



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**EVALUACION DE RECUBRIMIENTO NO ENTERICOS
EMPLEADOS EN FILM COATING**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

JOEL TRINIDAD ORDUÑO



**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA**

MEXICO, D.F.

2004



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



Jurado asignado

Presidente Maria del Socorro Alpizar Ramos
Vocal Francisco García Olivares
Secretario Eduardo Jiménez Leyva
1er sup. Raúl Lugo Villegas
2do sup. Ivan Alejandro Franco Morales

Sitio donde se desarrollo el tema:

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica , Planta baja, Edificio A, Facultad de Química.
Ciudad Universitaria. México, D.F.

Asesor del tema:

M. en C/ Maria del Socorro Alpizar Ramos

Sustentante:

Joel Trinidad Ordoño

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Joel Trinidad Ordoño

FECHA: 04-05-04

FIRMA: [Handwritten Signature]

AGRADECIMIENTOS

A la Maestra M. Socorro Alpizar Ramos. Por todo el tiempo, la asesoría y apoyo incondicional que me brindo.

A los profesores Eduardo Jiménez L y Francisco García O. Por sus valiosos comentarios para este trabajo.

A mis padres Por su paciencia y apoyo durante toda mi educación.

A Esperanza y Fernanda por su paciencia y apoyo en los momentos difíciles y en los momentos felices.

A mis amigos Enrique Navoa y Alfredo Baeza. Por su amistad y energía transmitida durante toda mi carrera.



INDICE

1.-Introducción	1
2.- Objetivos	2
3.- Generalidades	3
• 3.1 Grageas	3
• 3.2 Motivos para el recubrimiento de tabletas	3
• 3.3 Métodos utilizados en la actualidad	3
• 3.4 Tipos de recubrimiento	4
• 3.5 Razones para el recubrimiento entérico	4
• 3.6 Características de núcleo	4
• 3.7 Procedimientos de manufactura	5
• 3.7.1 Recubrimiento convencional	5
• 3.8 Recubrimiento por capa fina	8
• 3.9 Excipientes empleados en Film coating	9
4.0 Caracterización de las tabletas	13
• 4.1 Problemas en el proceso de recubrimiento	14
5.0 Propiedades de los recubrimientos EUDRAGIT	15
• 5.1 EUDRAGIT NE Y EUDRAGIT RS	15
• 5.2 EUDRAGIT NE 30 D	16
• 5.3 EUDRAGIT RS 30 D	18
• 5.4 EUDRAGIT EPO	19
• 5.5 EUDRAGIT RD 100	21
6.0 Fabricación de núcleos	23
• 6.1 Formulación	23



• 6.2 Material y equipo	24
• 6.3 Procedimiento	24
• 6.4 Compresión	26
• 6.5 Tabletas recubiertas capa fina Eudragit NE 30 D	27
• 6.6 Tabletas recubiertas capa fina Eudragit EPO	31
• 6.7 Tabletas recubiertas capa fina Eudragit RD 100	35
• 6.8 Tabletas recubiertas capa fina Eudragit RS 30 D	40
7.0 Resultados	43
• 7.1 Núcleos placebo	44
• 7.2 Evaluación analítica de las tabletas recubiertas con Eudragit NE 30 D	48
• 7.3 Evaluación analítica de las tabletas recubiertas con Eudragit EPO	51
• 7.4 Evaluación analítica de las tabletas recubiertas con Eudragit RD 100	54
• 7.5 Evaluación analítica de las tabletas recubiertas con Eudragit RS 30 D	57
8.0 Gráficas de resultados	60
9.0 Análisis de resultados	61
10 Conclusiones	62
11 Referencias bibliográficas	64



1.-INTRODUCCION

El recubrimiento de los medicamentos es uno de los procesos más antiguos que continua utilizándose en la industria farmacéutica. El recubrimiento de tabletas es una operación unitaria en la que una capa o capas de cierto espesor con una composición apropiada se coloca sobre la superficie de las tabletas o núcleos.

En la actualidad el recubrimiento de núcleos se realiza por métodos como: Grageado con azúcar, por capa fina, por compresión y recubrimiento electrostático. En particular el de capa fina con grandes ventajas tales como reducción del tiempo de proceso, presentación, facilidad en el proceso y con bases solubles en agua. En nuestros tiempos tiene muchas ventajas como seguridad industrial y manejo de desechos.

En este trabajo utilizaremos el método de película fina empleando recubrimientos EUDRAGIT no entéricos.

El desarrollo experimental nos presenta la cronología del trabajo efectuado, desde la fabricación de los núcleos adecuados, como las técnicas de recubrimiento empleadas.

Se eligieron recubrimientos EUDRAGIT por ser de los mas utilizados en la industria farmacéutica. En este trabajo se analizan diferentes tipos de recubrimientos no entéricos de diferente composición y función.

Los polímeros de EUDRAGIT®, son la opción preferida para las formulaciones orales sólidas, de tal forma que en la actualidad son imprescindibles para la fabricación de capas entéricas y no entéricas, en formulaciones de liberación sostenida así como de liberación rápida.



2.-OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Introducir el método de film coating de manera práctica en la asignatura de tecnología farmacéutica II, utilizando recubrimientos no entéricos .

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Proponer una metodología para la fabricación de tabletas recubiertas utilizando como filminógeno EUDRAGIT, identificando los factores críticos en el proceso.
- Proponer 4 guiones experimentales para la fabricación de tabletas recubiertas empleando EUDRAGIT®.



3.-GENERALIDADES

3.1. Tabletas recubiertas (Grageas) ^(1,4,8)

Las tabletas recubiertas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación única que están recubiertas por azúcar o material polimérico.

3.2. Motivos para el recubrimiento de las tabletas ^(1,8)

- Mejorar la apariencia de la tableta, evitando el rechazo del cliente.
- Enmascarar olores y sabores desagradables
- Contribuir a la estabilidad de los fármacos protegiendo de la humedad, luz y oxígeno.
- Facilitar su administración, ya que una superficie suave y lisa, que favorece su deglución en gargantas rebeldes.
- Regular el sitio de acción del principio activo.
- Prevenir la formación de polvos y facilitar así el acondicionado.
- Facilitar la identificación del producto(uso de películas coloreadas).
- Mejorar la resistencia del medicamento, de tal manera que los materiales de recubrimiento sean más resistentes durante su manejo.

3.3.-Métodos de recubrimiento utilizados en la actualidad ^(1,8)

1. Recubrimiento convencional o de azúcar comúnmente conocido como "grageado".
2. Recubrimiento de película (film coating) con sus dos variantes orgánico y acuoso.
3. Recubrimiento por compresión.
4. Recubrimiento electrostático.

El método de Film Coating tiene grandes ventajas al reducir notablemente el tiempo del proceso, favorecer la presentación, facilidad del proceso y con bases solubles en agua en nuestros tiempos tiene ventajas como; seguridad industrial y manejo de desechos.



3.4.-Tipos de recubrimiento ⁽¹⁾

- **No entérico.-** Se emplean materias primas solubles a pH ácido, asegurando un mínimo efecto de recubrimiento por ejemplo derivados de celulosa, PVP, derivados acrílicos y polietilenglicol de alto peso molecular.
- **Entérico.-** Es el recubrimiento que resiste la acción de fluidos gástricos y se disgrega a valores de pH cercanos a 8.0. En general las cubiertas entéricas empleadas se mantienen no disociadas en el pH del estómago, pero se ioniza con facilidad cuando el valor de pH se incrementa. Los materiales más empleados son acetofalato de celulosa, FAPV y resinas acrílicas.¹

3.5.-Razones para el recubrimiento entérico

- Prevenir la digestión gástrica o degradación del fármaco.
- Proteger al estómago de posibles interacciones.
- Prevenir la disolución del fármaco antes de llegar al intestino.
- Evitar náusea y vómito causado por el fármaco
- Controlar la velocidad de absorción.

3.6.-Características del núcleo

Biconvexo.- Lo que 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 recubrimiento.

Dureza.- Deberán ser lo suficientemente duras para resistir el rigor del proceso de recubrimiento (mínimo 3.0 Kp).

Secos. Libres de polvo

Friabilidad.- No mayor al 1%, de preferencia inferior al 0.5%.



3.7.-Procedimientos de manufactura ^(1,3,4,8)

1. Recubrimiento convencional o de azúcar comúnmente conocido como "grageado".
2. Recubrimiento de película (film coating) con sus dos variantes orgánico y acuoso.
3. Recubrimiento por compresión.
4. Recubrimiento electrostático.

