



19
3

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

PROPUESTA PARA LA MODIFICACION DEL
PROCESO DE FABRICACION DE GRAGEAS CON
RECUBRIMIENTO ENTERICO UTILIZANDO
EUDRAGIT L 30 D DISPERSION ACUOSA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
ARTURO CARDOSO SAMANO



MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

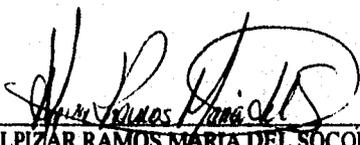
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

PRESIDENTE: PROF. GUZMÁN MARTÍNEZ
GABRIEL RENÉ
VOCAL: PROF. ROBLES GARCÍA JOSÉ
BENJAMIN
SECRETARIO: PROF. ALPÍZAR RAMOS MARIA
DEL SOCORRO
1er. SUPLENTE: PROF. ALEJOS GARCÍA
MAGDALENA ERYDIANA
2do. SUPLENTE: PROF. PEGUERO ZAMBRANO
JUAN MANUEL

LUGAR DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

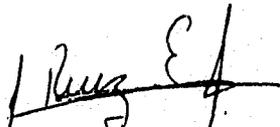
GRUPO ROUSSEL S.A. de C.V.
HELM DE MEXICO S.A. de C.V.
BIBLIOTECA FACULTAD DE QUÍMICA (UNAM)
BIBLIOTECA CENTRAL DE LA UNAM

ASESOR DEL TEMA:



PROF. ALPÍZAR RAMOS MARIA DEL SOCORRO

SUPERVISOR TÉCNICO:



Q.F.B. JOSÉ LUIS RUIZ GRANADOS

SUSTENTANTE:



ARTURO CARDOSO SAMANO

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por permitirme alcanzar esta meta, y me permitas lograr todas las que me he propuesto. Sobre todo por estar en los momentos en que más necesite de tu consuelo, tu paz, tu amor.

A mis Padres

Por todo su apoyo, comprensión y cariño. Por darme las herramientas para discernir entre lo que es bueno y malo, y encontrar mi forma de ser, de sentir, de pensar y sobre todo de actuar en todo momento, es el mejor regalo que pudieron haberme dado.

A mis hermanos Jaiine, Gabriel y Enrique

Por todos los momentos buenos y malos que compartimos, por apoyarme y soportarme, los quiero mucho.

A mis Abuelos

Por su cariño y los buenos recuerdos que tengo de ustedes.

A mis tios Elena y Boni

Por el cariño que desde pequeño he recibido de ustedes.

A la Fam. Jaimes Gallegos

Por su amistad, apoyo y cariño, son parte de mi familia.

A mis Tios y Primos

Por todos los momentos felices que pasamos.

A mi Universidad

Por que gracias a la formación que recibí, soy y seré en todo momento una persona íntegra, un profesional responsable, un mejor ser humano y un universitario comprometido con mi país y con mi universidad.

A mi querida Facultad de Química

Por la educación que recibí en tus instalaciones, son mis herramientas para lograr hacer de tí una de las mejores instituciones del país.

A Claudia Villamar

Por que juntos compartimos los sueños, esperanzas y anhelos en nuestro futuro, en mi vida han habido personas especiales, pero ninguna como tú, ahora, en este momento, nuestro amor es tan perfecto que no lo cambiaría por nada en este mundo. La vida es tan hermosa, y más si se comparte con una persona tan especial como tú, y aunque la vida nos ponga a prueba, sé que saldremos adelante, ¡ nunca lo olvides !, TE AMO.

A Sandra Teresita Ríos y Alejandro Pérez.

Por su amistad, apoyo y cariño. Aunque el tiempo y la vida nos lleven por distintos caminos, cuando nos necesitemos estaremos donde sea necesario para ayudarnos.

A Vicky, Rocio, Gloria, Juventino y Victor

Por su amistad y cariño, aunque nuestros caminos tomaron rumbos diferentes, nuestra amistad se ha incrementado. Vicky eres una gran persona y una gran amiga.

A Eva, Angelica, Guillermo y Federico

Por su amistad y cariño sincero.

A las profesoras del departamento de Control Analítico

Por todo lo que me enseñaron durante mi estancia con ustedes.

A Ing. Benjamin Sarabia, Q.F.B. José Luis Ruiz, Q.F.B. Martín Pacheco, Q.F.B.
Marco Antonio Morales, Demetrio Rios

Por sus consejos, comentarios y apoyo en la realización de este trabajo.

A Grupo Roussel S.A. de C.V. y Helm de México S.A.

Por las facilidades prestadas en la realización de este trabajo.

A Q.F.B. Ma. del Socorro Alpizar R.

Por su amistad, apoyo y tiempo dedicado en la realización de este trabajo.

A Q.F.B. Raúl Garza V.

Por su amistad y apoyo.

A Xochitl, Ana O., Vero, Luisa, Nancy, Rocio, Gina, Guillermina, Cinthya, Rosario,
Ivett, Fa, Martha, Maribel, Ma. Elena, Laura, Viridiana, Miriam, Marco A., Raúl,
Carlos, Alfredo, Alejandro, Ignacio, Toño.

Por su amistad. Mi vida sería muy distinta si no los hubiese conocido.

Í N D I C E

I. INTRODUCCION.

1.1. Antecedentes.	4
1.2. Generalidades.	
1.2.1. Características de los tipos de recubrimiento.	7
1.2.2. Características de las grageas.	
A. Aspectos del núcleo.	
1. Material del núcleo.	10
2. Área superficial.	11
3. Forma del núcleo.	13
4. Porosidad y estabilidad de los núcleos.	14
5. Movimiento de los núcleos y capacidad del aire de secado.	15
6. Efectos electrostáticos.	15
B. Consideraciones del proceso.	
1. Suministro de aire.	17
2. Temperatura.	18
3. Velocidad de aspersión/Sistemas de aspersión.	18
4. Desgaste.	19

C. Aspectos del recubrimiento.	
1. Sustancia de recubrimiento.	20
2. Características del recubrimiento.	23
3. Tratamiento posterior de las grageas.	27
D. Liberación del material del núcleo.	27
E. Pruebas reportadas en la bibliografía para la aplicación de Eudragit L 30 D.	29
II. ESTABLECIMIENTO DEL PROBLEMA.	40
III. PARTE EXPERIMENTAL.	
3.1. Materiales y equipo.	
3.1.1. Materias primas.	43
3.1.2. Equipo empleado en el recubrimiento.	
A. Lote de prueba.	52
3.2. Métodos.	
3.2.1. Métodos de manufactura.	
A. Recubrimiento en bombo.	53
B. Recubrimiento en equipo de lecho fluidizado.	54

3.2.2. Método de evaluación.	
A. Prueba de desintegración.	56
IV. RESULTADOS.	
4.1. Cálculos y tablas.	59
V. DISCUSIÓN.	
5.1 Sobre el procedimiento utilizado.	66
5.2 Variaciones encontradas.	68
VI. CONCLUSIONES.	69
VII. BIBLIOGRAFIA.	71

I. INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES.

Los métodos para recubrir gran cantidad de tabletas prácticamente derivan de los que se usan en la industria de las golosinas, donde las técnicas habían evolucionado mucho ya en la Edad Media. En esa época, los primitivos bombos eran de cobre por que el secado se hacía con una fuente de calor externa, recientemente la mayoría de los bombos de recubrimiento son de acero inoxidable 316. En la actualidad, incluso en las pailas convencionales, se suelen secar las tabletas revestidas con aire calentado y el aire cargado de humedad y polvo se extrae de las mismas pallas. (4)

La idea de modificar de alguna manera la liberación de los fármacos, se inicia a finales del siglo pasado. La evolución del proceso de recubrimiento tendió a mantenerse un tanto estática hasta fines de la década de 1940 y comienzos de los cincuentas, cuando la paila convencional era la clave de todas las operaciones de cobertura hasta entonces. La paila es un recipiente en forma de elipsoide de revolución (geoide), capaz de girar sobre su eje y en el que se colocan los comprimidos a recubrir. Al girar, por fuerza centrífuga y por fricción, el producto adopta una forma de talud, y al rodar, los comprimidos ascienden en el sentido del giro, hasta cierta altura para luego caer por gravedad en cascada. Sobre la masa móvil del producto se vierten las soluciones cubrientes, se remueve la masa para una distribución uniforme y luego se procede al secado o evaporación del líquido vehículo, por medios térmicos. (13,15)

En los últimos 20 o 30 años se han producido adelantos importantes en la tecnología de recubrimiento, adelantos que a menudo fueron precedidos por una incesante evolución en el diseño de los bombos y sus accesorios, así es como aparecen equipos de secado de lecho fluidizado equipados adecuadamente para este proceso.(13)

Es interesante que en los primeros años de la década de los cincuentas, surgiera una tecnología por completo nueva, la de cobertura con una película. El recubrimiento con película es un método eficiente, que presenta las siguientes ventajas:

- Menor número de etapas en comparación con los métodos convencionales
- Disminución del tiempo de recubrimiento en comparación con otros métodos
- Ahorro considerable en mano de obra y materiales de recubrimiento
- Escaso aumento en el peso del comprimido
- Reducción en el peso y volumen de los lotes
- Protege eficazmente contra la luz, el aire y la humedad del medio ambiente
- Enmascara eficazmente sabores y olores desagradables
- Durabilidad y resistencia
- Gran versatilidad, ya que se pueden aplicar diversos tipos de películas

La cobertura con película logra buenos éxitos utilizando sistemas de revestimiento con disolventes orgánicos muy volátiles. Estos disolventes evitan los problemas relacionados con la ineficiencia de los equipos secadores convencionales y permitieron alcanzar cuotas de producción mayores con considerables reducciones en los tiempos de procesamiento y de los materiales utilizados. La desventaja de este enfoque, empero, siempre se relacionó con el sistema disolvente, que a menudo empleaba materiales inflamables, tóxicos y perjudiciales al ambiente.(4, 7, 13)

La cobertura con película, que consiste en el depósito de resinas como una fina cubierta sobre la forma posológica a partir de soluciones que al principio tenían como base un disolvente orgánico, pero que cada vez más dependen del agua como disolvente primario.

Las ventajas de esta técnica de recubrimiento incluyen (entre otras): rapidez y comodidad de operación, aunque la instalación al inicio de las operaciones resulta alta en su costo, al pasar el tiempo, resulta rentable comparándolo con otros sistemas.

El recubrimiento de tabletas es una operación unitaria en la que una capa de grosor determinado, de una composición apropiada, se coloca sobre la superficie de una tableta o núcleo, y se emplea por varias razones:

- a) Para enmascarar olores y sabores desagradables,
- b) Para proteger a los componentes del núcleo frente al medio ambiente (humedad, luz y aire) o de las condiciones del tracto gastrointestinal,
- c) Para regular la liberación del principio activo,
- d) Evitar incompatibilidades de dos o más principios activos en la misma forma farmacéutica, entre otras aplicaciones. (15)

1.2. GENERALIDADES.

1.2.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS TIPOS DE RECUBRIMIENTO.

Las propiedades específicas de solubilidad y permeabilidad de las sustancias formadoras de la película en los recubrimientos entéricos están determinadas por los grupos funcionales que lo componen. Hay una distinción básica entre las películas solubles en agua, algunas películas llegan a ser solubles como resultado de la formación de sales y otras películas son insolubles pero permeables. Los polímeros acrílicos se disuelven por la formación de sales en ciertos rangos de pH, debido a los grupos que poseen, ya sean aniónicos o catiónicos.

Las resinas acrílicas aniónicas como son el Eudragit L o el Eudragit S contienen grupos carboxílicos, estos polímeros son insolubles en medio ácido y solubles en fluidos neutros a ligeramente alcalinos, como es el jugo intestinal.

