



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN

**“EVALUACIÓN DEL USO DE  
NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS COMO  
MODIFICADORES DE LAS PROPIEDADES DE  
RECUBRIMIENTOS FARMACÉUTICOS  
ACUOSOS”**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

**CAMACHO ORTÍZ ESTEBAN ABDIEL.**

ASESORES: DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO

DESS. RODOLFO CRUZ RODRÍGUEZ.



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.

## DEDICATORIAS

A mi madre porque ha sido gran parte en el logro de este trabajo, a través de su ejemplo me ha enseñado el nunca rendirse, siempre continuar sin importar cuán dura sea la caída, y al igual que para mí este es un triunfo para ella, con el cual quiero agradecer la confianza que siempre ha tenido en mí, siempre preocupada por mí a lo largo de esta etapa, todos los logros son también tuyos.

A mi padre porque me dio la oportunidad de escoger este camino, siempre apoyándome en cada momento, este trabajo te lo debo a ti, a tu gran esfuerzo para lograr que tu hijo salga adelante, porque siempre trabajaste duro para que no careciéramos de nada, este trabajo está dedicado a todo lo que has hecho por nosotros a toda la inversión que has depositado en mí.

A mi hermana porque siempre tuve su apoyo y comprensión en momentos difíciles, por brindarme su confianza y regañarme en cada una de mis equivocaciones para no fracasar, por siempre entenderme y confiar en mí.

A mi sobrino que me ha mostrado que las acciones que hacemos siempre se manifiestan en las personas que están a nuestro lado, que tenemos la obligación de actuar con la verdad y honestidad, dedico este trabajo también para ti, esperando sea una motivación a tomar el camino del aprendizaje.

A mis amigos de la generación que siempre estuvieron ahí, a cada uno de ellos: Daniel, Christian, Luis, Alejandra, Teresa, Miguel, Juan, Alberto, Thalía, Toño, Jhony, Iván, Susana, Carlos, Enrique. No importa cómo llegar, lo importante es llegar!

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme llegar a este momento y lograr una meta desde hace mucho tiempo ansiada, por darme la fuerza de soportar cada golpe de la vida. GRACIAS.

A mi Madre por siempre inducirme para lograr obtener el grado, pero sobre todo por esos 1200 sándwiches que me echó en la mochila durante cuatro años y medio. GRACIAS.

Al Dr. David Quintanar por el apoyo y amistad brindada durante mi estancia en el laboratorio de Posgrado en Tecnología Farmacéutica. Por ser un ejemplo como académico, por compartir sus conocimientos y consejos para lograr las ambiciones académicas, por depositar en mí la confianza para continuar con este proyecto. GRACIAS.

Al DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez por el apoyo y consejos durante el trabajo en conjunto, sus por su amistad y por compartir lecciones de vida. Por transmitir su pasión por la tecnología farmacéutica. GRACIAS.

Al Dr. Enrique Ángeles Anguiano por ser un ejemplo como académico y ser humano, por siempre enseñarnos a ser responsables por nuestra educación, por darme la oportunidad de trabajar en el laboratorio y compartir sus conocimientos. GRACIAS.

Al M. en C. Ignacio Trejo por ser mas que un profesor ser un amigo, porque siempre me enseñó mis errores de la formas mas cruda para poderlos corregir, pero también compartió grandes consejos sobre cosas que no se aprenden en las aulas. GRACIAS.

Al QBF Daniel Castro Reyna que somos compañeros y amigos en este viaje, compartimos el sabor de llegar hasta aquí haciendo siempre lo que nos gusta, compartimos también los logros de una carrera llena de esfuerzos, no debemos desplomarnos porque solo mutuamente comprendemos el valor de cada victoria, no

interesa en donde estemos si encontramos felicidad en lo que hacemos y con quien nos encontramos. GRACIAS.

Al Técnico Rodolfo Robles Gomes por su apoyo en microscopía electrónica, por brindarme su amistad y consejos. GRACIAS.