3.7.1.-Recubrimiento convencional

3.7.1.1 Ventajas:

1. El equipo utilizado es sencillo y económico
2. Los productos con recubrimientos con azúcar son elegantes y tienen una gran aceptación por parte del paciente
3. Se corrigen las imperfecciones del núcleo
4. El sabor dulce que confiere al núcleo favorece su aceptación

3.7.1.2 Desventajas:

1. El tamaño y el peso del producto terminado se incrementa notablemente
2. La alta dependencia con el operario hace difícil la posibilidad de automatización
3. El proceso es lento
4. No se conserva la apariencia del núcleo
5. El empleo de azúcar es una limitante para su uso en pacientes diabéticos.

3.7.1.3 Proceso de Manufactura

Sellado

La aplicación de la capa de sellado tiene como propósito aislar al núcleo de las capas acuosas que serán aplicadas en las subsecuentes fases. Es decir, impermeabiliza al núcleo, evitando la desintegración del núcleo así como una posible migración de algunos de los componentes del núcleo al recubrimiento.

La capa de sellado consiste en la aplicación de un recubrimiento polimérico sobre la superficie de los núcleos, algunos polímeros que se emplean son la goma laca, zeína, hidroxipolimetilcelulosa,



acetato ftalato de celulosa entre otros. Estos polímeros son disueltos (a una concentración de 15 al 30 %).

Engrosado

Durante la fase de engrosado se redondean los bordes y eliminan las imperfecciones del núcleo. En esta etapa se emplean polvos de relleno, como talco, carbonato de calcio, sulfato de calcio, caolín y dióxido de titanio.

Además pueden emplearse también formadores de película auxiliares como la goma de acacia, gretina o algún derivado de celulosa para mejorar la integridad del recubrimiento.

Alisado

Una vez formada la gragea por medio de la capa de engrosado, es necesario que la superficie del recubrimiento sea lisa y libre de irregularidades, como un requisito previo a la aplicación del color. Dependiendo del grado de alisado requerido, la capa de alisado puede consistir simplemente de un jarabe de azúcar al 70%, conteniendo dióxido de titanio como agente opacante y blanqueador. En ocasiones con colorante para proveer de una base adecuada para las subsecuentes capas de color.

Coloración

El impacto visual de color es inmediato y se asocia globalmente con la calidad. Además el uso de colorantes ofrece una ventaja terapéutica, ya que tiene una importancia psicológica para el paciente, ya que este lo identifica más fácilmente, disminuyendo el riesgo de confusión.



Pulido

La aplicación de la capa de pulido es relativamente sencilla. Fundamentalmente consiste en la aplicación de soluciones orgánicas de cera de abejas, cera carnauba y cera candelilla. Las grageas coloreadas, son colocadas en un bombo pulidor cuyo interior tiene un revestimiento de fieltro, el cual en conjunto con la solución de ceras al interactuar con las tabletas recubiertas, dan el acabado brillante que caracteriza las grageas.



3.8.-RECUBRIMIENTO POR PELÍCULA FINA (Film Coating)

3.8.1.-Ventajas:

1. Reducción sustancial del peso en comparación con el recubrimiento convencional. Ya que con el film coating se incrementa el peso en tan solo un 2 a un 4 %; y en el recubrimiento convencional se incrementa entre un 50 y un 100% el peso del núcleo.
2. Un proceso más rápido
3. Recubrimiento más resistente.
4. Gran flexibilidad en la optimización de formulaciones como resultado de la disponibilidad de un amplio rango de materiales para recubrir.
5. Un proceso simplificado 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.
7. Permite apreciar los logos del núcleo al aplicar recubrimientos incoloros.

3.8.2.-Desventajas:

1. Empleo de solventes orgánicos por su toxicidad, riesgo de incendio o explosión, contaminación y el costo relativamente alto de este tipo de solventes.
2. No se corrigen las imperfecciones del núcleo
Inversión inicial alta.

El proceso de recubrimiento de película debe permitir:

1. Un balance entre control de adición del líquido recubridor y la velocidad de secado durante el proceso.
2. Uniformidad en la distribución del líquido en la superficie del producto que va a ser 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 de la solución formadora de la película es finamente atomizada y liberada 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 material a recubrir.

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

Por este motivo es necesario hacer un balance apropiado entre la velocidad del líquido recubridor y el proceso de secado.

3.9.- Excipientes empleados en Film coating ^(5,8,10)

3.9.1 Agente Filmínógeno

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

Los filmínógenos deben contar con las siguientes características:

1. Solubles en los solventes empleados en el proceso.
2. Solubles entre los límites del pH del tracto gastrointestinal.
3. Que sea capaz de producir una capa continua de espesor uniforme y estéticamente agradable.
4. Carecer de color, olor y sabor.
5. Ser capaces de aceptar pigmentos.
6. Ser inerte.
7. Resistente a las cuarteaduras, la humedad, la luz y los cambios de temperatura.
8. De fácil adquisición y costo bajo.

Los agentes filmínógenos más empleados son: derivados de la celulosa, derivados de polioxietilenos, derivados vinílicos y derivados acrílicos así como gomas neutrales.



3.9.2 Plastificantes

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.

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 cese crítico de movimiento molecular.⁵ En esas condiciones el polímero exhibe muchas de las propiedades de los cristales orgánicos, incluyendo tenacidad, dureza y fragilidad. Por esta razón, la temperatura de transición vítrea es generalmente descrita como una temperatura debajo de la cual el polímero es frágil y sobre la cual el polímero es flexible.

Debido a que la temperatura de transición vítrea de la mayoría de los polímeros usados en el recubrimiento por película esta 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 polímeros e imparten flexibilidad)

Normalmente se hace referencia a dos tipos de plastificantes. 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 filminógena para modificar las características de la película debido al efecto que este tendrá sobre los enlaces intermoleculares entre las cadenas de los polímeros. Principales plastificantes empleados en el recubrimiento de película



Alcoholes polihídricos	Propilen glicol
	Glicerol
	Polietilen glicoles
Esteres de citrato	Triacetato de glicerilo
	Trietilcitrato
	Acetiltriethylcitrato
Esteres de Ftalato	Dietil Ftalato
Aceites	Aceites de castor
	Aceite mineral

3.9.3 Colorantes

El uso conveniente de colorantes ha sido mencionado anteriormente. Un colorante farmacéutico ideal debe cumplir las siguientes características: Tener un alto poder de tintura; ser químicamente y físicamente inerte (no debe interactuar con los componentes de la formulación); ser físicamente estable.

Ejemplos de colorantes: Colorantes solubles en agua (amarillo No. 5 y Azul No. 2), otras lacas (rojo NO.6), pigmentos inorgánicos (dióxido de titanio, oxido de hierro, sulfato de calcio, carbonato de calcio), colorantes naturales (carmín).

3.9.4 Solvente

Debe ser muy especial la elección de solvente ya que debe tender a diversos factores. El primer requisito es la capacidad para formular una solución con el polímero de elección, ya que la solución polimérica optima llevará a la elección del polímero, que produzca películas con mayor fuerza cohesiva y mejores propiedades mecánicas.

Solventes empleados en Film Coating.



Agua

Alcoholes

Metanol

Etanol

Isopropanol

Esteres

Etilacetato

Etil lactato

Cetonas

Acetona

Hidrocarburos colorados

Cloruro de metileno 1:1

Tricloroetano

3.9.5 Equipo empleado en Film Coating

Bombos convencionales.- En un principio los diseños de los bombos en la industria farmacéutica eran parecidos a los que se utilizan en la industria confitera. El termino convencional de bombo de recubrimiento fue usado para describir las formas esféricas, hexagonal o en forma de pera.

La sencillez del diseño del bombo lo hace muy popular. El secado del producto recubierto es realizado por medio de la inyección de aire caliente; el exceso de aire y la humedad son extraídos mediante un sistema de extracción.

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

Algunas modificaciones a los bombos convencionales, son importantes como; una bombo angular que rota en un eje horizontal, con acceso al interior del bombo a través de ductos abiertos en el fondo y en la parte trasera del bombo. Con el tiempo se ha realizado cambios en este diseño de bombos, tales equipos son disponibles comercialmente. Un ejemplo es el bombo de recubrimiento Pellegrini.



Otra modificación ha sido una sustitución a la forma cilíndrica, esta gira en forma horizontal y tiene algunas regiones perforadas. El diseño permite el flujo de aire a través del bombo. A partir de este diseño básico se han diseñado otros modelos, por ejemplo en el Acela-Cota y Hi-Coater, en los que el flujo de aire es a través del lecho las tabletas y sale a través de una ranura del bombo.

Equipo de lecho fluido

La tecnología del sistema de lecho fluido fue introducida en la industria en los años 30 aproximadamente, este ofrecía un secado rápido tanto de polvos y gránulos. Subsecuentemente en los años 1960, la adición de boquillas de atomización permitirían un mejor secado de acción.