Los fármacos que producen efectos secundarios en el estómago, en general por irritación de la mucosa gástrica o por que inducen náuseas y vómito, pueden ser recubiertos con estas resinas acrílicas aniónicas, para que puedan pasar por la región gástrica, sin sufrir ningún cambio. El ingrediente activo entonces es liberado solo hasta que llegue al intestino delgado. Como resultado, el fármaco no llega a tener mucho contacto con la mucosa gástrica y puede ser rápidamente absorbido por la mucosa intestinal. Así, se evitan los efectos secundarios y puede ser alcanzado el efecto terapéutico deseado del fármaco. Estos recubrimientos "entéricos" son indicados también cuando es necesaria la protección de un ingrediente activo sensible al tan agresivo medio ácido del jugo gástrico. (4,7,10,13)

El primer punto importante que se debe de tomar en cuenta durante la fabricación de formas farmacéuticas entéricas es que, pueden tener un mínimo hinchamiento en el medio ácido del estómago a pH de 1-4 y permanece impermeable dentro de un periodo de 2-4 horas. Por ejemplo, estos requerimientos son llenados por los polimetacrilatos con un grosor de recubrimiento de 20-40 μm , con tal de que la película de recubrimiento este libre de imperfecciones técnicas. Esto debe ser checado en cada caso individual.

Después de dejar el estómago, el fármaco y el quimo son más o menos neutralizado primeramente por la influencia del jugo pancreático, como resultado prevalece un pH de 5-6 en el duodeno. En las partes bajas del intestino el pH gradualmente se incrementa, por eso en el colón el pH es más o menos igual al de la sangre (aproximadamente 7.4).

Recubrimientos con un pH de disolución de alrededor o cercano a 5 tiene limitada resistencia gástrica, debido al hecho de que, después de una buena comida o en el caso de una disminución en la secreción de fluido gástrico, el pH en el estómago puede ser incrementado a un pH de alrededor de 5.

Las películas ácidosresistentes deben ser normalmente solubles en el rango de pH de 5.5-6.5 para prevenir una desintegración temprana en el estómago y, teniendo de este modo, un sitio de liberación del fármaco en el intestino. (10)

En un estudio realizado por Hua-Pin Huang y col. se evaluó un sistema de una matriz de cera-polímero acrílico en tabletas de clorhidrato de difenhidramina. Se investigó el perfil de liberación de la difenhidramina por incorporación de Eudragit L en una matriz de cera de carnauba. En este sistema de polímero-cera, la cera de carnauba mantiene la integridad de la matriz, mientras el Eudragit L se erosiona en la matriz para liberar la difenhidramina. Así, la relación área por volumen de la tableta permanece constante durante la duración de la liberación.

Los estudios *in vitro* se llevaron a cabo a los pHs fisiológicos que existen en el tracto gastrointestinal. La velocidad de liberación disminuyó tanto como la relación polímero-fármaco se incremento en relación 1:2 a 2:1. La liberación del fármaco fue más rápida en buffer de fosfatos con pH de 7.5 que en solución 0,1 N de ácido clorhídrico. La liberación de este sistema polímero-cera esta descrito por una combinación de mecanismos de difusión/erosión.

Basandonos en los típicos pHs encontrados en los fluidos gastrointestinales, la disolución completa de la difenhidramina y del polímero a pH de 7,5 se lleva a cabo en 8 a 10 horas asegurando una buena biodisponibilidad después de una administración oral. (6)

1.2.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS GRAGEAS.

A. ASPECTOS DEL NÚCLEO.

1. Material del núcleo.

El material del núcleo está constituido por partículas sólidas . En muchas ocasiones se requiere de un tratamiento previo del material. El tratamiento previo al cual debe someterse el núcleo, como la técnica a emplear en este tratamiento, son de mucha importancia, ya que pueden influir poderosamente en el comportamiento del producto en el preparado final.(7)

Definitivamente la humedad es un factor que se debe considerar dentro de las características del núcleo, la función que desempeña el agua en el proceso de compactación del núcleo se cree que sea la de reducción de la fricción entre las partículas y entre estas y la matriz, lo que favorecería la compresibilidad ó reducción de volumen de los materiales. Otra función que podría asumir la humedad, sería la de aumento de la capacidad, de ciertos materiales, para deformarse, lo cual aunado al efecto lubricante, aumentaría la consolidación de los aglomerados obtenidos por compactación, los cuales formarían más y mejores enlaces interparticulares en el núcleo.

Definitivamente, los puentes líquidos serían estables sólo en condiciones de equilibrio que permitiera la permanencia del líquido asociado a los núcleos, de otro modo traerían problemas durante las fases posteriores de recubrimiento, o en las condiciones de almacenaje.

Por otro lado, también se ha mencionado que el agua misma podría funcionar como barrera entre las partículas, cuando la cantidad de agua es suficientemente grande, obstruyéndose la interacción y con esto la formación de enlaces fuertes entre las partículas, lo que conduciría a aglomerados débiles, presentándose problemas de friabilidad, laminado, despostillamiento durante las etapas de recubrimiento de los núcleos.

(14)

2. Área superficial.

Se debe tener un determinado grosor de recubrimiento para la aplicación del polímero, la cantidad necesaria esta forzosamente en función del área superficial de los núcleos o tabletas. Ésta cantidad de polímero esta expresada como los miligramos de polímero de recubrimiento por centímetro cuadrado (cm²). El área superficial es calculada con la siguiente fórmula, en la cual se asume que las tabletas son de forma aproximadamente cilíndrica.

$$SA = \pi (d \cdot h + \frac{1}{2}d^2) \text{ (mm}^2\text{)}$$

d = diámetro (mm)

h = altura (mm)

SA = área superficial

El área superficial (mm²) para las dimensiones de varios tipos de tabletas se muestra en la tabla 1.

Tabla I

		Diámetro (mm)							
		5	6	7	8	9	10	12	14
	2	70	95	120	150				
	3	85	115	145	175	210	250	340	
	4	100	130	165	200	240	280	380	485
Altura	5			185	225	270	315	415	530
(mm)	6					300	345	450	570
	7							505	615
	8								660

Si dividimos el área superficial del núcleo de una tableta SA (mm²) por su peso w (mg), podemos obtener inmediatamente la cantidad de polímero que debe ser aplicada como un porcentaje. Si se requieren recubrimientos delgados o gruesos para propósitos específicos, la fórmula debe ser multiplicada por la cantidad de recubrimiento l = mg de polímero por cm².

$$\text{Cantidad a aplicar} = \frac{\text{SA (mm}^2) \cdot l \text{ (mg/cm}^2)}{w \text{ (mg)}}$$

(porcentaje de polímero)

Observamos que los mm^2 y los mg por cm^2 son usados en la fórmula para el área superficial y para la cantidad de polímero aplicado respectivamente. Aplicando el factor 100 a ambos valores obtenemos el resultado expresado como un porcentaje.

El valor aproximado en mg de polímero por cm^2 de superficie para producir un recubrimiento entérico es de $4\text{-}6 \text{ mg/cm}^2$. (7,10)

Es importante recordar que el tamaño del núcleo se ve afectado por la cantidad de agua del mismo, así núcleos con mayor cantidad de humedad son relativamente más grandes, que los que presentan una humedad menor, por lo que el área a recubrir se verá afectada por este factor durante el recubrimiento por su mayor área superficial, necesitando mayor cantidad de polímero para recubrirlos. (13)

3. Forma del núcleo.

Las características geométricas como forma y tamaño; y físicas, como densidad, superficie y resistencia mecánica, son de importancia en el recubrimiento.

La calidad de la película de cada núcleo irregular es más problemática usando bombos rotatorios, debido a la alta tendencia a la aglomeración, pero pueden ser muy buena usando sistemas de lecho fluidizado. Si la formulación de recubrimiento es una de baja viscosidad con buena aspersión y pobre efecto de aglomerado, el recubrimiento puede ser llevado a cabo con cantidades aceptables de película.(7)

Condiciones que debe tener el núcleo que se va a recubrir:

-Forma biconvexa: favorece que los núcleos rueden con facilidad como cuerpos independientes; con el máximo diámetro que permita el peso, para que el borde este reducido al mínimo, ya que esto facilitará su rápido y fácil recubrimiento.

- Dureza: por lo menos de 3 Kg, siempre y cuando no se afecte el tiempo de desintegración.

- Libre de polvo

- Libres de humedad interna (menor al 1 %) , ya que el mayor enemigo de la firmeza y duración de las cubiertas es la humedad interna

El método de recubrimiento con película permite por su sistema de aplicación y teniendo en la formulación un adherente, recubrir cualquier superficie no importando su grueso o la forma del núcleo.(15)

4. Porosidad y estabilidad de los núcleos.

La porosidad de las partículas es más crítica en procesos de recubrimiento acuoso con latex, donde el proceso de formación de película es desordenado. Con una solución de recubrimiento en solventes orgánicos se pueden llenar los poros y estabilizar el área superficial en la primera fase del proceso de recubrimiento. Un secado intermedio puede ser de utilidad para eliminar solvente residual y secar la película para una estabilización óptima del núcleo. Si las partículas no son estables dentro de las condiciones de movimiento en bombos rotatorios o en lechos fluidizados y algunos materiales abrasivos

son formados continuamente durante el proceso de recubrimiento, la calidad de la película puede ser cuestionable. El grado de aglomeración puede incrementarse considerablemente o un material abrasivo puede ser incorporado en la capa de película, resultando en un recubrimiento altamente poroso.(7)

5. Movimiento de los núcleos y capacidad del aire de secado.

Es importante facilitar el movimiento de los núcleos y aumentar la capacidad de secado del aire. En bombos giratorios, los continuos movimientos de los núcleos pueden ser llevados a cabo por la introducción de baffles que reducen la tendencia a la aglomeración en la fase de adherencia del proceso de formación de película y previene el desprendimiento de la película de los núcleos secos. Movimientos continuos de los núcleos pueden ser llevados a cabo para prevenir la adhesión entre los núcleos y con la pared. Una cantidad suficiente de aire de secado es necesaria para aspersar la solución de recubrimiento tan rápido como sea posible y permitir que la aglomeración se lleve a los niveles más bajos.(7)

Debido al alto grado de evaporación de los solventes orgánicos, el calor del aire de secado es controlado tanto como sea posible, bastante cerca de la temperatura ambiente. Altas temperaturas estimulan la aglomeración, debido a la tendencia de ablandamiento del recubrimiento a altas temperaturas; también bajas temperaturas del núcleo pueden causar agua de condensación si el aire introducido está húmedo y se llega al punto de rocío.(7,10)

6. Efectos electrostáticos.

Se han observado fuerzas electrostáticas, en ambos sistemas: bombos giratorios y lecho fluidizado, especialmente bajo estrictas condiciones de secado. El efecto ocurre normalmente, al final del ciclo de secado, cuando la aspersión ha sido detenida y la película

seca contiene muy baja concentración de solvente residual, y entonces desaparece cuando la aspersión se continúa. Los efectos electrostáticos pueden ser disminuidos o eliminados por:

- a) Adición de agua al sistema de solventes.
- b) Uso de estearato de magnesio como agente antiadherente,
- c) Uso de polietilenglicol como plastificante.(7)

B. CONSIDERACIONES DEL PROCESO.

1. Suministro de aire.

La evaporación rápida del solvente es esencial para la formación de una película estable sobre la superficie del núcleo tan pronto como sea posible después de la aspersión, el cual habiendo alcanzado el núcleo se extiende sobre la superficie. Especialmente durante el recubrimiento de pequeñas partículas, hay una fuerte tendencia hacia la aglomeración cuando la superficie del núcleo es aspersada con solución de polímero, y la capa de película esta en una fase altamente pegajosa. Altos niveles de aire de secado sobre un exceso es muy importante para un recubrimiento efectivo. En sistemas de lecho fluidizado un fuerte chorro de aire mantiene las partículas en fluidización, así el contacto interpartícula se lleva a cabo al mínimo y el exceso de capacidad de secado esta disponible. En bombos rotatorios, la cantidad de aire de secado esta basada primeramente sobre los niveles aceptables para secado y así es normalmente mucho más bajo que en sistemas de lecho fluidizado. Si partículas pequeñas fuesen recubiertas usando cada equipo, es importante incrementar el suministro de aire a un máximo para introducir el aire directamente dentro de la cama de núcleos para optimizar el secado y para estimular más intensamente el movimiento de los núcleos.(7,10)