	Página
ÍNDICE GENERAL	i
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
ÍNDICE DE TABLAS	ix
1 INTRODUCCIÓN	1
2 MARCO TEÓRICO	3
2.1 NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SOLIDAS	3
2.1.1 PREPARACIÓN DE NANOPARÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDA	5
2.1.1.1 HOMOGENIZACIÓN A ALTA PRESIÓN	5
2.1.1.2 TÉCNICA DE MICROEMULSIÓN	7
2.1.1.3 OBTENCIÓN DE NANOPELLETS	8
2.1.1.4 MÉTODO DE EMULSIFICACIÓN-EVAPORACIÓN	9
2.1.1.5 CONTACTO CON MEMBRANA	10
2.1.1.6 ROTOR-ESTATOR	10
2.1.1.6.1 PRINCIPIO DEL ROTOR-ESTATOR	10
2.2 CARACTERIZACIÓN DE NLS	11
2.2.1 ESTABILIDAD DE NLS EN DISPERSIÓN	12
2.2.2 MEDICIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA	12
2.2.2.1 DISPERSIÓN DE LUZ DINÁMICA (DLS)	12
2.2.2.2 DIFRACCIÓN LASER (DL)	13
2.2.3 POTENCIAL ZETA	14
2.3 RECUBRIMIENTO DE COMPRIMIDOS	14
2.3.1 RECUBRIMIENTO CON AZÚCAR	15
2.3.2 RECUBRIMIENTO POR COMPRESIÓN	17
2.3.3 RECUBRIMIENTO ELECTROSTÁTICO	17
2.3.4 RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA	17
2.3.4.1 POLÍMEROS	18
2.3.4.1.1 ÉTERES DE CELULOSA	19
2.3.4.1.2 POLÍMEROS ACRÍLICOS	19
2.3.4.2 PLASTIFICANTE	19
2.3.4.3 PIGMENTO/OPACANTE	21
2.3.4.4 VEHÍCULO/SOLVENTE	22
2.4 PRINCIPALES DEFECTOS EN TABLETAS RECUBIERTAS	23
2.4.1 GRUPO 1	23

2.4.1.1 EMBOMBAMIENTO ( <i>BLISTERING</i> )	23
2.4.1.2 ASTILLADO ( <i>CHIPPING</i> )	24
2.4.1.3 FORMACIÓN DE CRÁTERES ( <i>CRATERING</i> )	24
2.4.1.4 PICADURAS ( <i>PICKING</i> )	24
2.4.2 GRUPO 2	25
2.4.2.1 FLORECIMIENTO ( <i>BLOMING</i> )	25
2.4.2.2 RUBORIZACION ( <i>BLUSHING</i> )	25
2.4.2.3 VARIACION DE COLOR	25
2.4.2.4 RELLENO ( <i>INFILLING</i> )	26
2.4.2.5 MOTEADO ( <i>MOTTING</i> )	26
2.4.2.6 PIEL DE NARANJA ( <i>ORANGE PEEL</i> )	27
2.4.3 GRUPO 3	27
2.4.3.1 PUENTEADO ( <i>BRIDGING</i> )	28
2.4.3.2 CREQUEO ( <i>CRACKING</i> )	28
2.4.3.3 DESCAMACION ( <i>PEELING/FLAKING</i> )	28
2.5 MADURACIÓN DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	29
2.6 USO DE CERAS EN RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA ACUOSO	30
2.7 MEDICIÓN DEL COLOR	32
3 HIPÓTESIS	36
4 OBJETIVOS	37
5 MATERIALES Y MÉTODOS	38
5.1 OBTENCIÓN DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SOLIDAS	40
5.2 MEDICIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA	40
5.3 MEDICIÓN DEL POTENCIAL ZETA	41
5.4 PREPARACIÓN DE COMPRIMIDOS PLACEBOS POR VÍA COMPRESIÓN DIRECTA	41
5.5 PREPARACIÓN DE SOLUCIÓN DE HPMC AL 10%	42
5.6 RECUBRIMIENTO DE COMPRIMIDOS	42
5.7 EVALUACIÓN DEL INCREMENTO DE PESO	43
5.8 RESISTENCIA ALA RUPTURA	43
5.9 FRIABILIDAD	44
5.10 DESINTEGRACIÓN	44
5.11 PREPARACIÓN DE PELÍCULAS LIBRES	45
5.12 PERMEABILIDAD	45
5.13 ADHESIVIDAD	46