El proceso de lecho fluido, ha sido aplicado al recubrimiento de sólidos farmacéuticos. El equipo especial para este propósito se basó originalmente en un diseño patentado en los años 50 por Wurtser. El diseño del proceso de Wurtser consiste en:

1. Una cámara de recubrimiento.
2. Interior dividido: el diámetro de una lámina o placa perforada en la porción central y en la periferia.

Boquillas de automatización localizadas en el centro del plato que distribuye el aire.

Los productos que son recubiertos en una cámara de Wurtser se caracterizan por tener una distribución uniforme del recubrimiento. Así mismo el proceso muestra excelentes características de secado. Consecuentemente esto repercute en el costo del proceso. Sin embargo las necesidades de recubrir ciertos polvos o gránulos hacen que el proceso sea altamente eficiente para este 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.

4.0.-Caracterización de las tabletas

La caracterización de las tabletas tiene como objetivo el evaluar las cualidades del producto con respecto al proceso y garantizar su uniformidad en la fabricación de lote a lote. Las determinaciones analíticas empleadas son: apariencia, peso promedio, tiempo de desintegración, % de disolución del fármaco, contenido del fármaco, dimensiones y uniformidad de peso.



4.1.-Problemas en el proceso de recubrimiento

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 la fragmentación de los núcleos y la erosión de los mismos. Los problemas más comunes son:

- **Picado.-** Es el resultado de un suministro de líquido mayor que la capacidad de secado, de modo que las tabletas se adhieran entre ellas y después se pican al separarse.
- **Piel de naranja o aspereza.-** Se debe al secado prematuro de gotitas atomizadas de solución o pueden ser consecuencia de rociar una solución de cobertura muy viscosa.
- **Moteado.-** Es el resultado de la distribución poco homogénea del color. Esto se presenta con mayor frecuencia con colorantes solubles.

Existen problemas específicos para el recubrimiento por película resultado de la tensión que se genera en la película al secarse. El primer problema se presenta cuando esta tensión supera la fuerza de la película y provoca grietas. El segundo se conoce como "punteado de logotipo", la película deja de seguir el contorno y se separa.

Para el recubrimiento por capa fina el reemplazo de solventes orgánicos por agua ha aumentado la complejidad del proceso. El agua tiene un calor latente de vaporización mas alto que los solventes orgánicos usados y por tanto debe haber un mayor control de las condiciones de secado en un proceso acuoso.



5.- PROPIEDADES DE LOS RECUBRIMIENTOS EUDRAGIT®

EUDRAGIT

Los polímeros de EUDRAGIT, son la opción preferida para las formulaciones orales sólidas, han llegado a ser imprescindibles para la fabricación de capas entéricas en formas de dosificación sólidas, en formulaciones de liberación sostenida, así como de liberación rápida.

5.1.-EUDRAGIT NE Y EUDRAGIT RS

Formulaciones de liberación sostenida para formas de dosificación oral. Las formas de dosificación oral con ingredientes activos de liberación retardada en el tracto digestivo, es controlada por capas permeables y estructura de la matriz.

5.2.-EUDRAGIT NE 30 D Es un polímero con una baja tendencia de interacciones

1.Forma comercial

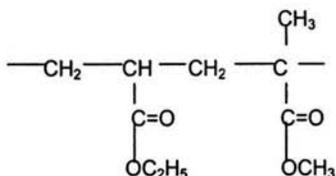
Dispersión acuosa con 30% substancia seca. El agua reúne los requisitos de agua purificada.

La dispersión contiene 1.5% Nonoxynol 100 como un emulsificante.



2. Estructura química

EUDRAGIT NE 30 D es la dispersión acuosa de un copolímero natural basada en el acrilato de etilo y metacrilato de metilo.



El peso molecular es aprox. 800,00.

3. Características

3.1 Descripción

El líquido blanco de viscosidad baja con un olor característico débil.

3.2 Solubilidad

Es miscible en cualquier proporción de agua manteniendo su apariencia blanca lechosa. Cuando una parte EUDRAGIT NE 30 D se mezcla con 5 partes de acetona, se obtiene una solución viscosa clara ligeramente opaca; lo mismo ocurre cuando se mezcla con etanol o alcohol isopropílico; inicialmente el polímero se precipita, pero entonces disuelve de nuevo en el exceso el solvente orgánico.

Cuando se mezcla con hidróxido de sodio 1 N en proporción de 1: 2, la dispersión no disuelve, la apariencia blanca lechosa se mantiene.



4.Pruebas

4.1 Formación de película

Cuando la dispersión se vierte hacia un plato de vidrio, se forma una película al evaporarse el agua.

4.2.Substancia / Residuo seco en evaporación

28.5 – 31.5 % en 1 g de dispersión al secar en un horno por 3 horas a 110°C según el pH,

4.3 Viscosidad Max. 50 mPa. s

La viscosidad de la dispersión es determinada por medio de un viscosímetro del brookfield (adaptador de UL / 30 rpm / 20 ° C)

4–7 mm²/s según JPE.

5.Pureza

5.1 Cenizas sulfatadas: max 20 ppm

5.2 Arsénico : Max. 2 ppm

5.3 Monómeros: Max. 100 ppm

6. Limites microbianos

Max 1,000 UFC/g; Salmonella, E.Coli, S.aureus, Ps. Aeruginosa no perceptible en 10 g.



5.3.-EUDRAGIT RS 30 D

EUDRAGIT RS 30 D Es un polímero con una baja tendencia de interacciones, pH independiente

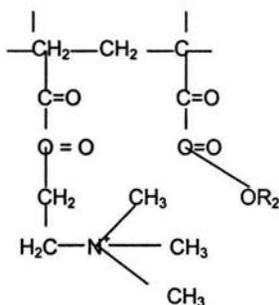
1. Forma comercial

Dispersión acuosa con 30 % de sustancia seca.

La dispersión contiene 0.25% de ácido sórbico y pequeñas cantidades de hidróxido de sodio.

2.Estructura química

EUDRAGIT RS son copolímeros de acrílico y metacrílico y ácido metacrílico con bajos contenidos de grupos amonio cuaternario.



R1 = H, CH₃

R2= CH₃C₂H₅



5.4.-EUDRAGIT EPO

Muchos ingredientes activos requieren una capa protectora o aisladora que incremente su estabilidad y mejore sus propiedades mecánicas.

Tres diferentes polímeros acrílicos EUDRAGIT son adecuados para protección o como capas aislantes que se desintegra en fluido gástrico.

Puede ser usado en forma orgánica o suspensión acuosa, dependiendo del equipo disponible y de las propiedades específicas del principio activo a recubrir.

EUDRAGIT E es un copolímero catiónico basado en dimetil aminoetil metacrilato y metacrilatos naturales. Estos llegan a ser solubles en agua vía la formación de sales con ácidos, así obtienen una capa fina gastrosoluble.

EUDRAGIT EPO Es una formulación adecuada para protección de sabor y olor

1. Descripción

Sustancia sólida blanca con características de apariencia y olor a amina.

2. Solubilidad

1g de sustancia sólida se disuelve en 7 g de metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetona, etil acetato, cloruro de metileno o ácido hidroclicóric 1 N .

El sólido es parcialmente soluble en éter y agua.

EUDRAGIT EPO 12.5% se disuelve en una mezcla de 60 % de alcohol isopropílico y 40 % de acetona.

3. Tamaño de partícula

Mínimo 90% < 0.315 mm

4. Índice de refracción

1.380 – 1.385 n_D^{20}

5. Pureza

Max. 0.1 % sulfato / residuos de ignición

5.1 Metales pesados

Max. 20 ppm



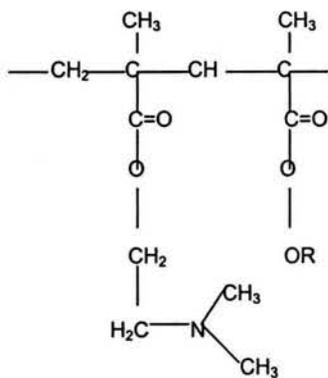
5.2 Arsénico

Max. 20 ppm

6. Límites microbianos

Max. 1,00 UFC/g

7. Estructura química



R = CH₃, C₄H₉



5.5.-EUDRAGIT RD 100

Es una combinación de un copolímero catiónico del ácido metacrílico insoluble en agua (Ammonio methacrylate copolymer Type A, USP / NF), con un éter de celulosa soluble en agua (Carboximetilcelulosa sódica, USP / NF).

Es un polvo fácilmente dispersable en agua que rinde una suspensión de baja viscosidad, fácilmente aplicable, que se seca para dejar una película suave. La película no se disuelve, sino que se desintegra rápidamente en un medio acuoso de forma independiente del pH.

Fue diseñado para tener la funcionalidad acrílica al film coating en la forma de una película de rápida desintegración en medio acuoso y gástrico.

