style-type: none"> - Baja fuerza mecánica del recubrimiento - Pobre adhesión del recubrimiento a la superficie de la tableta. 	<ul style="list-style-type: none"> - Elegir opadry que mejore la fuerza mecánica. - Elegir opadry que mejore las características de adhesión.
DEFINICION DEL LOGO	<ul style="list-style-type: none"> - Puente del logo (ver puente del logo) - Erosión de la superficie de la tableta alrededor del logo - relleno del logo con el material de recubrimiento durante la atomización. 	<ul style="list-style-type: none"> - Reducir la erosión por cualquiera de las formulaciones del núcleo - Cambiar el diseño del logo, diseñar o modificar la curvatura en la cara de la tableta. - Aumentar la velocidad de atomización. - Reducir la temperatura de la presión de aire - Reducir la temperatura del aire de entrada - Reducir la distancia entre las pistolas de atomización y la superficie del lecho de tabletas
PIEL DE NARANJA	<ul style="list-style-type: none"> - Alta viscosidad del líquido recubridor - Condiciones excesivas de secado. 	<ul style="list-style-type: none"> - Reducir el contenido de sólidos del líquido recubridor - Aumentar la presión/volumen de atomización. - Reducir la temperatura del aire de entrada, velocidad del flujo - Disminuir la velocidad de atomización.
MOTEADO	<ul style="list-style-type: none"> - Escaso líquido de recubrimiento aplicado - Inadecuada mezcla de tabletas durante el recubrimiento - Bajo poder de mezclado. 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumentar la cantidad de recubrimiento y/o tintura similar a la del recubrimiento. - Aumentar la velocidad y/o poner un sistema de baffles. - Reformular el líquido recubridor con respecto a los ingredientes del color - Reducir el contenido de sólidos en el líquido recubridor.

APENDICE B

DEFINICIÓN DE PLACEBO

La salud y enfermedad están muy influenciadas por factores psíquicos y emocionales. Los síntomas de origen psicósomáticos son tan "reales" como los originados en causas orgánicas menores. Del mismo modo, las respuestas psíquicas a las drogas y las modificaciones psíquicas de la acción de las drogas son fenómenos reales.

Todas las reacciones a la administración de drogas originadas en el acto de tomar la droga y que no se relacionan con las acciones farmacológicas de la droga, se conoce como efecto placebo.

La sustancia química inerte que se usa como droga se denomina placebo ("complacere" en latín). Así todas las drogas que se administran al paciente consciente, suscitan un efecto placebo superpuesto a un efecto farmacológico. Esto implica la evaluación de la droga en el hombre y obliga a que todos los estudios clínicos sean proyectados de modo que el Farmacéutico pueda distinguir entre el placebo y los efectos farmacológicos de las drogas.

El efecto placebo es potente, universal, deseable o indeseable, constante pero variable y capaz de simular efectos de las drogas. Pocos negarían la capacidad del placebo para influir sobre el dolor, la ansiedad u otros efectos "subjetivos" en ciertas personas. La capacidad de los placebos para alterar fenómenos "objetivos" tales como el vómito o para producir efectos colaterales indeseables también es indiscutible. En cambio se conoce menos el hecho de que los placebos pueden simular ciertos aspectos farmacológicos de las drogas activas, como evolución cronológica, efecto acumulativo, efecto residual y efecto según la severidad del problema

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Remington's Pharmaceutical Sciences* 17 edition. Published Copmany Easton, Pensylvania (1633-1634) 1985,pág. 2223-2238.
- 2) Lieberman A. Herbert, Lachman Leon, and Schwartz Joseph B. *Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets*. 2a. edición, Vol 1, 3. MARCEL DEKKER, INC New York 1980. pág.187-223
- 3) Okhamafe O. Augustine and York P. Mechanical properties of some pigmented and unpigmented aqueous-based film coating formulation applied to aspirin tablets. *J. Pharm Pharmacol.* 38: 414-419. 1986.
- 4) Banker S.Gilbert, Rhodes T.Christopher. *Modern Pharmaceutics*. 2a. edición. MARCEL DEKKER INC. New York 1990.pág. 387-397.
- 5) Robinsons R.Joseph, Lee H.L. Vincent. *Contr. Drug Delivery. Fundamentals and Applications*. 2a. edición. MARCEL DEKKER, INC. New York 1987. pág.386,387.
- 6) Porter, S.C. and J.E Hogan. Tablet film-coating. *Pharm. Int.* Mayo 1984. pág.122-127.
- 7) Anh Thu Pham and Ping I. Lee. Probing the Mechanisms of Drug Release from Hydroxypropylmethyl Cellulose Matrices. *Pharm. Res.*, 10 (11): 1379-1384, 1994
- 8) Hawley, Gessner; *Diccionario de Química y de productos químicos*, OMEGA, S.A. Barcelona 1988. pág. 185-186,365,563, 690,697,698.
- 9) Marck, Herman y col., *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, Vol. 3; John Wiley & Sons Inc. U.S.A. 1985.