B. CONSIDERACIONES DEL PROCESO.

1. Suministro de aire.

La evaporación rápida del solvente es esencial para la formación de una película estable sobre la superficie del núcleo tan pronto como sea posible después de la aspersión, el cual habiendo alcanzado el núcleo se extiende sobre la superficie. Especialmente durante el recubrimiento de pequeñas partículas, hay una fuerte tendencia hacia la aglomeración cuando la superficie del núcleo es aspersada con solución de polímero, y la capa de película esta en una fase altamente pegajosa. Altos niveles de aire de secado sobre un exceso es muy importante para un recubrimiento efectivo. En sistemas de lecho fluidizado un fuerte chorro de aire mantiene las partículas en fluidización, así el contacto interpartícula se lleva a cabo al mínimo y el exceso de capacidad de secado esta disponible. En bombos rotatorios, la cantidad de aire de secado esta basada primeramente sobre los niveles aceptables para secado y así es normalmente mucho más bajo que en sistemas de lecho fluidizado. Si partículas pequeñas fuesen recubiertas usando cada equipo, es importante incrementar el suministro de aire a un máximo para introducir el aire directamente dentro de la cama de núcleos para optimizar el secado y para estimular más intensamente el movimiento de los núcleos.(7,10)

2. Temperatura.

La temperatura del aire de secado puede ser relativamente baja, en el rango de 20 a 40°C, con soluciones orgánicas de recubrimiento conteniendo solventes altamente volátiles como son la acetona y el cloruro de metileno. Formulaciones con alcohol isopropílico pueden requerir temperaturas alrededor de 30 a 50°C.(7)

3. Velocidad de aspersión/Sistemas de aspersión.

Entre los sistemas de aspersión se encuentran principalmente:

-Neumático. Con él se producen diferentes tipos de aspersión por medio de boquillas que introducen chorros de aire dentro de una corriente líquida; la turbulencia creada, ya sea dentro de la boquilla o en el espacio que rodea su punta, produce el rociado deseado; estas boquillas operan a presiones de 10 a 100 libras por pulgada cuadrada.

-Hidráulico. Forza líquidos a través de boquillas especialmente diseñadas a muy altas presiones cuyo rango es de 250 a 3000 libras por pulgada cuadrada; como en este caso la solución rociada no entra en contacto con el aire, se minimiza el procesamiento del material de recubrimiento, produciendo además patrones de rociado más fáciles de controlar, por no estar alterados por chorros de aire; otra ventaja más, es la distribución más uniforme del material, por ser las gotas de solución más pequeñas y uniformes.

Los bombos utilizados son de tamaño y carga especial, dependiendo del lote y la cantidad que vayamos a fabricar. Algunos bombos están provistos de baffles para favorecer la rotación de los núcleos.

La velocidad de aspersión de una solución de recubrimiento depende de varios factores: (1) la capacidad del aire de secado de la maquinaria, (2) la intensidad de mezcla de los núcleos y (3) el área de aspersión. Para obtener una aspersión fina de aproximadamente 20 μm , una presión de aire de atomización de 2 a 4 bar es suficiente, y la velocidad de aspersión puede ser regulada con pistolas de aspersión de aproximadamente 0.8 a 1.5 mm de diámetro. La solución de recubrimiento puede ser alimentada por una bomba peristáltica. La velocidad de aspersión puede ser reducida si los niveles de adherencia entre las partículas son muy altos con formación de aglomerados que no son destruidos en el ciclo normal de movimiento de las partículas en la maquinaria. Si esto no es posible para vencer los efectos de aglomerado, por incremento de la capacidad de aire de secado, por intensificación del movimiento de las partículas en la maquinaria, o por dilución de la solución de recubrimiento se puede corregir. Soluciones de recubrimiento diluidas pueden ser aspersadas a velocidades mucho más altas, así se puede tener más material polimérico sólido que puede ser aplicado en la misma cantidad de tiempo. Soluciones de recubrimiento diluidas producen también alisado y capas de película más homogéneas.(7)

4. Desgaste.

Si la estabilidad de las partículas no es lo suficientemente alta, el desgaste del material que compone los núcleos ocurre durante el proceso de recubrimiento, las partículas de polvo generadas son embebidas en las capas de la película de recubrimiento. Si el material del núcleo es soluble en agua, se pueden formar poros en el recubrimiento, alterando los perfiles de liberación.(7)

C. ASPECTOS DEL RECUBRIMIENTO

1. Sustancia de recubrimiento

Las soluciones empleadas en el recubrimiento con película deben contener generalmente los siguientes componentes :

Filminógeno

Color

Plastificante

Corrector eventual de sabor-olor

Agentes surfactantes o superficiales

Disolvente

El filminógeno es el agente formador de la película, el cual debe cumplir con ciertas características:

- a) Suficiente solubilidad en solventes adecuados para poderlos aplicar en el recubrimiento.
- b) Soluble entre los límites de pH del tracto digestivo y en ocasiones es preferible que solo sea soluble en condiciones específicas de pH.
- c) Que sea capaz de producir una película continua, de espesor uniforme y estéticamente agradable.
- d) Carecer de sabor, olor y color, o tenerlo aceptable.
- e) Ser capaz de aceptar pigmentos y otras cubiertas adicionales.
- f) Ser inerte y no tóxico.
- g) Resistente a las cuarteaduras, a la humedad, a la luz y a los cambios de temperatura.
- h) De fácil adquisición y bajo costo.

Entre los materiales más empleados para el recubrimiento de núcleos, se han empleado los siguientes:

- 1) Polímeros de vinil: semejantes a la polivinilpirrolidona, acetato polivinílico y derivados carboxivinílicos.
- 2) Celulosas: semejantes a la metilcelulosa y etilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa y acetofalato de celulosa.
- 3) Acrilatos y metacrilatos
- 4) Gomas naturales y resinas: semejantes a la zeína, gelatina, shellac y goma acacia.

En la selección de los materiales que se van a utilizar para el recubrimiento es importante considerar las características del producto final. La película de recubrimiento tiende a seguir el contorno y la forma exterior del núcleo; por esta razón, debe adherirse firmemente a él. También son propiedades importantes de la cubierta la flexibilidad, la fuerza o resistencia, la permeabilidad y la facilidad de aplicación. Actualmente esta película de recubrimiento está constituida por polímeros. (1,4,9,15,16)

La mayoría de los polímeros se emplean en soluciones acuosas o en sistemas disolventes de base orgánica. Otro factor que se debe tomar en cuenta en la elección de los polímeros concierne a los diversos grados de peso molecular que existen para cada tipo. El peso molecular puede influir mucho sobre diversas propiedades del sistema de revestimiento y sobre su desempeño final, como viscosidad de la solución, fuerza mecánica y flexibilidad de la película resultante.

Los colorantes se agregan a la solución cuando se desea un producto coloreado, incluyen pigmentos y lacas certificadas y/o adsorbidas en materiales semejantes al hidróxido de aluminio. Los pigmentos o adsorbatos (lacas aluminicas) pueden funcionar como opacantes, o pueden ser reemplazados con agentes como el dióxido de titanio o talco.

La incorporación de un plastificante en la fórmula imparte flexibilidad a la película para que soporte mejor los esfuerzos, el plastificante debe ser muy compatible con el polímero y cierta permanencia para que las propiedades de la cubierta se mantengan estables. Entre los plastificantes típicos figuran glicerina, propilenglicol, polietilenglicoles, triacetina, monoglicérido acetilado, ésteres de citrato (por ejemplo, citrato de trietilo), y ésteres de ftalato (por ejemplo, ftalato de dietilo). (2)

Los principales disolventes que se usan en cobertura con película pertenecen típicamente a una de las siguientes clases : alcoholes, cetonas, ésteres, hidrocarburos clorados y agua. Se requiere una buena interacción entre disolvente y el polímero para asegurar la obtención de una película de propiedades óptimas cuando la cubierta se seca.

Su continuidad es un factor de mucha importancia y aún las más pequeñas alteraciones pueden hacer variar las características de liberación del material incluido en el núcleo.

Algunas veces se agregan agentes con actividad superficial o surfactante para mejorar la dispersabilidad de los colorantes, opacantes insolubles en la solución del polímero en dispersiones acuosas. (7,9,10)

2. Características del recubrimiento

Las formulaciones de recubrimiento entérico deben de ser consistentes con los aspectos biofarmacéuticos del fármaco con las siguientes consideraciones:

1. ¿Cuanto fármaco liberado en el estómago es aceptable ?
2. ¿El fármaco es susceptible al jugo gástrico y/o a bajo pH?
3. ¿En que parte del intestino debe ser liberado el fármaco?
4. ¿Cual es el tiempo de tránsito deseado de la forma farmacéutica através del estómago al intestino?
5. ¿Cuándo debe ser administrada con relación a los alimentos (antes, durante, o después de la comida)? ¿Cual es el intervalo de dosificación?
6. ¿Como se ve modificada la absorción del principio activo con el recubrimiento entérico?

Los materiales empleados para el recubrimiento entérico contienen en su estructura polimérica grupos carboxilo los cuales son susceptibles de formar sales a un pH casi neutro de 5 a 7 para dar sales poliméricas solubles en agua. Las tabletas con recubrimiento entérico no desintegran en el estómago y son transportadas al intestino delgado principalmente por "movimientos peristálticos" cuando el estómago esta vacío. Partículas pequeñas son transportadas continuamente con la comida através del píloro.(7)

Para prevenir la liberación del fármaco recubierto en el estómago, el material formador de la película debe ser insoluble en el rango de pH de 1 a 5. La permeabilidad de la capa de película debe ser tan baja como sea posible si el fármaco es sensible al bajo pH o si irrita el estómago. La desintegración y disolución del recubrimiento entérico puede ser controlado en el rango de pH de 5 a 7.5 por la selección de varios materiales de recubrimiento.