1. Descripción

Líquido blanco lechoso de baja viscosidad

2. Solubilidad

La dispersión acuosa es miscible con agua en cualquier proporción, reteniendo la apariencia blanca lechosa. 1 parte de EUDRAGIT RD 100 se disuelve en 5 partes de acetona, etanol, o alcohol isopropílico.

3. Pruebas

3.1 Formación de película

10 g de EUDRAGIT RD 100 se mezclan con 0.6 g de trietil citrato. Cuando se vierte en un plato forma una película transparente al evaporarse el agua.

4. Pureza

Sulfato / residuos de ignición

Max. 0.5 %

4.1. Metales pesados

Max. 2 ppm

4.2 Monomeros

Max. 80 ppm



DESARROLLO EXPERIMENTAL



Tecnología Farmacéutica

6 FABRICACION DE NÚCLEOS			Procedimiento de Fabricación	
			PNO: TFG-001	En vigor: Mayo, 2003
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Substituye a: Nueva	
Joel Trinidad O.	M.S.Alpizar R.	Dra. Helgi Jung Cook	Próxima revisión: Mayo, 2004	Página 1 de 4

1.-Tamaño estándar del lote: 3Kg

2.-Descripción: Núcleo redondo biconvexo color blanco

3.-Seguridad:

El personal involucrado en la manufactura de tabletas recubiertas, deberá portar bata blanca limpia en buen estado, cerrada, lentes de seguridad, cofia, cubre bocas y guantes de cirujano. No debe portar ningún tipo de maquillaje o joyería. Durante la operación de los equipos deberá observar cuidadosamente las instrucciones de seguridad de los mismos y las indicaciones del profesor que actué como supervisor. En particular deberá verificar el buen funcionamiento del sistema de ventilación del cubículo de proceso asignado.

6.1 Formulación (núcleos)

Componente	Clave	Lote no.	Análisis no.	p/a 3000 G	p/a 1 Tab	Realizó	Fecha	Verificó	Fecha
Almidon de maiz				300g		JTO			
Lactosa USP malla 200				2580g		JTO			
PVP K - 30				90.0g		JTO			
Estearato de Magnesio				30.0g		JTO			
Agua purificada				675g		JTO			



6.2.-Equipo y material:

- Tamices de acero inoxidable
- Cuchara de plástico de 26x40x9 cm
- Espátula de acero inoxidable
- Balanza analítica.
- 2 cucharones de plástico
- Mezcladora planetaria
- Mezcladora de doble listón
- Horno de secado J.M. Ortiz
- Agitador magnético con magneto
- Parrilla de agitación
- Vaso de vidrio de precipitados de 250ml
- Probeta de vidrio graduada 100 ml
- Papel manila
- 2 Charolas para horno J.M.Ortiz
- 1 Termómetro 10-110°C

6.3.-Procedimiento

	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
a) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas	-----	-----
b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas	-----	-----
c) Verificar la identificación de las materias primas surtidas	-----	-----
d) Verificar que las materias primas surtidas estén aprobadas	-----	-----
e) Pesar e identificar las materias primas	-----	-----
f) Verificar el pesado de las materias primas	-----	-----
g) Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado	-----	-----
h) Registrar en la bitácora de la balanza empleada la información requerida	-----	-----
i) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas	-----	-----
-	-----	-----



	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
j) Tamizar el almidón de maíz y lactosa a través de malla 20 depositarlos dentro de la mezcladora planetaria y mezclar durante 5 minutos a velocidad media	-----	-----
k) Preparar la suspensión aglutinante (30 g de PVP en 150 ml de agua purificada)	-----	-----
l) Adicionar la suspensión aglutinante lentamente a la mezcla de polvos obtenida en el paso anterior, procurando transferir el total de la suspensión. De requerirse, agregar al contenedor de la suspensión aglutinante, 20 ml de agua purificada y con ella transferir los residuos del aglutinante al granulado en formación. Repetir en no mas de dos ocasiones	-----	-----
m) Tamizar el granulado obtenido por tamiz malla # 20	-----	-----
n) Secar el granulado en horno de charolas durante 2.5 horas a una temperatura de 37 °C	-----	-----
o) Tamizar el granulado seco por tamiz malla # 20 . Adicionar el estearato de magnesio. Transferir la mezcla a una mezcladora de listón y mezclar durante 5 minutos a velocidad media	-----	-----
p) Pesar la cantidad final de granulado obtenido	-----	-----
q) Calcular el rendimiento obtenido	-----	-----
r) Evaluar la reología del granulado obtenido	-----	-----

**6.4.-COMPRESION**

1.-Ajustar la tableteadora, utilizando punzones bicóncavos de 9mm de diámetro.

2.-Cumplir con las siguientes especificaciones:

Parámetro	Especificación
Descripción	Tabletas redondas, blancas, libres de polvo, sin ranuras.
Peso promedio	250 mg +/- 5.0 % (237.5 – 262.5)
Dureza	No menor a 3.0 KP
Diámetro	9.0 mm +/- 3%
Friabilidad	No más del 1.0%
Tiempo de desintegración	No más de 30 minutos

3.-Una vez que la tableteadora este ajustada, proceder a comprimir. Verificar cada 10 minutos el peso promedio, dureza y friabilidad.



Tecnología Farmacéutica

6.5.-Tabletas recubiertas por película Eudragit ^R NE30 D			Procedimiento de Fabricación	
			PNO: TFG-002	En vigor: Mayo, 2003
Escrita por: Joel Trinidad O.	Revisada por: M.S.Alpizar R.	Aprobada por:	Substituye a: Nueva	
		Dra. Helgi Jung Cook	Próxima revisión: Mayo, 2004	Página 1 de 4

1.-Tamaño estándar del lote: 500.00 gramos (1612 núcleos)

2.-Descripción: Tableta redonda de 9 mm, recubierta con una capa azul.

3.-Seguridad:

El personal involucrado en la manufactura de tabletas recubiertas, deberá portar bata blanca limpia en buen estado, cerrada, lentes de seguridad, cofia, cubre bocas y guantes de cirujano. No debe portar ningún tipo de maquillaje o joyería. Durante la operación de los equipos deberá observar cuidadosamente las instrucciones de seguridad de los mismos y las indicaciones del profesor que actué como supervisor. En particular deberá verificar el buen funcionamiento del sistema de ventilación del cubículo de proceso asignado.

4.-Formulación

Componente	Clave	Lote no.	Análisis no.	p/a 500 G	p/a 1 Tab	Realizó	Fecha	Verificó	Fecha
Núcleos placebo 6 mm				500 G					
Eudragit NE 30D				166.6 G					
Talco				50.0 G					
Silicón líquido				0.1 G					
Agua purificada				183.25 G					
Azul soluble en agua				1.0 MG					



5.-Equipo y material:

- Cronómetro
- Espátula de cromo – níquel acanalada.
- Tamiz de acero inoxidable # 40 o 50 de 20 cm. de diámetro
- Balanza analítica.
- Bombo de acero inoxidable
- Pistola dosificadora de recubrimiento
- Desintegrador ELECSA
- Agitador de propela (Kaframo)
- Parrilla de agitación y magneto
- Vaso de vidrio de precipitados de 1.0 L
- Vaso de vidrio de precipitados de 500 mL
- Termómetro -10° a 110°C
- Pistola de secado (2)

6.-Procedimiento

6.1.-Surtido y pesado de materias primas

	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
a) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas	-----	-----
b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas	-----	-----
c) Verificar la identificación de las materias primas surtidas	-----	-----
d) Verificar que las materias primas surtidas estén aprobadas	-----	-----
e) Pesar e identificar las materias primas	-----	-----
f) Verificar el pesado de las materias primas	-----	-----
g) Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado	-----	-----
h) Registrar en la bitácora de la balanza empleada la información requerida	-----	-----
i) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas	-----	-----



	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
6.1.-Limpieza y evaluación de los núcleos		
a) Pesar los núcleos	-----	-----
b) Colocar los núcleos sobre el tamiz malla # 20 .	-----	-----
c) Con ayuda de aire comprimido, eliminar de la superficie de los núcleos el polvo.	-----	-----
d) Evaluar la calidad de los núcleos: Peso promedio: 250 mg +/- 5% Dureza: No menor a 3.0 KP Friabilidad: Máximo 1.0 % Tiempo de desintegración: Máximo 30 minutos	-----	-----
6.2.-Fabricación del recubrimiento	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado	-----	-----
b) Identificar el cubículo asignado	-----	-----
c) Colocar en un vaso de precipitados de 500 mL, el volumen de agua indicado, con agitación constante adicionar el talco. Agitar vigorosamente durante 10 minutos (Kaframo)	-----	-----
d) Adicionar a la suspensión anterior el silicón fluido.	-----	-----
e) Mezclar la suspensión obtenida en el paso (d), con el Eudragit. Mantener la suspensión de recubrimiento con agitación constante (Kaframo), en un envase cerrado.	-----	-----
6.3.-Recubrimiento de núcleos	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
a) Colocar en el bombo los baffles	-----	-----
b) Ajustar la velocidad del bombo a 40 rpm	-----	-----
c) Calentar el bombo a 30°C +/- 3°C	-----	-----
d) Tamizar la suspensión de recubrimiento por malla 40 o 50	-----	-----