- 10) Bindschaedler C., Gurny R, and Doelker E. Mechanically strong films produced from cellulose acetate latexes. *J. Pharm Pharmacol* 39: 335-338 1987.
- 11) Ghebre-Sellassie I., Gordon R.H. et al. A unique application and characterization of Eudragit E 30D film coatings in sustained release formulations. *Int. J. Pharmaceutics* 31: 43-54 1986.
- 12) Sakellariou P., Rowe R.C., and White E.F.T. An evaluation of the interaction and plasticizing efficiency of the polyethylene glycols in ethyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose films using the torsional braid pendulum. *Int. J. Pharmaceutics*. 31:55-64 1986.
- 13) Rowe R.C. Synthetic iron oxides - the ideal pharmaceutical colourants. *Pharm. Int.*, September 221-224 1984.
- 14) Rowe R.C. Appearance measurements on tablets. *Pharm Int.* September 225-230 1985
- 15) Atul M. Mehta. Scalet-up Consideration in the fluid-bed process for controlled-release products. *Pharm. Tech.* February 1988 (46-52).
- 16) Goodhart F. W. et al. An Evaluation of aqueous film-forming dispersions for controlled release. *Pharm. Tech.* April 1984.
- 17) Bindschaedler C. et al. Osmotic water transport through cellulose acetate membrane produce from latex system. *J. of pharmaceutics Sci.* Vol. 76 Junio 1987 (455-460)
- 18) Rowe R.C. Tablet-tablet contact and mutual rubbing with a coating drum - an important factor governing the properties and appearance of tablet film coatings. *Int. J. of Pharmaceutics.* 43 (1988) 155-159.

- 19) Masilungan F.C., Carabba C.D. and Bohidar N. R.. Application of simplex and statistical analysis for correction of pitting aqueous film coated tablets. *Drug Dev. and Ind. Pharm.* 17 (4): 609-615 1991.
- 20) Rowe. R.C. and Forse S.F. The effect of polymer molecular weight on the incidence of film cracking and splitting on film coated tablets. *J. Pharm Pharmacol.* 32: 583 (1980).
- 21) Rowe R.C., Forse S.F. ICI Pharmaceuticals Division, Alderley Park. Macclesfield, Cheshire, SK10 2TG, U.K.. The effect of plasticizer type and concentration on the incidence of bridging of intagliations on film-coated tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 33: 174-175 1981.
- 22) Rowe R.C. The cracking of film coatings on film-coated tablets a theoretical approach with practical implication. *J. Pharm Pharmacol.* 33: 423-426 (1981).
- 23) Rowe R.C. The molecular weight and molecular distributions of hydroxypropylmethyl cellulose used in the film coating of tablets. *J. Pharm Pharmacol.* 32: 116- 119 (1980).
- 24) Rowe R.C. The expansion and contraction of tablets during film coating a possible contributory factors in the creation of stresses within the film. *J. Pharm Pharmacol.* 32: 851 (1980).
- 25) Kirk-Othmer. *Enciclopedia de Tecnología Química*. Tomo IX. Unión Tipográfica Editorial Hispano-Americana 1a. Edición en español. México 1965. pp. 455-471.
- 26) Okhamafe O. Augustine and York P. Stress crack resistance of some pigmented and unpigmented tablet film coating systems. *J. Pharm Pharmacol.* 37: 449-454. 1985.

- 27) Rodríguez Carranza Rodolfo. *Vademécum Académico de los Medicamentos* Tomo I. 1a. edición. Universidad Nacional Autónoma de México, Dirección General de Publicaciones, Impreso y hecho en México, 1984. pp.44-45
- 28) Basmadjian, D., Sefton, M.V. Relationship between release rate and surface concentration for heparinised materials. *J. Biomed. Mater Res.* 17: 509 - 518 (1983).
- 29) Colombo, P, Conte U., Caramella C. Gazzania A. La Manna A Surface crosslinking of compressed polymeric minimatrices for drug release control *J. Contr. Rel* 1:283-289 (1985).
- 30) Fitzgerald P. et al. Scintigraphic Assessment of the precorneal residence of a new ophthalmic delivery system (NODS) in man. *Int. Journal of Pharmaceutics*, 83:177-185 (1992).
- 31) Kazuhiro Morimoto, Shinichi Fukanoki, et al. Design of a polyvinyl alcohol hydrogel containig phospholipid as controlled-release vehicle for a rectal administration of (+/-) - propanolol HCL. *J. Pharm Pharmacol* 42: 720-722 (1990).
- 32) Beltrami V., Gurny R. and Doelker E.. Le poly(alcohol de vinyle) dans les formes lib ration prolong e destin es la voie orale. *Pharm Acta Helv.* 65:5-6 (1990).
- 33) Colombo P. Conre U. et al. Compressed polymeric minimatrices for drug release control. *J. Contr. Rel.* 1:283-289 (1985).
- 34) Colombo P. , Gazzaniga A. et al. In-vitro programmable zero-order release drug delivery system. *Acta Pharm Technol* 33: 15-20 (1987).