Las propiedades físicas de una solución o suspensión de recubrimiento son importantes para determinar la calidad de la película de recubrimiento, así como también:

- 1) La habilidad para humedecer y rociar la superficie de las tabletas.
- 2) La estabilidad de la dispersión o la solución.
- 3) La compatibilidad del polímero y el plastificante.
- 4) La presión de vapor de la mezcla en cuanto a la influencia de la vía en la cual la película es formada.(7)

La tabla 2 describe la solubilidad y la permeabilidad de algunos materiales en varias secciones del tracto digestivo.(7)

Tabla 2

Comportamiento de materiales de recubrimiento en el tracto digestivo

	Boca > 1 min pH 5-8.5	Estómago-1-2 h pH 2-5	Duodeno-0.5 h pH ~ 6	Jejuno-2-4 h pH ~ 6.5	Ileo-2-4 h pH ~ 7	Colon-10 h pH ~ 7
MC/	Hinchable	Soluble	----	----	----	----
HPMC						
EC	Hinchable	Hinchable/ Permeable		----Independiente del pH----		
HPMCP	Insoluble	Resistente	Soluble	----	----	----
CAT	Insoluble	Resistente	Soluble	----	----	----
CAP	Insoluble	Resistente	Soluble	----	----	----
Eudragit						
E 100	Permeable	Soluble	Permeable	----	----	----
L100-55	Insoluble	Resistente	Soluble	----	----	----
L 100	Insoluble	Resistente	Hinchable	----	----	----
S 100	Insoluble	Resistente	Resistente	Resistente	Hinchable	Soluble
RL 100	Permeable	Desintegrante	----	----	----	----
RS 100	Insoluble	-----Permeable (independiente del pH)-----				

Clasificación

MC metilcelulosa

HPMC hidroxipropilmetilcelulosa

EC etilcelulosa

HPMCP hidroxipropilmetilcelulosa ftalato

CAT celulosa acetato trimelitato

CAP celulosa acetato ftalato

La tabla 3 muestra la solubilidad de los derivados de la celulosa en solventes orgánicos y agua.(7)

Tabla 3

	MC	HPMC	CAP	HPMCP	EC
Agua	+	+	>pH 6	>pH 5-6	-
Metanol	+	0	-	sw	+
Etanol	-	+	-	sw	+
Isopropanol	0	0	-	sw	+
Acetona	+	0	+	+	+
Diclorometano	0	-	-	sw	+
Etilacetato	0	0	-	0	+
Mezclas	Etanol-Agua	Acetona-Etanol		Tolueno-Etanol	
	80:20	Acetona-Isopropanol		70:30	
	40:60	Acetona-Diclorometano		Etanol-Diclorometano	
		50:50		50:50	

3. Tratamiento posterior de las grageas.

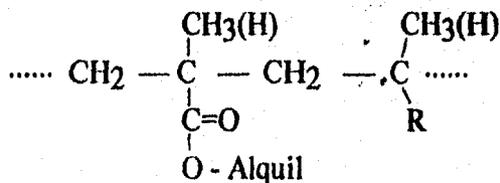
En algunas ocasiones es necesario someter las grageas a un tratamiento térmico para estabilizar y dar las características adecuadas a la película.

D. LIBERACIÓN DEL MATERIAL DEL NÚCLEO

Para que el material del núcleo sea liberado, es necesario que la gragea se someta a algunas condiciones particulares que promuevan la liberación. Estas condiciones para la liberación pueden hacerse dependientes de la humedad, del pH, de la presión o de la fuerza que se ejerza sobre el recubrimiento o por una combinación de estos factores. Por su parte, el mecanismo para la liberación puede depender de la extracción del principio activo desde el interior de la gragea por la erosión de la cubierta, ruptura de ella, presión, fusión o disolución del material de recubrimiento, dependiendo del producto de que se trate y de la aplicación a que se destine.(12)

Diferentes tipos de resinas acrílicas para recubrimiento(10)

Estructura Química :



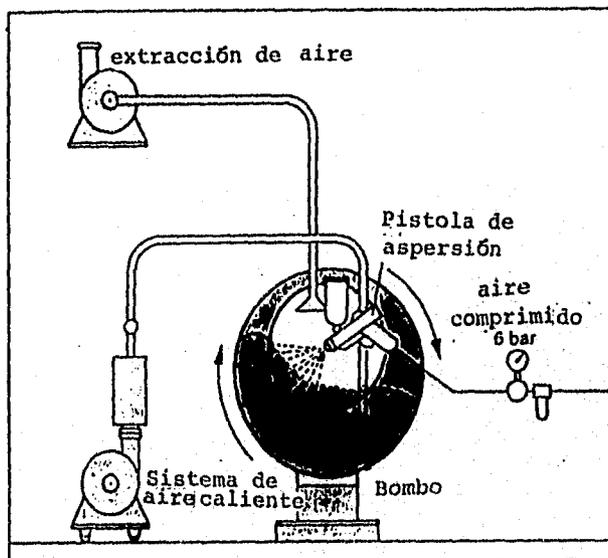
Productos	R	Sustitución (mol)	Función
a) Copolímeros del ácido metacrílico:			
Eudragit L 100/ S 100/ L 30 D	- COOH	0.3 - 0.5	Resistencia al jugo gástrico Soluble al jugo intestinal
b) Aminoalquil Metacrilatos:			
	-CO-OCH ₂ -CH ₂ N(CH ₃) ₂	0.5	Soluble al jugo gástrico permeable a pH >5
c) Copolímeros del éster metacrílico:			
Eudragit RL 100/RS 100	-COO-CH ₂ CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃ Cl ⁻	0.05-0.1	Permeable
d) Copolímero Metacriléster:			
Eudragit NE 30 D	-COO-CH ₃	0.3	Independiente del pH

E. PRUEBAS REPORTADAS EN LA BIBLIOGRAFÍA PARA LA APLICACIÓN DE EUDRAGIT L 30 D.

En algunas pruebas realizadas con Eudragit L 30 D para el recubrimiento de grageas se obtuvieron los siguientes datos de trabajo tanto del equipo, del polímero y las condiciones de operación:

Ejemplo No. 1

Las partes más importantes de un equipo de recubrimiento son como se muestra en la siguiente figura



El suministro de aire caliente debe proporcionar una cantidad aproximada de $2 \text{ m}^3 / \text{min}$ de aire caliente a temperatura de aproximadamente 80°C . El extractor de aire debe tener una capacidad mayor que el suministro de aire caliente, para evitar nubes o escape de polvo en el área de trabajo (alrededor de $3 \text{ m}^3 / \text{min}$).

El aire comprimido proporcionado al sistema debe tener una presión de 2-6 bar. La suspensión a que se va a aspersar se coloca en un envase adecuado con agitación continua. El bombo de recubrimiento puede ser adaptado con baffles, y debe estar a una inclinación de $35\text{-}40^\circ$ aproximadamente.

Los núcleos a recubrir tienen 8 mm de diámetro, una altura de 3.5 mm, un peso de 200 mg, dureza : 70 N, la desintegración en agua destilada es de 5 minutos, friabilidad menor al 1 % (100 rev. en 4 min). Los núcleos contienen un analgésico como ingrediente activo y están grabados por ambos lados.

Tamaño del lote	3 kg
Suspensión	0.75 kg, correspondientes a 145 g de sólidos
Cantidad de polímero aplicada	120 g de polímero seco, correspondiente a 4.25 mg / cm ²
Bombo de recubrimiento	Brucks V2A, 35 cm de diámetro, inclinación de 40° a 40 rpm, impregnado con Eudragit L 30D
Pistola neumática de aspersión	Pilot WA NBA, pistola redonda, 1 mm de diámetro de la nariz
Presión de aire comprimido	0.5 bar
Suministro de aire caliente	1 m ³ / min, 50°C, continuo
Temperatura de los núcleos	30°C
Bomba peristáltica	3-5 rpm, con un tubo de 3 mm de diámetro
Gasto	10 g / min, continuo
Tiempo de aspersión	75 min

Los núcleos fueron secados durante 10 minutos en el bombo, girando a baja velocidad (de 10 a 15 rpm), y después fueron secados a 40°C en un horno de secado con aire circulante.

Como resultado se obtuvieron núcleos uniformemente recubiertos, lisos y brillantes. Los núcleos recubiertos fueron resistentes al fluido gástrico (el fluido gástrico es preparado según la BP, pH de 1.3) por dos horas, y finalmente desintegrado en fluido intestinal (BP, pH 6.8) después de 8 minutos. Los núcleos recubiertos fueron sometidos a prueba en el friabilizador (100 rev), sin deterioro del recubrimiento entérico. La dureza de los núcleos recubiertos fué de 125 N.

La limpieza del equipo, tubos y otros componentes, se llevo a cabo con una solución de sosa al 5-10 % o con Diverside PD (es un limpiador ligeramente alcalino, en solución acuosa con 5-10 % de contenido) y finalmente enjuagados con abundante agua deionizada.

Ejemplo No. 2

En otra prueba realizada con Eudragit L 30 D, el suministro de aire debe proporcionar una cantidad aproximada de 4 - 5 m³/min de aire caliente a temperatura mayor de aproximadamente 80°C. El extractor de aire debe tener una capacidad mayor que el suministro de aire caliente, para evitar nubes o escape de polvo en el área de trabajo (alrededor de 8 - 10 m³ / min).

Los núcleos a recubrir son curvos y tienen 7 mm de diámetro, una altura de 3.5 mm, un peso de 140 mg, dureza : 40 N. Se utilizaron núcleos de placebo que contienen 70 % de lactosa, 10 % de almidón de maíz y 20 % de celulosa microcristalina. El tiempo de desintegración en agua destilada es de 30 segundos, la friabilidad es del 1 % (100 rev. en 4 min).

Tamaño del lote	3 kg
Suspensión	1.1 kg, correspondientes a 112 g de sólidos
Cantidad de polímero aplicada	92 g de polímero seco, correspondiente a 3 mg / cm ²
Bombo de recubrimiento	Brucks V2A, 35 cm de diámetro, inclinación de 75° a 20 - 35 revoluciones por minuto

Aplicación. Los núcleos se precalentaron aproximadamente a 30 - 35 ° C; la solución de polímero se dividió en porciones pequeñas de 50 ml; agitar los núcleos con la mano enguantada; durante la aplicación se produjo adherencia entre los núcleos por lo que se incorporó de 15 - 20 g de un agente antiadherente, principalmente sobre las paredes del bombo. Cuando los núcleos ya corren libremente, se le inyecta aire caliente durante 1 minuto. El tiempo requerido para una capa es de aproximadamente 5 minutos; se repitió el proceso hasta la aplicación total de la solución. Después de la aplicación total de la solución, los núcleos se calentaron a 40 ° C, y finalmente secados por 2 horas en un horno a 40 ° C ó toda la noche en un cuarto a temperatura ambiente.

Tiempo de operación: 150 minutos.

Para mejorar la adhesión de las capas subsecuentes de azúcar al recubrimiento entérico, se puede adicionar goma acacia en las últimas capas de recubrimiento entérico o puede ser adicionada a las primeras capas de azúcar. La adición de Eudragit L 30 D al jarabe de azúcar puede producir una capa de transición con gran adherencia.

Proporción en peso (en gramos)	
Eudragit L 30 D	50
Jarabe de azúcar al 67 %	50

Como resultado se obtuvieron núcleos recubiertos no completamente lisos. Los núcleos recubiertos fueron resistentes al fluido gástrico (el fluido gástrico es preparado según la BP, pH de 1.3) por dos horas, y finalmente desintegrado en fluido intestinal (BP, pH 6.8) después de 15 minutos.

La limpieza del equipo, tubos y otros componentes, se llevo a cabo con una solución de sosa de 5-10 % o con Diverside PD (es un limpiador ligeramente alcalino, en solución acuosa con 5-10 % de contenido) y finalmente enjuagados con abundante agua deionizada.

Ejemplo No. 3

En un experimento más, el suministro de aire debe proporcionar una cantidad aproximada de $2 \text{ m}^3 / \text{min}$ de aire caliente a temperatura mayor de aproximadamente 80°C . El extractor de aire debe tener una capacidad mayor que el suministro de aire caliente, para evitar nubes o escape de polvo en el área de trabajo (alrededor de $3 \text{ m}^3 / \text{min}$).

El aire comprimido proporcionado por el compresor debe tener una presión de 8 bar. La suspensión a asprear se coloca en un envase adecuado con agitación continua. El bombo de recubrimiento puede ser adaptado con baffles, y debe estar a una inclinación de $35-40^\circ$ aproximadamente.

Los núcleos a recubrir tienen 8 mm de diámetro, una altura de 4 mm, un peso de 200 mg, dureza : 40 N. Se utilizaron núcleos de placebo que contienen 70 % de lactosa, 10 % de almidón de maíz y 20 % de celulosa microcristalina, El tiempo de desintegración en agua destilada es de 30 segundos, la friabilidad es del 1 % (100 rev. en 4 min).