	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
e) Ajustar la pistola de aspersión de la suspensión de recubrimiento.	-----	-----
e) Vaciar en el contenedor de la pistola de aspersión la suspensión de recubrimiento.	-----	-----
f) Aplicar durante 20 segundos el recubrimiento.	-----	-----
g) Finalizada cada aplicación, secar los núcleos. Con aire caliente, durante 4 minutos.	-----	-----
h) Terminado cada periodo de secado. Tomar 3 tabletas. Identificarlas, continuar con la siguiente aplicación.	-----	-----
i) Repetir el proceso recubrimiento – secado, hasta obtener una tableta de color azul homogéneo.	-----	-----
j) Al finalizar la aplicación del recubrimiento, vaciar el bombo Colocar las tabletas recubiertas en un tamiz. Verificar la temperatura de las tabletas, cuando esta sea inferior a 25°C, colocar las tabletas en una bolsa de polietileno	-----	-----
k) Pesas las tabletas recubiertas	-----	-----
g) Evaluar la calidad del lote fabricado. Dimensiones, descripción, peso promedio (247.5 – 277.5) tiempo de desintegración.	-----	-----
h) Dictamen de control de calidad: _____		

Conciliación parcial (recubrimiento):

Peso teórico: _____ gramos = _____ tabletas recubiertas (1)

Peso real: _____ gramos = _____ tabletas recubiertas(2)

% Rendimiento = $\frac{2}{1} \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 = \quad$

Observaciones:



Tecnología Farmacéutica

6.6.-Tabletas recubiertas por película Eudragit ^R EPO			Procedimiento de Fabricación		
			PNO: TFG-003	En vigor: Mayo, 2003	
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Substituye a: Nueva		
Joel Trinidad O.	M. S. Alpizar R.	Dra. Helgi Jung Cook	Próxima revisión: Mayo, 2004		Página 1 de 4

1.-Tamaño estándar del lote: 500.00 gramos

2.-Descripción: Tableta redonda de 9 mm, recubierta con una capa roja.

3.-Seguridad:

El personal involucrado en la manufactura de tabletas recubiertas, deberá portar bata blanca limpia en buen estado, cerrada, lentes de seguridad, cofia, cubrebocas y guantes de cirujano. No debe portar ningún tipo de maquillaje o joyería. Durante la operación de los equipos deberá observar cuidadosamente las instrucciones de seguridad de los mismos y las indicaciones del profesor que actué como supervisor. En particular deberá verificar el buen funcionamiento del sistema de ventilación del cubículo de proceso asignado.

4.-Formulación

Componente	Clave	Lote no.	Análisis no.	p/a 500 G	p/a 1 Tab	Realizó	Fecha	Verificó	Fecha
Núcleos placebo 9 mm				500 G					
Eudragit EPO				9.425 G					
Lauril Sulfato de Sodio				0.943 G					
Ácido esteárico				1.41 G					
Agua purificada				68.66 G					
Rojo soluble en agua				1.0 MG					



5.-Equipo y material:

- Cronómetro
- Espátula de cromo – níquel acanalada.
- Tamiz de acero inoxidable # 40 o 50 de 20 cm. de diámetro
- Balanza analítica.
- Bombo de acero inoxidable
- Pistola dosificadora de recubrimiento
- Desintegrador ELECSA
- Calibrador
- Agitador de propela (Kaframo)
- Parrilla de agitación y magneto
- Vaso de vidrio de precipitados de 250 ml
- Vaso de vidrio de precipitados de 100 mL
- Termómetro -10° a 110°C
- Pistola de secado (2)

6.-Procedimiento

6.1.-Surtido y pesado de materias primas

	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
a) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas	-----	-----
b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas	-----	-----
c) Verificar la identificación de las materias primas surtidas	-----	-----
d) Verificar que las materias primas surtidas estén aprobadas	-----	-----
e) Pesar e identificar las materias primas	-----	-----
f) Verificar el pesado de las materias primas	-----	-----
g) Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado	-----	-----
h) Registrar en la bitácora de la balanza empleada la información requerida	-----	-----



6.1.-Limpieza y evaluación de los núcleos

Realizó

Verificó

- a) Pesar los núcleos
- b) Colocar los núcleos sobre el tamiz malla 20
- c) Con ayuda de aire comprimido, eliminar de la superficie de los núcleos el polvo.
- d) Evaluar la calidad de los núcleos:
 Peso promedio: 250 mg +/- 5%
 Dureza: No menor a 3.0 KP
 Friabilidad: Máximo 1.0 %
 Tiempo de desintegración: Máximo 30 minutos

6.2.-Fabricación del recubrimiento

Realizó

Verificó

- a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado
- b) Identificar el cubículo asignado
- c) Colocar en un vaso de precipitados de 250 mL, el volumen de agua indicado, con agitación constante y adicionar lauril sulfato de sodio y continuar la agitación durante 3 minutos
- d) Adicionar a la suspensión anterior el EUDRAGIT EPO y mantener la agitación durante 10 minutos.
- e) Mezclar la suspensión obtenida en el paso (d), con ácido esteárico y continuar con la agitación hasta obtener una suspensión de baja viscosidad (5 horas).

6.3.-Recubrimiento de núcleos

Realizó

Verificó

- a) Colocar en el bombo los baffles
- b) Ajustar la velocidad del bombo a 20 rpm
- c) Calentar el bombo a 30 °C +/- 3°C



	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
d) Ajustar la pistola de aspersión de la suspensión de recubrimiento.	-----	-----
e) Vaciar en el contenedor de la pistola de dosificado la suspensión de recubrimiento.	-----	-----
f) Aplicar durante 10 segundos el recubrimiento.	-----	-----
g) Finalizada cada aplicación, secar los núcleos. Con aire caliente, durante 2 minutos.	-----	-----
h) Terminado cada periodo de secado. Tomar 3 tabletas. Identificarlas, continuar con la siguiente aplicación.	-----	-----
i) Repetir el proceso recubrimiento – secado, hasta obtener una tableta de color rojol homogéneo.	-----	-----
j) Al finalizar la aplicación del recubrimiento, vaciar el bombo Colocar las tabletas recubiertas en un tamiz. Verificar la temperatura de las tabletas, cuando esta sea inferior a 25°C, colocar las tabletas en una bolsa de polietileno.	-----	-----
k) Pesas las tabletas recubiertas	-----	-----
g) Evaluar la calidad del lote fabricado. Dimensiones, descripción, peso promedio (247.5 – 277.5) tiempo de desintegración.	-----	-----
h) Dictamen de control de calidad: _____		
<u>Conciliación parcial (recubrimiento) :</u>		
Peso teórico: _____ gramos = _____ tabletas recubiertas (1)		
Peso real: _____ gramos = _____ tabletas recubiertas(2)		
% Rendimiento = $2/1 \times 100 =$ _____ / _____ $\times 100 =$ _____		
Observaciones:		



Tecnología Farmacéutica

6.7.-Tabletas recubiertas por película Eudragit ^R RD 100			Procedimiento de Fabricación		
			PNO: TFG-004	En vigor: Mayo, 2003	
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Substituye a: Nueva		
Joel Trinidad O.	M.S.Alpizar R.	Dra. Helgi Jung Cook	Próxima revisión: Mayo, 2004		Página 1 de 4

1.-Tamaño estándar del lote: 500.00 gramos

2.-Descripción: Tableta redonda de 9 mm, recubierta con una capa azul.

3.-Seguridad:

El personal involucrado en la manufactura de tabletas recubiertas, deberá portar bata blanca limpia en buen estado, cerrada, lentes de seguridad, cofia, cubre bocas y guantes de cirujano. No debe portar ningún tipo de maquillaje o joyería. Durante la operación de los equipos deberá observar cuidadosamente las instrucciones de seguridad de los mismos y las indicaciones del profesor que actué como supervisor. En particular deberá verificar el buen funcionamiento del sistema de ventilación del cubículo de proceso asignado.

4.-Formulación

Componente	Clave	Lote no.	Análisis no.	p/a 500 G	p/a 1 Tab	Realizó	Fecha	Verificó	Fecha
Núcleos placebo 9 mm				500 G					
Eudragit RD 100				18.5 G					
Polisorbato 80				5.6 G					
Polietilen glicol				2.75 G					
Talco				4.6G					
Dióxido de titanio				1.1MG					
Agua purificada				100.35G					
Verde soluble				1.0G					



5.-Equipo y material:

- Cronómetro
- Espátula de cromo – níquel acanalada.
- Tamiz de acero inoxidable # 40 o 50 de 20 cm. de diámetro
- Balanza analítica.
- Bombo de acero inoxidable
- Pistola dosificadora de recubrimiento
- Desintegrador ELECSA
- Calibrador
- Agitador de propela (Kaframo)
- Parrilla de agitación y magneto
- Vaso de vidrio de precipitados de 250 ml
- Vaso de vidrio de precipitados de 100 mL
- Termómetro -10° a 110°C
- Pistola de secado (2)

6.-Procedimiento

6.1.-Surtido y pesado de materias primas

	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
a) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas	-----	-----
b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas	-----	-----
c) Verificar la identificación de las materias primas surtidas	-----	-----
d) Verificar que las materias primas surtidas estén aprobadas	-----	-----
e) Pesar e identificar las materias primas	-----	-----
f) Verificar el pesado de las materias primas	-----	-----
g) Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado	-----	-----
h) Registrar en la bitácora de la balanza empleada la información requerida	-----	-----
i) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas	-----	-----



	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
6.1.-Limpieza y evaluación de los núcleos		
a) Pesar los núcleos	-----	-----
b) Colocar los núcleos sobre el tamiz malla # 20 cm.	-----	-----
c) Con ayuda de aire comprimido, eliminar de la superficie de los núcleos el polvo.		
d) Evaluar la calidad de los núcleos: Peso promedio: 250 mg +/- 5% Dureza: No menor a 3.0 KP Friabilidad: Máximo 1.0 % Tiempo de desintegración: Máximo 30 minutos		
6.2.-Fabricación del recubrimiento	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado	-----	-----
b) Identificar el cubículo asignado	-----	-----
c) Colocar en un vaso de precipitados de 2500 mL, el volumen de agua indicado, con agitación constante adicionar el polisorbato 80. Agitar durante 5 minutos (Kaframo)	-----	-----
d) Adicionar a la suspensión el EUDRAGIT RD 100 y mantener la agitación durante 30 minutos procurando no burbujear.	-----	-----
e) Mezclar la suspensión obtenida en el paso (d), con el polietilén glicol y continuar la agitación. Eudragit. (Kaframo)	-----	-----
d) Adicionar el talco y el dióxido de titanio y agitar vigorosamente. (Kaframo)	-----	-----
6.3.-Recubrimiento de núcleos	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
a) Colocar en el bombo los baffles	-----	-----
b) Ajustar la velocidad del bombo a 30 rpm	-----	-----
c) Calentar el bombo a 30°C +/- 3°C	-----	-----



d) Ajustar la pistola de aspersión de la suspensión de recubrimiento. -----

e) Vaciar en el contenedor de la pistola de dosificado la suspensión de recubrimiento. -----

f) Aplicar durante 5 segundos el recubrimiento. -----

g) Finalizada cada aplicación, secar los núcleos. Con aire caliente, durante 4 minutos. -----

h) Terminado cada periodo de secado. Tomar 3 tabletas. Identificarlas, continuar con la siguiente aplicación. -----

i) Repetir el proceso recubrimiento – secado, hasta obtener una tableta de color verde homogéneo. -----

j) Al finalizar la aplicación del recubrimiento, vaciar el bombo Colocar las tabletas recubiertas en un tamiz. Verificar la temperatura de las tabletas, cuando esta sea inferior a 25°C, colocar las tabletas en una bolsa de polietileno. -----

k) Pesar las tabletas recubiertas -----

g) Evaluar la calidad del lote fabricado. Dimensiones, descripción, peso promedio (247.5 – 277.5) tiempo de desintegración. -----

h) Dictamen de control de calidad: _____

Conciliación parcial (recubrimiento) :

Peso teórico: _____ gramos = _____ tabletas recubiertas (1)

Peso real: _____ gramos = _____ tabletas recubiertas(2)

% Rendimiento = $\frac{2}{1} \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 = \quad$

Observaciones:



Tecnología Farmacéutica

6.8.-Tabletas recubiertas capa Eudragit ^R RS 30 D			Procedimiento de Fabricación		
			PNO: TFG-005	En vigor: Mayo, 2003	
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Substituye a: Nueva Próxima revisión: Mayo, 2004		
Joel Trinidad O.	M.S.Alpizar R.	Dra. Helgi Jung Cook			
			Página 1 de 4		

1.-Tamaño estándar del lote: 500.00 gramos (1612 núcleos)

2.-Descripción: Tableta redonda de 9 mm, recubierta con una capa azul.

3.-Seguridad:

El personal involucrado en la manufactura de tabletas recubiertas, deberá portar bata blanca limpia en buen estado, cerrada, lentes de seguridad, cofia, cubre bocas y guantes de cirujano. No debe portar ningún tipo de maquillaje o joyería. Durante la operación de los equipos deberá observar cuidadosamente las instrucciones de seguridad de los mismos y las indicaciones del profesor que actué como supervisor. En particular deberá verificar el buen funcionamiento del sistema de ventilación del cubículo de proceso asignado.

4.-Formulación

Componente	Clave	Lote no.	Análisis no.	p/a 500 G	p/a 1 Tab	Realizó	Fecha	Verificó	Fecha
Núcleos placebo 9mm				500 G					
Eudragit RS 30D				166.7 G					
Trietil citrato				10 G					
Dóxido dde silicio				15.0 G					
Lauril Sulfato de sodio				0.25 G					
Agua PURIFICADA				360 G					
Azul soluble en agua				1.0 MG					



5.-Equipo y material:

- Cronómetro
- Espátula de cromo – níquel acanalada.
- Tamiz de acero inoxidable # 40 o 50 de 20 cm. de diámetro
- Balanza analítica.
- Bombo de acero inoxidable de de radio
- Pistola dosificadora de recubrimiento
- Desintegrador ELECSA
- Calibrador
- Agitador de propela (Kaframo)
- Parrilla de agitación y magneto
- Vaso de vidrio de precipitados de 500 mL
- Vaso de vidrio de precipitados de 100 mL
- Termómetro -10° a 110°C
- Pistola de secado (2)

6.-Procedimiento

6.1.-Surtido y pesado de materias primas

	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
a) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas.	-----	-----
b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas.	-----	-----
c) Verificar la identificación de las materias primas surtidas	-----	-----
d) Verificar que las materias primas surtidas estén aprobadas	-----	-----
e) Pesar e identificar las materias primas	-----	-----
f) Verificar el pesado de las materias primas	-----	-----
g) Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado	-----	-----
h) Registrar en la bitácora de la balanza empleada la información requerida	-----	-----
i) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas	-----	-----



	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
6.1.-Limpieza y evaluación de los núcleos		
a) Pesar los núcleos	-----	-----
b) Colocar los núcleos sobre el tamiz de 20 cm. de diámetro	-----	-----
c) Con ayuda de aire comprimido, eliminar de la superficie de los núcleos el polvo.	-----	-----
d) Evaluar la calidad de los núcleos: Peso promedio: 250 mg +/- 5% Dureza: No menor a 3.0 KP Friabilidad: Máximo 1.0 % Tiempo de desintegración: Máximo 30 minutos	-----	-----
6.2.-Fabricación del recubrimiento	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado	-----	-----
b) Identificar el cubículo asignado	-----	-----
c) Colocar en un vaso de precipitados de 500 mL, el volumen de agua indicado, con agitación constante adicionar el lauril sulfato de sodio. Agitar vigorosamente durante 10 minutos (Kaframo).	-----	-----
d) Adicionar a la suspensión anterior el trietil citrato.	-----	-----
e) Mezclar la suspensión obtenida en el paso (d), con el Eudragit RS 30D. Mantener la suspensión de recubrimiento con agitación constante (Kaframo), 10 minutos.	-----	-----
6.3.-Recubrimiento de núcleos	<u>Realizó</u>	<u>Verificó</u>
a) Colocar en el bombo los baffles	-----	-----
b) Ajustar la velocidad del bombo a 25 rpm	-----	-----
c) Calentar el bombo a 30°C +/- 3°C	-----	-----
d) Ajustar la pistola dosificadora de la suspensión de recubrimiento.	-----	-----