Tamaño del lote	10 kg
Suspensión	8 kg. correspondientes a 885 g de sólidos
Cantidad de polímero aplicada	457 g de polímero seco, correspondiente a 4.6 mg / cm ²
Bombo de recubrimiento	Brucks V2A, 50 cm de diámetro, inclinación de 30° a 30 rpm, impregnado con Eudragit L 30 D
Pistola neumática de aspersión	Pilot WA XV, flat jet, 1.5 mm de diámetro de la nariz
Presión de aire comprimido	0.5 bar
Suministro de aire caliente	1 cm ³ / min, 50°C
Temperatura de los núcleos	20 -25°C
Bomba peristáltica	50 rpm, con un tubo de 4 mm de diámetro
Gasto	50 g / min, continuo
Tiempo de aspersión	160 min

Para pulir los núcleos se utilizaron, 50 g de una solución de polietilenglicol al 10 % en acetona/agua 1:1 la cual fue aspersada sobre los núcleos rotandolos durante 30 minutos en el bombo, girando a 10 rpm, y finalmente secados a 40°C por 10 minutos. Se dejaron secando toda la noche en un cuarto a temperatura ambiente.

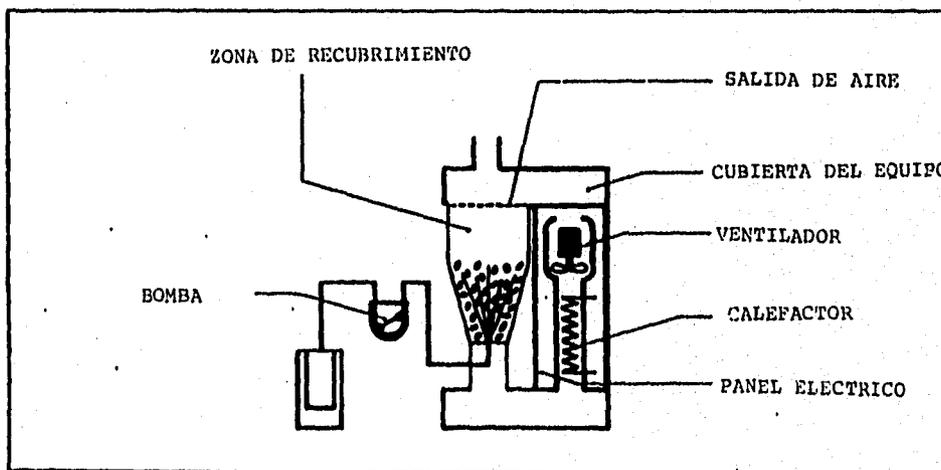
Como resultado se obtuvieron núcleos uniformemente recubiertos, lisos y brillantes. Los núcleos recubiertos fueron resistentes al fluido gástrico (el fluido gástrico es preparado según la BP, pH de 1.3) por dos horas, y finalmente desintegrado en fluido intestinal (BP, pH 6.8) después de 15 minutos.

Los núcleos recubiertos fueron sometidos a prueba en el friabilizador (200 rev), sin deterioro del recubrimiento entérico. No se observaron cambios después de almacenar los núcleos durante 4 meses a 65°C y a 37°C y 80 % de humedad relativa. Tampoco se observaron cambios después de 22 meses a temperatura ambiente.

La limpieza del equipo, tubos y otros componentes, se llevo a cabo con una solución de sosa al 5-10 % o con Diverside PD (es un limpiador ligeramente alcalino, en solución acuosa con 5-10 % de contenido) y finalmente enjuagados con abundante agua deionizada.

Ejemplo No. 4

En otro experimento realizado con un equipo de lecho fluidizado, cuyas partes más importantes se muestran en el esquema siguiente:



El aire es calentado a una temperatura de 110°C , y es introducido por un ventilador en una cantidad de $1500 - 5500\text{ m}^3/\text{hora}$, dependiendo del tamaño del equipo. El aire comprimido debe tener una presión de 2 a 6 bar. La suspensión del polímero puede ser administrada por medio de una bomba peristáltica con una infinidad de variaciones que van desde 10 a 1000 g aspersados por minuto. Las suspensiones que contienen materiales insolubles se deben de agitar continuamente durante todo el proceso.

Los núcleos a recubrir son curvos, tienen 11 mm de diámetro, una altura de 7 mm, un peso de 640 mg, dureza : 70 N. Se utilizaron núcleos conteniendo un activo. El tiempo de desintegración en agua destilada es de 30 minutos.

Tamaño del lote	1 kg
Suspensión	0,62 kg, correspondientes a 49,5 g de sólidos
Cantidad de polímero aplicada	34 g de polímero seco, correspondiente a 5 mg/cm^2
Equipo	Aeronatic STREA-1 con aditamentos para recubrimiento con película, con dos pistolas de aspersión , con las boquillas de 1.1 mm de diámetro, suministro de aire de $2\text{ m}^3/\text{min}$; bomba peristáltica con manguera de polietileno, con 3 mm de diámetro interno.

Precaentamiento 2 min

Temperatura del aire de entrada 37 ° C

Temperatura del aire de salida 30 ° C

Compuerta de entrada de aire 5 %

Aspersión 21 min

Temperatura del aire de entrada 36 ° C

Temperatura del aire de salida 29 ° C

Compuerta de entrada de aire 13 %

Suministro de aire 100-115 m³/h

Presión de aspersión 2 bar

Velocidad de aspersión 30 g/min

Secado 3 min

Temperatura del aire de entrada 36 ° C

Temperatura del aire de salida 30 ° C

Compuerta de entrada de aire 11 %

Suministro de aire 90-100 m³/h

Las tabletas recubiertas fueron secadas finalmente por 2 horas a 40 ° C en un horno.

Como resultado se obtuvieron núcleos lisos y con brillo opaco. Los núcleos recubiertos fueron resistentes al fluido gástrico (el fluido gástrico es preparado según la BP, pH de 1.3) por tres horas, y finalmente desintegrado en fluido intestinal (BP, pH 6.8) después de 45 minutos.

La limpieza del equipo, tubos y otros componentes, se lleva a cabo con una solución de sosa de 5-10 % o con Diverside PD (es un limpiador ligeramente alcalino, en solución acuosa con 5-10 % de contenido) y finalmente enjuagados con abundante agua deionizada.

II. ESTABLECIMIENTO DEL PROBLEMA.

Muchos de los procesos que actualmente se llevan a cabo en la industria farmacéutica para la fabricación de grageas, tabletas recubiertas, núcleos de liberación prolongada, utilizan durante el recubrimiento con film coating (película) algún tipo de solvente orgánico, debido a que en el desarrollo de este proceso, presentaban grandes ventajas. Por lo que se desarrollo toda una tecnología para la utilización de estos sistemas. Pero, los principales problemas que presentan estos sistemas de recubrimiento con solventes orgánicos son: el alto costo de las instalaciones de trabajo, los riesgos de toxicidad, flamabilidad, explosión, corrosividad que presentan numerosos solventes, las alteraciones en la salud de los operadores que pasan largas jornadas de trabajo bajo los efectos de los vapores, etc.

La preferencia en el uso de solventes orgánicos se debe a que presentan menor punto de ebullición y un mayor punto de evaporación que el agua, por lo que todos ellos evaporan mucho más rápido que el agua. El calor necesario en la evaporación es menor, por lo cual el proceso de recubrimiento se conduce con un mínimo de calor. La tabla 4 contiene datos de toxicidad, la concentración mínima para detectar el olor, la temperatura de ignición además del punto de flamabilidad, lo cual es importante para la instalación antideflagrante y la seguridad en el manejo de este tipo de materiales en fabricación.(7)

Tabla 4

Solvente	Punto de ebullición °C a 1013mbar	No. de Evap. ^a	Calor Evap. (J/g)	Presión de Vapor 20°C (mbar)	MAK/ TLV ppm(ml/m ³)	Mínimo olor de detección (mg/m ³)	Punto de Flamabilidad (°C)	Temperatura Ignición (°C)
Etanol	78.3	8.3	855	60	1000	93	+ 16	425
Metanol	64.7	6.3	1102	128	200	7800	+ 6.5	508
Isopropanol	82.3	11.0	667	40	400	90	+ 15	634
Acetona	56.2	2.0	520	240	1000	770	- 19	540
Dicloro- metano	40.2	2.0	321	475	100	550	No	605
Tricloro- metano	61.2	2.5	247	210	10	1000	No	--
Agua	100.0	60.0	2264	17.5	No	Muy alto	No	Muy alto

^a Dietil éter = 1

No debemos olvidar que la contaminación atmosférica es otro de los problemas asociados al uso de solventes orgánicos, el cual hasta hace poco era completamente olvidado por las compañías farmacéuticas. Actualmente la reglamentación en materia de control ambiental que ha implementado la Secretaría de Salud y SEDESOL en nuestro país hace necesario el cambio de este tipo de sistemas, por lo que, la propuesta en la utilización de polímeros dispersos en sistemas acuosos es una alternativa bastante viable para la transformación de estos procesos, ya que elimina todos los riesgos que presentan los solventes orgánicos.

El presente trabajo está encaminado a proporcionar un recubrimiento adecuado para grageas, las cuales requieren de un recubrimiento entérico, que actualmente en su mayoría utilizan sistemas de disolventes orgánicos. Por tal motivo se propuso la utilización de dispersiones acuosas de un polímero con características entéricas para el recubrimiento del producto. Se utilizó el Eudragit L 30 D, que es una dispersión acuosa de metacrilatos, proporcionado por la compañía Helm de México. Los resultados obtenidos nos proporcionan la factibilidad del cambio de sistema y las condiciones de operación del producto, así como la cantidad de polímero necesaria para que el núcleo resista la prueba de desintegración.

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. MATERIALES Y EQUIPO

3.1.1. MATERIAS PRIMAS.

Características de los solventes orgánicos y materias primas utilizados en el recubrimiento entérico: (7)

Alcohol isopropílico (3,11,17,18)

Sinónimos

Dimetil carbinol, isopropanol, 2-propanol, *sec*-propil alcohol.

Nombre químico

Propan-2-ol

Fórmula empírica



Peso molecular

60.1

Fórmula estructural



Categoría funcional

Desinfectante, Solvente.

El alcohol isopropílico es usado en cosméticos y en formulaciones farmacéuticas principalmente como un solvente en formulaciones tópicas. No es recomendado para uso oral debido a su toxicidad.

El alcohol isopropílico es usado también para el recubrimiento por film-coating y para la granulación de tabletas donde el alcohol isopropílico es subsecuentemente eliminado por evaporación.

Descripción

El alcohol isopropílico es un líquido claro, incoloro, móvil, volátil y flamable con un olor característico a una mezcla de acetona y etanol, tiene un ligero sabor amargo.

Propiedades Típicas

Temperatura de autoignición : 425°C

Temperatura de evaporación : 82.4°C

Flamabilidad : flamable

Solubilidad : miscible con benceno, cloroformo, etanol, éter, glicerina y agua. Soluble en acetona. Insoluble en soluciones salinas.

Incompatible con agentes oxidantes como son el peróxido de hidrógeno y el ácido nítrico produciéndose su descomposición.

El alcohol isopropílico es aproximadamente 20 veces más tóxico que el etanol y por eso no debe ser administrado oralmente. El alcohol isopropílico puede ser irritante a la piel, ojos y membranas mucosas si es inhalado.

Acetato de etilo (11,17,18)

Sinónimos

Éster etílico del ácido acético. éter acético, etanato de etilo, acetoxietano, éster etil acético

Fórmula empírica

Peso molecular



88,1

Fórmula estructural



El acetato de etilo es un líquido incoloro con olor a frutas, inflamable, menos denso que el agua y ligeramente miscible con ella. Sus vapores son más densos que el aire.

Se usa en esencias artificiales de frutas, como disolvente de nitrocelulosa, barnices y lacas, en la manufactura de piel artificial, películas y placas fotográficas, seda artificial, perfumes y limpiadores de telas, entre otros.