- | | <u>Realizó</u> | <u>Verificó</u> |
|--|----------------|-----------------|
| e) Vaciar en el contenedor de la pistola de aspersión de dosificado la suspensión de recubrimiento. | ----- | ----- |
| f) Aplicar durante 10 segundos el recubrimiento. | ----- | ----- |
| g) Finalizada cada aplicación, secar los núcleos. Con aire caliente, durante 3 minutos. | ----- | ----- |
| h) Terminado cada periodo de secado. Tomar 3 tabletas. Identificarlas, continuar con la siguiente aplicación. | ----- | ----- |
| i) Repetir el proceso recubrimiento – secado, hasta obtener una tableta de color azul homogéneo. | ----- | ----- |
| j) Al finalizar la aplicación del recubrimiento, vaciar el bombo Colocar las tabletas recubiertas en un tamiz. Verificar la temperatura de las tabletas, cuando esta sea inferior a 25°C, colocar las tabletas en una bolsa de polietileno | ----- | ----- |
| k) Pesas las tabletas recubiertas | ----- | ----- |
| g) Evaluar la calidad del lote fabricado.
Dimensiones, descripción, peso promedio (247.5 – 277.5) tiempo de desintegración. | ----- | ----- |
| h) Dictamen de control de calidad: _____ | | |

Conciliación parcial (recubrimiento) :

Peso teórico: _____ gramos = _____ tabletas recubiertas (1)

Peso real: _____ gramos = _____ tabletas recubiertas(2)

% Rendimiento = $\frac{2}{1} \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 = \quad$

Observaciones:



RESULTADOS



7. RESULTADOS

7.1.-NUCLEOS PLACEBO

DUREZA	
TABLETAS	DUREZA(KP)
1	10.4
2	8.1
3	7.9
4	8.4
5	9.4
6	9.3
7	10.0
8	8.9
9	10.3
10	9.3
PROMEDIO	9.2

Tabla 7.1

Especificación No menor a 3 KP

**PESO PROMEDIO**

TABLETAS	PESO PROMEDIO (mg)
1	264
2	248
3	260
4	261
5	259
6	250
7	260
8	258
9	247
10	251
PROMEDIO	255.8

Tabla 7.2

PROM = 255.8

CV = 2.401 %



FRIABILIDAD

n	Peso inicial	Peso final	% Friabilidad
1	3.674g	3.656g	0.489
2	3.734g	3.718g	0.428
PROMEDIO			0.458

Tabla 7.3

Especificaciones % Friabilidad: Máximo 1.0%

DIAMETRO

TABLETA	diámetro (mm)
1	9.18
2	9.06
3	9.08
4	9.1
5	9.08
6	9.10
7	9.08
8	9.08
9	9.08
10	9.1
PROMEDIO	9.094

Tabla 7.4

Especificaciones: Diámetro 9.0 mm +/- 3%



Tecnología Farmacéutica

Núcleos			CERTIFICADO ANALITICO	
			PNO: CC-002	En vigor: Marzo, 2003
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Substituye a: Nuevo	
Joel Trinidad O	Ma. Socorro Alpizar R.	Helgi Jung Cook	Próxima revisión: Octubre, 2004	Página <u>1</u> de <u>1</u>

Fecha de análisis: _____ Fecha de reanálisis: _____

Determinación	Especificaciones	Resultados
Descripción	Tableta bicóncava, color blanco uniforme	Tableta bicóncava, color blanco uniforme
Peso Promedio	250 mg +/- 5.0 %	255.8 mg
Friabilidad	Menor a 1.0 %	0.485 %
Dureza	Mayor a 3 KP	9.2 KP
Tiempo de desintegración	Menor a 30 Minutos	1.26 minutos
Dimensiones	9.0 mm de diámetro +/- 3%	9.094 mm

Dictamen: _____ Fecha: _____

Observaciones: _____

Vo. Bo. Gerencia de Control de Calidad: _____



**7.2.-EVALUACIÓN ANALÍTICA DE LAS TABLETAS RECUBIERTAS CON
EUDRAGIT® NE30 D**

TABLETAS	PESO PROMEDIO (mg)
1	253
2	256
3	259
4	254
5	262
6	263
7	255
8	262
9	261
10	260
Promedio	258.5

Tabla 7.2.1

Peso Promedio: 258.5

CV: 1.427 %



DIAMETRO

Tabletas	Diámetro
1	9.0
2	9.1
3	9.2
4	9.1
5	9.3
6	9.2
7	9.2
8	9.2
9	9.3
10	9.1
Promedio	9.17

Tabla 7.2.2

Especificaciones:

Diámetro 9 mm +/- 3%



7.3.-EVALUACIÓN ANALÍTICA DE LAS TABLETAS

RECUBIERTAS CON EUDRAGIT® EPO

TABLETAS	PESO PROMEDIO (mg)
1	265
2	257
3	259
4	258
5	264
6	261
7	268
8	262
9	263
10	260
Promedio	261.7

Tabla 7.3.1

Peso promedio: 261.7

CV: 1.299 %



DIAMETRO

Tabletas	Diámetro
1	9.1
2	9.1
3	9.1
4	9.1
5	9.1
6	9.2
7	9.2
8	9.2
9	9.14
10	9.1
Promedio	9.14

Tabla 7.3.2



Tecnología Farmacéutica

TABLETAS RECUBIERTAS CON EUDRAGIT®EPO			CERTIFICADO ANALITICO	
			PNO: CC-003	En vigor: Mayo, 2003
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Substituye a: Nuevo	
Joel Trinidad O	Ma. Socorro Alpizar R.	Helgi Jung Cook	Próxima revisión: Mayo, 2004	Página <u>1</u> de <u>1</u>
Abril 2003		Abril 2004		
Fecha de análisis: _____		Fecha de reanálisis: _____		
Determinación	Especificación	Resultados	Referencias	
Descripción	Tableta redonda recubierta con una fina capa color rojo	Tableta redonda recubierta con una fina capa color rojo	Tecnología Farmacéutica Fac. de Química, UNAM.	
Peso promedio	(247.5 – 277.5)	Peso promedio: 261.7mg	MGA 0299 FEUM, 7ª ed.	
Dimensiones	9.0 mm de diámetro +/- 3%	9.14 mm	Tecnología Farmacéutica Fac. de Química, UNAM.	
Tiempo de desintegración	30 minutos	5.16 minutos	MGA 0261 FEUM 7ª ed.	
Aprobado		Abril 2003		
Dictamen: _____		Fecha: _____		
Observaciones: _____				
M.S.A.R				
Vo. Bo. Gerencia de Control de Calidad: _____				



7.4.-EVALUACIÓN ANALÍTICA DE LAS TABLETAS

RECUBIERTAS CON EUDRAGIT® RD 100

TABLETAS	PESO PROMEDIO (mg)
1	267
2	265
3	264
4	265
5	266
6	268
7	266
8	264
9	267
10	266
Promedio	265.8

Tabla 7.4.1

Peso promedio: 265.8

CV: 0.495 %



DIAMETRO

Tabletas	Diámetro
1	9.3
2	9.2
3	9.3
4	9.2
5	9.3
6	9.2
7	9.2
8	9.2
9	9.3
10	9.1
Promedio	9.23

Tabla 7.4.2

Especificaciones:

Diámetro 9 mm +/- 3%



Tecnología Farmacéutica

TABLETAS RECUBIERTAS CON EUDRAGIT®			CERTIFICADO ANALITICO	
RD 100			PNO: CC-004	En vigor: Mayo, 2003
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	Substituye a: Nuevo	
Joel Trinidad O	Ma. Socorro Alpizar R.	Helgi Jung Cook	Próxima revisión: Mayo, 2004	Página <u>1</u> de <u>1</u>
Abril 2003		Abril 2004		
Fecha de análisis: _____		Fecha de reanálisis: _____		
Determinación	Especificación	Resultados	Referencias	
Descripción	Tableta redonda recubierta con una fina capa color naranja uniforme libre de defectos	Tableta redonda recubierta con una fina capa color naranja	Tecnología Farmacéutica Fac. de Química, UNAM.	
Peso promedio	(247.5 – 277.5)	Peso promedio: 265.8 mg	MGA 0299 FEUM, 7ª ed.	
Dimensiones	9.0 mm de diámetro +/- 3%	9.23 mm	Tecnología Farmacéutica Fac. de Química, UNAM.	
Tiempo de desintegración	No mas de una hora	3.25 minutos	MGA 0261 FEUM 7ª ed.	
Aprobado		Abril 2003		
Dictamen: _____		Fecha: _____		
Observaciones: _____				
M.S.A.R				
Vo. Bo. Gerencia de Control de Calidad: _____				



7.5.-EVALUACIÓN ANALÍTICA DE LAS TABLETAS

RECUBIERTAS CON EUDRAGIT® RS 30 D

TABLETAS	PESO PROMEDIO (mg)
1	252
2	258
3	256
4	259
5	261
6	263
7	257
8	262
9	261
10	261
Promedio	259

Tabla 7.5.1

Peso promedio: 255.8mg

CV: 1.287 %



DIAMETRO

Tabletas	Diámetro
1	9.2
2	9.3
3	9.1
4	9.2
5	9.2
6	9.2
7	9.1
8	9.2
9	9.3
10	9.2
Promedio	9.2

Tabla 7.5.2

Especificaciones:

Diámetro 9.2 mm +/- 3%



Tecnología Farmacéutica

TABLETAS RECUBIERTAS CON EUDRAGIT® RS 30D			CERTIFICADO ANALITICO	
			PNO: CC-005	En vigor: Mayo, 2003
Escrita por: Joel Trinidad O	Revisada por: Ma. Socorro Alpizar R.	Aprobada por: Helgi Jung Cook	Substituye a: Nuevo Próxima revisión: Mayo, 2004	
			Página <u>1</u> de <u>1</u>	
Abril 2003			Abril 2004	
Fecha de análisis: _____			Fecha de reanálisis: _____	
Determinación	Especificación	Resultados	Referencias	
Descripción	Tableta redonda recubierta con una fina capa color azul uniforme libre de defectos	Tableta redonda recubierta con una fina capa color azul uniforme y libre de defectos	Tecnología Farmacéutica Fac. de Química, UNAM.	
Peso promedio	(247.5 – 277.5)	Peso promedio: 259mg	MGA 0299 FEUM, 7ª ed.	
Dimensiones	9.0 mm de diámetro +/- 3%	9.2 mm de diámetro	Tecnología Farmacéutica Fac. de Química, UNAM.	
Tiempo de desintegración	No mas de una hora	7.3 minutos	MGA 0261 FEUM 7ª ed.	
Aprobado			Abril 2003	
Dictamen: _____			Fecha: _____	
Observaciones: _____				
M.S.A.R				
Vo. Bo. Gerencia de Control de Calidad: _____				

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



8.-GRÁFICAS DE RESULTADOS

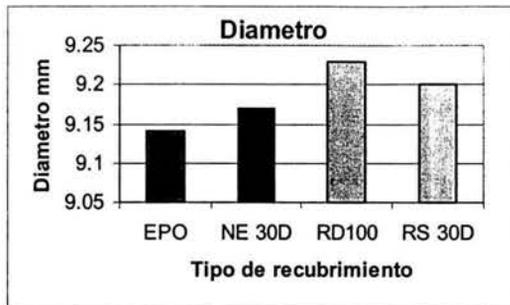


Tabla 8.1. Comparación de diámetros promedio

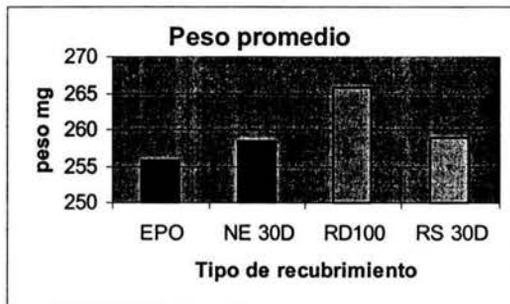


Tabla 8.2. Comparación de pesos promedio

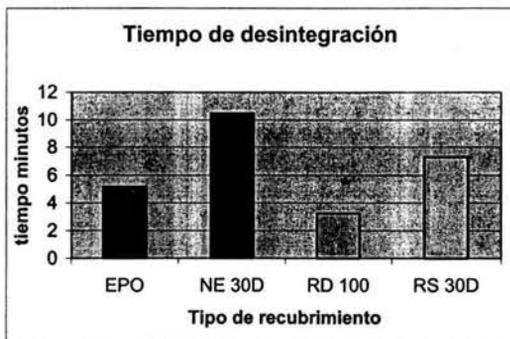


Tabla 8.3. Comparación de tiempos de desintegración



9.-ANALISIS DE RESULTADOS

En los cuatro tipos de recubrimientos empleados como se observa en los resultados. El peso promedio no se ve incrementado en un porcentaje considerable. El recubrimiento con mayor incremento en peso promedio es EUDRAGIT® RD 100 con un incremento de casi un 4%.

Es un proceso rápido y con una buena adaptación a las condiciones de laboratorio, de Tecnología farmacéutica regulando los factores; temperatura, velocidad del bombo y presión de aspersión.

Se emplearon bases solubles en agua ya que tiene ventajas como: seguridad industrial y manejo de desechos. Con el uso de estas bases se elimina una desventaja del método en capa fina ya que al no utilizar solventes orgánicos, eliminamos toxicidad, contaminación ambiental y un costo relativamente alto de este tipo de solventes.

De acuerdo a los resultados; EUDRAGIT EPO tiene una menor variación en peso, diámetro y tiempo de desintegración, y la apariencia de la gragea es un recubrimiento uniforme.

EUDRAGIT NE 30 D es un recubrimiento que tiene las mismas ventajas de peso, diámetro y tiempo de desintegración, una diferencia de este recubrimiento son sus ventajas de la preparación de la suspensión para recubrir.

Para fines didácticos es un recubrimiento de fácil preparación con ingredientes comunes en el laboratorio y proporciona un buen acabado.

EUDRAGIT RD 100. Es un recubrimiento que proporciona brillo y una capa uniforme sin embargo a diferencia de los otros recubrimientos empleados es mayor el riesgo de defectos de recubrimiento, como piel de naranja, moteado y picado, por lo que se tiene que cuidar mucho mas los factores temperatura y secado.

EUDRAGIT RS 30 D. Al igual que los otros es un recubrimiento que proporciona Buenos resultados de recubrimiento. Sin embargo el trietil citrato empleado es un plastificante no muy común en laboratorio, por lo que para los objetivos de este trabajo no proporciona mas ventajas de las ya mencionadas.



10.-CONCLUSIONES

El estudio comparativo de cuatro recubrimientos no entéricos, nos indica que los recubrimientos de elección, tienen muy buenos resultados utilizando el método de capa fina, se observaron ventajas en tiempo de proceso, acabado, peso promedio y es un proceso simple, que permite ser aplicado a una gran variedad de productos farmacéuticos.

Se propusieron cuatro guiones experimentales, para la metodología de Film Coating en base a las propiedades de cada uno de los recubrimientos EUDRAGIT.

El trabajo realizado tiene como finalidad, introducir el método de Film Coating de manera práctica en la asignatura de Tecnología Farmacéutica II. Con las metodologías propuestas que incluyen el PNO para cada proceso y certificado de análisis correspondiente. De forma experimental el practicante se enfrenta de manera directa a un proceso de recubrimiento en capa fina, donde puede poner en práctica los conocimientos adquiridos en teoría y determinar el efecto de los factores que determinan la calidad del producto obtenido.

Los cuatro guiones propuestos involucran al practicante desde la elaboración del núcleo, hasta la aplicación del recubrimiento, permitiendo observar la secuencia de cada una de las capas hasta obtener una tableta con recubrimiento uniforme y textura lisa.

La metodología con EUDRAGIT RD 100, ayuda mucho para ejemplificar los posibles problemas durante el proceso de recubrimiento, por las características que este presenta y su exigencia en el control de factores.

En general se observa que el método de capa fina es sencillo, rápido, económico, se obtienen tabletas con un acabado uniforme.

La elección del agente para recubrir, se hace de acuerdo a las propiedades del principio activo a recubrir y la finalidad que este tenga.



De acuerdo a los resultados, concluimos que con las metodologías propuestas se obtienen tabletas recubiertas que cumplen con las especificaciones físicas de calidad esperadas, sin embargo sería necesario evaluar otros parámetros farmacopeicos para evaluar este tipo de recubrimiento cuando se utiliza en un medicamento específico. Principalmente perfil de disolución y de esta forma llegar a una conclusión final.



11.-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alpizar Ramos M S, Kéller W Ana, Hernández B. Formas Farmacéuticas sólidas. UNAM-UAEM .México, 2004.
2. "Diccionario De Especialidades farmacéuticas". México, 1998.
3. Fernando D. Román, Innovación y desarrollo Farmacéutico. 1ª edición, Asociación Farmacéutica Mexicana, México, 1990.
4. Howard, C.A. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Lea & Febiger. USA, 1990
5. Kiev. Handbook of pharmaceutical excipients. American Pharmaceutical Association. USA.
6. Lieberman H.A. and Lechman L., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, vols. 1 y 2. Frist Edition. Marcel Decker Inc. USA, 1982.
7. Norma Oficial Mexicana NOM-059SSA1-1993.- Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. SSA. México, 1998.
8. Remington, The art, science and practice of pharmacy. Marck Publishin Company. 19th. Edition. USA, 1998.
9. Secretaria de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Séptima Edición. SSA. México, 2000
10. The Merck index". Merck & Co. Inc. USA, 1996.
11. United States Pharmacopoeia XXIV. Mack Publishin Company. 24th Edition.USA, 2000
12. Alpizar Ramos. M S., Pérez Ruelas J., "Manual de prácticas de Tecnología Farmacéutica II". 3ª Edición. Facultad de Química, UNAM. México, 1987.