Propiedades Típicas

Punto de ebullición : 77 °C

Punto de fusión : - 83 °C

Índice de refracción : 1.3719 (20 °C)

Densidad : 0.898 (25 °C respecto al agua a 25 °C)

Límites de explosividad (% en volumen en el aire) : 2.5 - 11.5

Punto de inflamación : - 4 °C

Temperatura de autoignición : 426°C

Solubilidad : 1 ml es miscible con 10 ml de agua (a 25 °C), su solubilidad aumenta al bajar la temperatura. Miscible en etanol, acetona, cloroformo y éter. Forma azeótropo con agua (6.1 % p/p) con punto de ebullición de 70.4 °C.

Productos de descomposición: monóxido y dióxido de carbono.

En general es incompatible con agentes oxidantes, bases, ácidos y humedad. Reacciona vigorosamente con ácido clorosulfónico, dihidroaluminato de litio y clorometil furano y oleum.

Acetona (11,17,18)

Fórmula : C_3H_6O ; CH_3COCH_3

Peso molecular : 58.08 g/mol

Sinónimos : 2-propanona, dimetilcetona, metilcetona, betacetopropanona, éter piroacético, beta-cetopropano, dimetilformaldehído, dimetilcetal, ácido piroacético.

Propiedades : Es un líquido incoloro, de olor característico agradable, volátil, altamente inflamable y sus vapores son más pesados que el aire.

Es utilizada como disolvente de grasas, aceites, ceras, hules, plásticos, lacas y barnices. Se usa en la manufactura de algunos explosivos, rayón, películas fotográficas, elaboración de removedores de pintura y barnices, purificación de parafinas, en la deshidratación y endurecimiento de tejidos, en la extracción de algunos productos vegetales y animales y como materia prima en una gran variedad de síntesis en química orgánica.

Punto de ebullición : 56.5° C

Punto de fusión : -94° C

Densidad: 0.788g/ml (a 25° C); 0.7972 g/ml (a 15° C)

Presión de vapor (a 20° C) : 185 mm de Hg

Solubilidad : miscible con agua, alcoholes, cloroformo, dimetilformamida, aceites y éteres.

Propiedades químicas : El acetona es peligroso por su inflamabilidad, aún diluido con agua.

Productos de descomposición : monóxido y dióxido de carbono.

Se ha informado de reacciones de oxidación vigorosas con : oxígeno en presencia de carbón activado, mezclas de ácido nítrico/sulfúrico, bromo, tricloruro de bromo, cloruro de nitrosilo, perclorato de nitrilo, cloruro de cromilo, trióxido de cromo, difluoro de dióxígeno, terbutóxido de potasio, peróxido de hidrógeno y ácido peroxomonosulfúrico.

Con los siguientes compuestos las reacciones son violentas : bromoformo o cloroformo en presencia de una base, dicloruro de azufre y peróxido de metil-etil-cetona.

Reacciona con sustancias clorantes produciendo cetonas halogenadas altamente tóxicas.

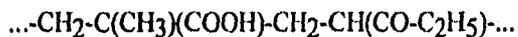
Características de las materias primas utilizados en el recubrimiento entérico con dispersiones acuosas:

Eudragit L 30D

Bajo el nombre de Eudragit L 30D, la compañía Helm de México, proporciona una película de recubrimiento basándose en polímeros acrílicos dispersos en agua. Este polímero es utilizado predominantemente para cubrir formas farmacéuticas de administración oral, particularmente tabletas, pellets y cápsulas, con un recubrimiento el cual es resistente al fluido gástrico pero es soluble en el fluido intestinal.

La letra L que distingue al producto es la letra inicial de la palabra en alemán "leichtlöslich" (fácilmente soluble) y se relaciona con las características de solubilidad de este agente de recubrimiento en el intestino.

El Eudragit L 30D es un copolímero aniónico en carácter, cuya fórmula se basa en el ácido metacrílico y el etil acrilato. El polímero corresponde con la USP/NF "Copolímero del ácido metacrílico, tipo C".



El ratio de los grupos carboxílicos a los grupos éster es 1:1. El peso molecular promedio es de 250,000. Se recomienda la adición de plastificante para incrementar las características de la película.

El Eudragit L 30D se proporciona como una dispersión acuosa conteniendo 30 % peso/peso del polímero seco. El polímero seco contiene 0.7% de lauril sulfato de sodio NF y 2.3 % de polisorbato 80 NF como emulsificante. El Eudragit L 30D puede ser fabricado solo por redispersión del sólido Eudragit L 100-55 en agua.

El Eudragit L 30D manifiesta las siguientes características especiales como recubrimiento:

- La película de Eudragit L 30D es insoluble en fluido gástrico y es altamente impermeable al agua.
- La película de recubrimiento Eudragit L 30D se disuelve en la región del tracto digestivo donde los fluidos son neutros o ligeramente alcalinos. En este medio el principio activo es liberado como está previsto, en el tracto intestinal y así el estómago es protegido de fármacos irritantes o el ingrediente activo es protegido de los fluidos gástricos.
- El Eudragit L 30D forma películas incoloras, transparentes y recubrimientos brillantes los cuales pueden ser pulidos a un brillo mayor, así se proporcionan tabletas que son agradables a la vista, libres de polvo y resistentes al manejo, y en las cuales las líneas de rompimiento y grabado son mantenidas. Es posible la impresión posterior de las tabletas recubiertas.
- Se pueden adicionar pigmentos a las capas de Eudragit L 30D, y así proporcionar capas delgadas, pero no transparentes, idénticas a las películas de recubrimiento coloreadas. La gran estabilidad en el almacenaje que se alcanza, siempre en condiciones tropicales, y los tiempos de proceso tan cortos hacen de la aplicación de Eudragit L 30D una moderna alternativa para recubrir núcleos combinando con procesos de recubrimiento con azúcar.
- La película Eudragit L 30D se disuelve aproximadamente a pH de 5.5 con la formación de sales del polímero por debajo de este valor de pH la película es insoluble y virtualmente impermeable al agua. La velocidad de disolución está en función del valor del pH.
- En general, hay un ligero medio alcalino de un pH aproximado de 6 a 7 en la boca. Los recubrimientos con Eudragit L 30D, por eso, pueden ser utilizados en la manufactura de tabletas con capas muy delgadas de recubrimiento. (10)

USO DE EXCIPIENTES

La tabla 5 muestra algunos datos de solubilidad para plastificantes comúnmente utilizados y los tipos de plastificantes que son recomendados para ciertos polímeros de recubrimiento. El talco reduce el pegado en las formulaciones de recubrimiento por la formación de estructuras enrejadas, y éstas partículas son fácilmente embebidas en la capa de polímero, así reducen significativamente el pegado durante el proceso de formación de la película. El talco también reduce la porosidad de la película de recubrimiento y disminuye su permeabilidad al agua. Un mínimo del 20 % de talco es recomendado para el uso con polimetacrilatos. El estearato de magnesio, el cuál funciona similarmente, no es normalmente utilizado ya que presenta incompatibilidad con el Eudragit L 30D. La sílica (Carbosil, Aerosil) es recomendada como agente antiaglomerado en formulaciones de recubrimiento, y debido a su volumen es más apropiado si se adiciona en seco hasta el final del proceso de recubrimiento. La sílica micronizada (Syloid) es fácil de suspender en formulaciones de recubrimiento, y tienen muy buen efecto antiaglomerado en cantidades del 5 al 15 %, pero la permeabilidad de la película es algunas veces incrementada y grandes cantidades pueden dar una superficie mate u opaca. (2,7)

tabla 5. Solubilidad y uso recomendado de plastificantes en recubrimientos orgánicos y agua.

	Solubilidad en : (g/L)				Recomendado para:		
	Agua	Etanol	Acetona	Dicloro- metano	Éter de Celulosa	Éster de Celulosa	Polimeta- crilatos
Dietilftalato	1.0	X	-	X	X	X	-
Dibutilftalato	0.4	X	-	X	X	X	X
Acetil trietilcitrato	7.2	-	-	-	-	X	X
Acetil tributilcitrato	Insoluble	-	-	-	-	X	X
Trietilcitrato	65	-	-	-	-	X	X
Glicerol triacetato	71	X	-	-	-	X	X
Glicerol	Miscible	X	-	-	X	X	-
Aceite de castor	Insoluble	X	X	-	-	-	X
1,2 Propilenglicol	Miscible	X	X	-	X	X	X
PEG 6000	Miscible	X	X	X	X	X	X
Dibutil sebacato	Insoluble	X	-	-	-	X	X

Los polietilenglicoles actúan como agentes de pulido y como plastificantes. El pulido se lleva a cabo aspersando 5 g de una solución acuosa de polietilenglicol al 10 % por cada Kg de núcleos en el bombo de recubrimiento y secado subsecuente a baja velocidad.

Los sistemas de coloides, dispersos en agua son sensibles a varios factores del medio, los cuales pueden causar coagulación, por ejemplo: electrolitos, cambios de pH, solventes orgánicos, formación de espuma, la acción del calor y congelamiento y pigmentos finamente distribuidos.(7)

3.1.2. EQUIPO EMPLEADO EN EL RECUBRIMIENTO .

A.Lote de prueba.

Bombo de recubrimiento Erweka AR400 (acero inoxidable, diámetro de 35 cm)

Bomba peristáltica

Sistema de extracción

Sistema de inyección de aire comprimido

Secadora para el cabello sin marca

Pistola de aspersión marca Walter Pilot WAXV, diámetro de la boquilla de 1.5 mm.

Báscula Mettler Toledo Mod. PM2500

Vasos de precipitados de 500 y 1000 ml

3.2. MÉTODOS (6)

3.2.1 MÉTODOS DE MANUFACTURA.

A. Recubrimiento en bombo

El recubrimiento en bombo es una de las técnicas más antiguas empleadas en la industria farmacéutica para la fabricación de comprimidos recubiertos. Este procedimiento se ha empleado recientemente para fabricar microgránulos de acción sostenida y también para proteger algunas sustancias alterables ya sea por la humedad o la luz.

Obtenidos los núcleos de tamaño apropiado (tabletas, núcleos para grageado y microsferas), se recubren aplicando capas de solución del material de recubrimiento o bien, adicionándolo en forma de atomización, mientras los núcleos giran en el interior del bombo. De esta manera, sobre los núcleos se deposita el material de recubrimiento en forma de fina película. (7,10,15)

B. Recubrimiento en lecho fluidizado

En este procedimiento el recubrimiento se produce al suspender los núcleos en un lecho de aire, u otro gas, al mismo tiempo que se dispersa sobre ellas, en forma de fina lluvia, una solución del material de recubrimiento. La película se forma por evaporación del solvente el cual a su vez, lo remueve el aire o el gas que abandona el sistema.

Este procedimiento lo desarrolló inicialmente Würster. El aparato en que se lleva a cabo, se denomina cámara de Würster y consiste en una cámara vertical, estrecha en la parte inferior y más ancha en la superior. El recubrimiento se realiza introduciendo una corriente de aire desde el fondo; la velocidad del aire en la parte más estrecha de la columna es considerable, de tal manera, que las partículas que van entrando en esta zona, son de inmediato levantadas hacia la parte superior. En la parte más ancha de la columna, la velocidad del aire disminuye notablemente haciendo que el aire no sea capaz de sostener las partículas en suspensión, provocando la caída de éstas hacia la zona central o región de trabajo. La velocidad de la corriente de aire en la zona de trabajo puede ser regulada mediante toberas colocadas a una cierta altura. En su parte inferior, se encuentra un tamiz o malla inclinado, que recibe la alimentación del material a recubrir en la parte superior encontrándose el dispositivo de salida en la parte inferior de este plano inclinado. Por debajo de la malla se encuentra un sistema que inyecta aire a una determinada presión. También en la parte inferior, se encuentran algunos dispositivos de calefacción, que permiten dar al aire la temperatura deseada. El material de recubrimiento se inyecta en forma de fina atomización en el interior de la cámara y en una posición inmediatamente debajo de la región de trabajo de la columna. Sin embargo, su ubicación puede ser variada de acuerdo a las necesidades de trabajo.

Para efectuar el recubrimiento, se introducen las partículas en la parte alta de la malla que se encuentra dentro de la columna; allí las toma inmediatamente la corriente de aire que viene desde el fondo y las levanta hacia la zona de trabajo, donde adquiere un movimiento de turbulencia particularmente apropiado para efectuar el recubrimiento. Se inyecta a continuación la solución del material formador de película finamente atomizado, el cual se va depositando sobre las partículas y construyendo sobre ellas la cubierta. (10)

El grosor de la cubierta de los núcleos y las características del producto final, dependen en forma importante del tamaño de los núcleos de partida, concentración de la solución de recubrimiento, naturaleza del solvente utilizado para disolver el material que forma la película, velocidad de atomización y temperatura, y velocidad del aire que se aplica durante el proceso.

3.2.2. MÉTODO DE EVALUACIÓN.

A. Prueba de desintegración.

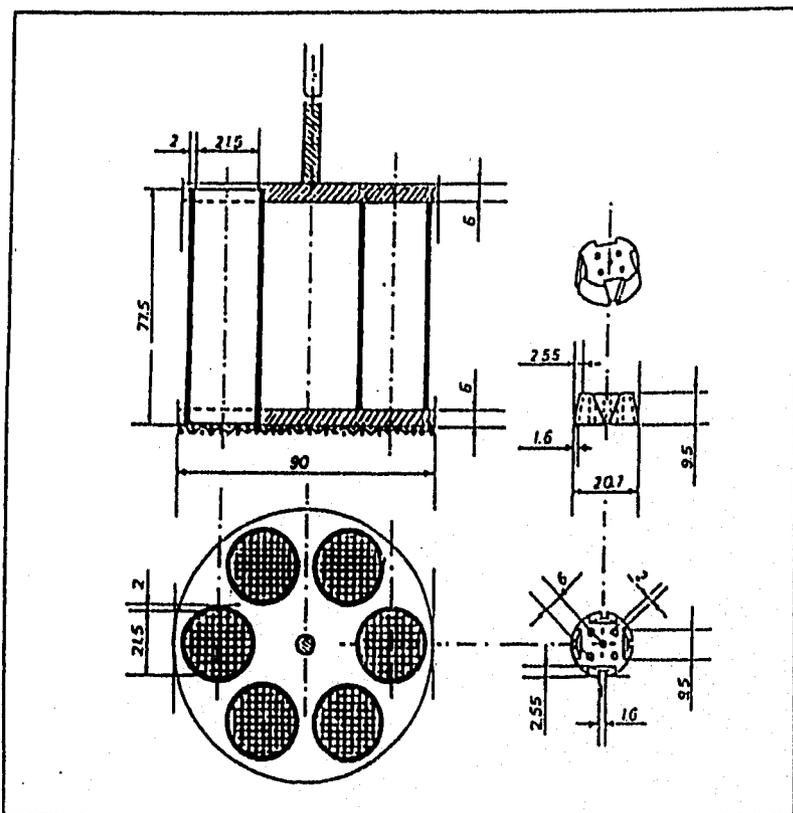
Las viejas farmacopeas recomendaban fluidos intestinales artificiales con un pH de 7.5-8 para las pruebas *in vitro*. Después los pH's fueron reducidos a lo que acontece *in vivo*. La Farmacopea Europea, en acuerdo con, la BP y la USP, especifican un fluido intestinal artificial de un pH de 6.8. Bajo estas condiciones los tiempos de disolución se deben conservar tan cortos como sea posible, por ejemplo, de 10 -20 minutos, para que tienda a ser lo más parecido entre lo ocurrido *in vivo* e *in vitro*.

El proposito de la prueba es garantizar que durante la aplicación de la película de recubrimiento el núcleo es recubierto uniformemente para producir una capa completamente resistente al fluido gástrico y que no presentan un defecto grave que altere las propiedades del producto, por ejemplo como resultado de la abrasión severa de los componentes del recubrimiento. La película de recubrimiento recientemente aplicada es normalmente algo permeable al fluido gástrico y altamente soluble en fluido intestinal. Por tal motivo la prueba se debe llevar a cabo cuando el proceso de recubrimiento se ha completado y los núcleos estan completamente secos.

El material empleado en la prueba a la capa entérica es el desintegrador, un vaso de precipitados de 1,000 ml, un baño maría regulado por un termostato o termómetro (generalmente el desintegrador cuenta con su propia resistencia para mantener el baño de agua a temperatura controlada), agua para el baño, fluido gástrico simulado (ácido clorhídrico 0.1 N, pH 1.3) y fluido intestinal simulado (solución buffer de fosfatos, pH 6.8).

La prueba para las tabletas recubiertas entéricamente siguen las especificaciones de "tiempo de desintegración" de tabletas y cápsulas. Dentro del aparato, se coloca una tableta en cada uno de los 6 tubos de prueba del desintegrador, si la prueba así lo requiere, se colocit sobre cada tubo un disco (ver diagrama), se sumerge la canastilla en el jugo gástrico simulado, se enciende el equipo y se agita durante 2 horas. Después la canastilla es retirada del equipo y se inspeccionan las tabletas. No deben presentar ninguna señal de desintegración o rompimiento de la capa - que resulte en una liberación del ingrediente activo - . Se cambia el fluido de prueba a buffer de fosfatos pH 6.8 y se coloca un disco en cada uno de los tubos de prueba. Las tabletas cumplen con la especificación si todas son desintegradas en un lapso proporcional al grosor de la película de recubrimiento, y el cual generalmente es menor al tiempo de permanencia del fármaco en el duodeno (0.5 horas), que es el sitio de mayor absorción. (10)

EQUIPO DE DESINTEGRACIÓN



IV. RESULTADOS

4.1. CÁLCULOS Y TABLAS.

Cálculos realizados para obtener la cantidad de recubrimiento entérico necesaria para recubrir 2.000 Kg de núcleos

DATOS

Peso promedio : 160 mg \pm 5 % (152 mg - 168 mg)

Espesor (Altura) : 3.2 - 3.4 mm

Diámetro : 8 mm

Dureza : 3.0 - 5.5 kp

Friabilidad : menor o igual al 1 %

Desintegración : menor a 15 minutos c/discos en agua a 37 °C

Fórmula para calcular el área superficial

$$A = \Pi (d \times h + 1/2d^2)$$

Donde

A = Área superficial del núcleo

d = Diámetro del núcleo

h = Altura del núcleo

Sustitución

$$A = 3.1416 [(8 \text{ mm} \times 3.4 \text{ mm}) + 1/2 (8 \text{ mm})^2]$$

$$A = 185.98 \text{ mm}^2$$

Fórmula para calcular la cantidad de polímero no en dispersión, expresado en porcentaje, necesario para recubrir los núcleos :

$$\text{Porcentaje de Polímero} = \frac{A \times L}{W}$$

Donde

A = Área superficial

L = mg de polímero/cm² de área superficial

W = peso del comprimido

Sustitución

$$\text{Porcentaje de polímero} = \frac{185.98 \text{ mm}^2 \times 4 \text{ mg/cm}^2}{160 \text{ mg}}$$

$$\text{Porcentaje de polímero} = 4.64 \%$$

El resultado se expresa como un porcentaje debido a las conversiones que se realizan durante la transformación de unidades y de multiplicarlo por 100 (porcentaje).

1000 g de núcleos ----- 100 %

X g de núcleos ----- 4,64 %

X = 46.4 g de núcleos que equivalen a 46.4 g de polímero seco necesario para recubrir 1000 g de núcleos

Ahora bien, si la dispersión acuosa de Eudragit L 30 D contiene 30 % de sustancia polimérica seca, por lo tanto los resultados que dan como sigue :

300 g de polímero seco ----- 1000 g de Dispersión acuosa de Eudragit L 30 D al 30 %.

46.4 g de polímero seco ----- X g de Dispersión acuosa de Eudragit L 30 D al 30 %.

X = 154.66 g de Dispersión acuosa de Eudragit L 30 D al 30 %

Se adiciona el 20 % de plastificante en relación a la cantidad de polímero seco, es decir :

46.4 g de polímero ----- 100 %

X g de polímero ----- 20 %

X = 9.28 g de polímero que equivale a 9.28 g de plastificante

Por lo tanto, la formula para recubrir 2.000 Kg de núcleos es la siguiente :

Cantidad adicionada	Para 1.000 Kg	Para 2.000 Kg
Eudragit L 30 D dispersión acuosa	154.66	309.32 g
Eudraflex	9.28	18.56 g
Agua	77.33	154.66 g
Total	241.27	482.54 g

CONDICIONES DE OPERACIÓN

Velocidad del bombo	24 rpm
Presión de aire de aspersión	1.2-1.4 bar
Temperatura de aire de entrada	60 °C
Flujo de solución (gasto)	9 g/min
Extracción de aire	al máximo
Temperatura de los núcleos	40- 45 °C
Tiempo de precalentamiento	5 min

Con estas condiciones se aplicó el Eudragit L 30 D sobre los núcleos, de forma continua, durante 40 minutos, sin que se presentaran problemas de aglomerado entre los núcleos, posteriormente se dejaron rodar para eliminar el exceso de humedad de los núcleos recubiertos, durante 5 minutos, a una velocidad de 12 rpm, y se extendieron sobre una charola de acero inoxidable durante 1 hora.

Posteriormente se tomo una muestra para realizarle la prueba de resistencia al jugo gástrico, obteniéndose que todos los núcleos presentaron zonas delgadas en la película que ocasionaron fracturas, por donde el medio penetro a los núcleos, desintegrándolos y disolviéndolos.

Con estos resultados se decidió realizar más pruebas, para lo cual, los núcleos ya recubiertos con 4 mg de polímero por cm^2 de superficie, se les adiciono mayor cantidad de Eudragit L 30 D dispersión acuosa, hasta obtener una cantidad de 8 mg de polímero por cm^2 de superficie, tomando una muestra intermedia la cual contiene 6 mg de polímero por cm^2 de superficie. Ya que la bibliografía recomienda un grosor de la capa de recubrimiento de 4-6 mg de polímero por cm^2 se decidió llegar a un grosor de 8 mg de polímero por cm^2 de superficie con lo cual, podemos evaluar si las grageas requieren mayor cantidad de recubrimiento, para tener el punto optimo al cual la capa de recubrimiento cumple con las especificaciones de la prueba de desintegración.

Las cantidades aplicadas para los 2 kg de núcleos recubiertos con anterioridad son las siguientes:

Cantidad adicionada	Para 6mg/cm ²	Para 8 mg/cm ²
Eudragit L 30 D dispersión acuosa	154.66	309.32 g
Eudraflex	9.28	18.56 g
Agua	77.33	154.66 g
Total	241.27	482.54 g

CONDICIONES DE OPERACIÓN

Velocidad del bombo	24 rpm
Presión de aire de aspersión	1.3 bar
Temperatura de aire de entrada	60 °C
Flujo de solución (gasto)	7 g/min
Extracción de aire	al máximo
Temperatura de los núcleos	40- 45 °C
Tiempo de precalentamiento	5 min

Se obtuvieron 2 muestras , que se analizaron con la prueba en jugo gástrico simulado. Obteniendo los siguientes resultados de estas pruebas:

a) La muestra conteniendo 6 mg/cm^2 siguió presentando zonas que a los 90 minutos de prueba, se hinchaban formando burbujas, por filtración el medio, y después de terminada la prueba, éstas zonas presentan reblandecimiento. Éste problema se presentó en dos de los seis núcleos recubiertos que se analizaron. No es aceptable, ya que, si el principio activo es susceptible al jugo gástrico, la filtración que se produce puede degradar el principio activo o disminuir su actividad sin alcanzar la dosis terapéutica necesaria.

b) La muestra conteniendo 8 mg/cm^2 resultó satisfactoria, ya que todos los núcleos resistieron la prueba en jugo gástrico simulado. No presentaron imperfecciones y el tiempo de desintegración en jugo intestinal simulado fué de 15 minutos aproximadamente. Esto asegura una adecuada disolución de la forma farmacéutica en el intestino.

En esta prueba el tiempo de aplicación de todo el polímero fué de 50 minutos, sin contar el tiempo que se ocupó en secar los núcleos a la mitad del proceso para obtener la primera muestra, y después continuar recubriendo.

Los núcleos obtenidos después del recubrimiento total presentaron un peso promedio de 181.8 mg por núcleo recubierto, restando el peso de los núcleos (que es de 160 mg), obtenemos una cantidad de 21.8 mg de recubrimiento por núcleo, que es aproximadamente un 40-45 % del peso obtenido con un recubrimiento entérico, con otros materiales diferentes al Eudragit (acuoso u orgánico), como por ejemplo, los derivados de la celulosa.

V. Discusión

5.1 Sobre el procedimiento utilizado

El recubrimiento de núcleos con dispersión acuosa es una técnica sencilla, que requiere de un equipo tradicional de recubrimiento con película. Los posibles problemas que se pudiesen presentar durante la operación de recubrimiento son controlables. Los requerimientos principales durante el recubrimiento son:

- A) Una aspersión en cantidad adecuada que permita el equilibrio con el secado,
- B) Un suministro de aire caliente adecuado que mantenga la temperatura de los núcleos, permita la evaporación del solvente y el secado de la película de recubrimiento,
- C) Un equipo de extracción adecuado que permita la expulsión del solvente del sistema (con lo cual evitamos su acumulación y posible condensación, que de no ser eliminada del sistema provoca aglomeración de los núcleos).

Contando con todo esto, el recubrimiento con película utilizando dispersiones acuosas es una técnica bastante accesible para cualquier laboratorio, la cual poco a poco va a sustituir a los procesos que utilizan solventes orgánicos. Tanto por la disminución de riesgos operacionales, reducción de costos de instalación y equipo, eliminación de problemas de salud en los operadores por periodos prolongados de exposición a los solventes orgánicos, disminución de equipos de protección y seguridad, y tal vez lo más importante, la reducción en la contaminación que se emite al medio ambiente.

El recubrimiento con Eudragit L 30 D en dispersión acuosa es un procedimiento que se lleva a cabo en un tiempo menor que el recubrimiento con polímeros dispersos o solubles en solventes orgánicos, por lo que el proceso de aplicación y recubrimiento se reduce considerablemente, lo que significa que hay una reducción de los tiempos de fabricación, y de los costos que implica el proceso como son: suministros de aire caliente, suministro de aire comprimido, mano de obra, etc..

Observamos que el grosor de la película es un factor importante para la obtención del efecto gastroresistente. Con una película de recubrimiento con un grosor de 4 mg/cm^2 la resistencia al jugo gástrico no se alcanza en el tiempo requerido (que es de 2 horas), visualmente la película recubre completamente al núcleo, pero es tan delgada que permite demasiada filtración del medio al interior del núcleo, con lo que el núcleo se disuelve en el interior, por lo tanto la prueba no satisface los requerimientos de resistencia. Adicionando un cantidad mayor de película de recubrimiento, hasta alcanzar un grosor de recubrimiento de 6 mg/cm^2 , observamos que durante la prueba de resistencia al jugo gástrico, algunos de los núcleos presentaban zonas de hinchamiento de la película, lo que indica un exceso de filtración del medio en esas zonas. Estas zonas al final de la prueba presentan un reblandecimiento de la película, debido al medio que se filtro y a la pérdida de dureza del núcleo. Se continuo adicionando una cantidad mayor de película de recubrimiento hasta alcanzar un grosor de 8 mg/cm^2 , al realizarles la prueba de resistencia al jugo gástrico a los núcleos obtenidos, todos resistieron dos horas en el jugo gástrico sin presentar ninguna alteración en la película y consecuentemente en el núcleo, con lo que la prueba se satisface por completo. Finalmente el tiempo de desintegración en jugo intestinal es completamente adecuado para obtener una liberación y una acción adecuada del principio activo.

5.2 Variaciones encontradas.

-Uno de los principales cambios encontrados durante el recubrimiento de núcleos con dispersiones acuosas con respecto a sus homólogos con solventes orgánicos es que el grosor de la película es mucho menor, por lo que se requiere menor cantidad de material de recubrimiento necesario para obtener la protección gastroresistente deseada, con lo que se justifica que el proceso se lleve a cabo más rápidamente. Esto implica una reducción en el peso del núcleo recubierto, ya que, mientras en un recubrimiento con materiales como los derivados de la celulosa el peso del núcleo recubierto se ve incrementado en un 30-35 %, en un recubrimiento con Eudragit L 30 D el peso del núcleo se ve incrementado en un 10-15 %, lo que también implica una reducción considerable en el tamaño del núcleo recubierto

-Otro de los cambios importantes durante el recubrimiento con Eudragit L 30 D, y que no se lleva a cabo en este experimento, es que este tipo de películas de recubrimiento pueden adquirir una apariencia y un brillo adecuado, que sea agradable a los sentidos, con lo que se pueden evitar etapas de recubrimiento posteriores para dar el acabado final al producto (como en el grageado convencional, cuyas etapas subsecuentes son: grageado con azúcar, alisado, pulido y brillado), lo que facilita la reducción en costos y de tiempo de manufactura del proceso de grageado.

-Otro cambio importante encontrado con el recubrimiento con Eudragit L 30 D es el aumento en el costo del material de recubrimiento. Si bien, por ejemplo, en un recubrimiento con un polímero derivado de la celulosa el costo es algo elevado, el costo del recubrimiento con Eudragit L 30 D se incrementa aproximadamente de 2.5 a 3 veces. Por lo que, el costo al principio puede ser un poco elevado, pero considerando todas las ventajas que este tipo de sistemas ofrecen, a largo plazo, el cambio reditúa en un ahorro potencial en muchos aspectos.

VI. Conclusiones

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

El recubrimiento de núcleos es una técnica bien conocida, aunque aún ahora, muchos de estos procesos están en función de la experiencia de los operadores, de la formulación de la capa de recubrimiento que aplican, del tiempo o las condiciones de secado. Por tal motivo, se modificaron los procesos y surgió una nueva técnica, el recubrimiento con película, el cual en sus inicios utilizaba solventes orgánicos como el cloruro de metileno, el alcohol isopropílico, la acetona, el cloroformo, etc. que por sus ventajas fueron preferentemente usados en esta técnica. Estas ventajas son: el bajo punto de ebullición de los solventes, la solubilidad de los materiales de recubrimiento y la calidad del recubrimiento que se obtiene. Aunque con esta tecnología se presentaron otro tipo de problemas inherentes al proceso, el alto costo en la instalación del equipo, las medidas de seguridad que se tuvieron que tomar tanto a las instalaciones, como al personal que laboraría con estos materiales, la reglamentación en cuanto a: la cantidad de solvente tolerado en jornadas de trabajo, la cantidad de solvente máxima para evitar una explosión, los equipos de protección, la cantidad máxima permisible de emisión de estos contaminantes al medio ambiente, etc. Por tal motivo, las investigaciones llevaron al desarrollo de recubrimientos con los mismos materiales o a innovar en el desarrollo de nuevos productos para el recubrimiento y las técnicas de aplicación.

A partir de estas investigaciones, surgieron una serie de productos nuevos derivados de los polímetacrilatos, los cuales tienen como finalidad, eliminar todos los riesgos inherentes al empleo de los solventes orgánicos, durante los procesos de recubrimiento con película. Este tipo de polímeros son insolubles en agua, pero, mediante un proceso adecuado se pueden obtener partículas muy pequeñas, las cuales son dispersadas en agua.

Por lo tanto, la utilización de polímeros no solubles en agua, pero que pueden ser dispersadas en este disolvente, son una alternativa bastante viable para la fabricación de formas farmacéuticas que requieren un recubrimiento, sin que se presenten los problemas inherentes a sus homólogos en solventes orgánicos.

Así, este trabajo es una propuesta para el recubrimiento de formas farmacéuticas que requieren una resistencia a las condiciones del estómago o que pueden irritar la mucosa gástrica, utilizando un tipo de polímeros no solubles en agua, los polimetacrilatos, pero que son dispersados en agua, obteniendo buenos resultados de aplicación en un tiempo menor o ligeramente igual al que se emplearía durante la fabricación con recubrimientos orgánicos. El proceso se lleva a cabo bajo condiciones controlables, las cuales pueden ser adaptadas según los requerimientos del producto que se desea recubrir. Y sobre todo, eliminamos la emisión de contaminantes al medio ambiente, con lo que se cumplen no solo las especificaciones que la Secretaría de Salud y SEDESOL exige, sino además, cumplimos con los requerimientos que la misma sociedad nos exige sobre el daño que le estamos causando al medio ambiente y por tanto a su salud.

VII. BIBLIOGRAFIA

- 1 Bodmeier R. and Wang J., Microencapsulation of drugs with aqueous colloidal polymer dispersions, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 82, No. 2, February 1993
- 2 Dawn E. Hutchings and Adel Sakr, Influence of pH and plastizers on drug release from ethylcellulose pseudolatex coated pellets, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 83, No. 10, October 1994
- 3 Handbook of Pharmaceutical Excipients, Second Edition, American Pharmaceutical Association
- 4 Helman José, Farmacotécnia teoría y práctica, Compañía Editorial Continental S.A., 1a. Edición, México 1981, Vol. 6.
- 5 Hilton Alan K. and Deasy Patrick B., Use of hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate in an enteric polymer matrix to design controlled-release tablets of amoxicillin trihydrate, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 82, No. 7, July 1993.
- 6 Hua-Pin Huang, Surendra C. Mehta, Galen W. Raderbaugh, and Mahdi B. Fawzi, Mechanism of drug release from an acrylic polymer-wax matrix tablet, *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 83, N. 6, June 1994.
- 7 Issac Ghebre-Sellaise, Multiparticulate oral drug delivery, Parke-Davis Pharmaceutical Research Division, 1994

8 Lalla J.K. and Bhat Shruti U., Controlled-release isosorbide dinitrate pellets. Part I. Design and Evaluation of controlled-release dosage form, *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 82, N. 12, December 1993.

9 Lechuga Ballesteros David, Efectos de surfactantes hidrofílicos sobre la liberación de clorhidrato de papaverina de una matriz de cera inerte, FES Cuautitlán, México 1985.

10 Lehmann K., Rothgang G., Bösl H.M., Drener D., Petereit H., Liddiard C., Weistbrod W., Practical Course in Laquer Coating, Röhm Pharma, GMBH Weitersdat 1989, pp. 10-31

11 Lenga R. E., The Sigma-Aldrich Library of Chemical Safety Data, 2ª Edición, Sigma Aldrich Co., E.U. 1988.

12 Martín A., Swarbrick J., Cammarata A., Physical pharmacy, physical chemical principles in the pharmaceutical sciences, Ed. LEA & FEBIGER, Philadelphia, USA 1983, 3a. edición, capítulo 15.

13 Román Fernando D., Innovación y desarrollo farmacéutico, Asociación Farmacéutica Mexicana, México 1990

14 Torres J. J., Villafuerte R. L., Efecto de la humedad sobre las características de compactación de polvos farmacéuticos, *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, Vol. 23, No. 1, Abril-Mayo 1992.

15 Vázquez Limón Patricia, Recubrimiento de núcleos con lacas dispersadas en solventes orgánicos, UNAM, México 1982.

16 Veena Batra, Ashis Bownick, Basanta K. Behera and Alok R. Ray, Sustained release of ferrous sulfate from polymer-coated gum arabica pellets, *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 83, N. 5, May 1994.

17 Walsh D., Chemical Safety Data Sheets, Royal Society of Chemistry, Inglaterra, 1989.

18 Windholz M., The Merck Index, 11ª Edición, Merck & Co., Inc., E.U. 1989.