5.14 LUMINOSIDAD Y BRILLO	47
6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	48
6.1 CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS	48
6.1.1 TAMAÑO DE PARTÍCULA	48
6.1.2 POTENCIAL Z	51
6.1.3 ANÁLISIS POR MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO	51
6.2 CARACTERIZACIÓN DE TABLETAS RECUBIERTAS	52
6.2.1 ASPECTO DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	53
6.2.2 TEORÍA DE FORMACIÓN DE PELÍCULA	54
6.2.3 ANÁLISIS POR MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO	57
6.2.4 EVALUACIÓN DEL INCREMENTO DE PESO	61
6.2.5 EVALUACIÓN DE LA DUREZA	63
6.2.6 ANÁLISIS DE FRIABILIDAD	67
6.2.7 TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN.	71
6.2.8 ADHESIVIDAD	75
6.2.9 PERMEABILIDAD AL VAPOR DE AGUA.	79
6.2.10 ÍNDICE DE LUMINOSIDAD.	84
6.2.11 BRILLO	88
7 CONCLUSIONES	92
8 ANEXO CARACTERÍSTICAS DE LOS INGREDIENTES	94
8.1 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA (HPMC)	94
8.2 CERA CANDELILLA	96
8.3 PLURONIC F127 (POLOXAMERO 407)	99
9 REFERENCIAS	101



## LISTA DE ABREVIATURAS

t	Tiempo.
rpm	revoluciones por minuto.
nm	Nanómetros.
NLS	Nanopartículas Lipídicas Sólidas.
min	Minutos
ml	Mililitro.
g	Gramos.
°C	Grados centígrados.
c.b.p	Cantidad Basta Para.
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulosa.
PEG 6000	Polietilenglicol 6000.
Fig.	Figura.
Kp.	Kilopascales.
LD	Difracción Laser
Tg	Temperatura de transición vítrea.
ANOVA	Análisis de Varianza.

## LISTA DE FIGURAS.

- Figura 1 Representación esquemática de una nanopartícula lipídica sólida (NLS).
- Figura 2 Principios básicos de Homogenización a alta presión. *Piston-gap* (izq.) y *jet stream* (der).
- Figura 3 Proceso de Emulsificación-Evaporación.
- Figura 4 Esquema de la técnica de contacto con membrana.
- Figura 5 Principio rotor-estator [12].
- Figura 6 Dispersión de luz por las partículas [15].
- Figura 7 Embobamiento (*Blistering*) [44].
- Figura 8 Astillado (*Chipping*) [45].
- Figura 9 Formación de cráteres (*Cratering*) [17].
- Figura 10 Formación de picaduras (*picking*) [17].
- Figura 11 Piel de naranja (*orange peel*) [17].
- Figura 12 Puenteado (*bridging*) [17].
- Figura 13 Craqueo y Descamación (*cracking/peeling*) [17].
- Figura 14 Efecto de la maduración en la formación de películas poliméricas.
- Figura 15 Círculo de Munsell.
- Figura 16 Corte horizontal al círculo de Munsell.
- Figura 17 Corte vertical al círculo de Munsell.
- Figura 18 Organización de la cromaticidad.
- Figura 19 Espacio de color CIE Lab.
- Figura 20 Tamaños de partícula para cada formulación.
- Figura 21 Gráfica de cajas de variación de tamaño de partícula con el número de ciclos.
- Figura 22 nanopartículas lipídicas sólidas A) 2,000X B) 4,500X C) 7000X D) 10,000X E) 20,000X  
Figura 24 Nanopartículas Lipídicas sólidas A) 2,000X B) 4,500X C) 7000X D) 10,000X E) 20,000X
- Figura 23 Tabletas recubiertas con HPMC. A: 1% incremento de peso, B: 2.5% incremento de peso, C: 5% incremento de peso, D: 10% incremento de peso.  
Tabletas recubiertas con HPMC/NLS E: 1% incremento de peso, F: 2.5% incremento de peso, G: 5% incremento de peso, H: 10% incremento de peso.

Recubiertas con HPMC/NLS A: 1% incremento de peso, B: 2.5% incremento de peso, C: 5% incremento de peso, D: 10% incremento de peso

Figura 24 Corte transversal de películas libres formada con HPMC A) 300X B) 1,000X C) 3,000X; película libre formada con HPMC/NLS A) 300XB) 1,000X C) 3,000X.

Figura 25 Propuesta de formación de película.

Figura 26 Micrografías de superficie de comprimidos recubiertos 1% incremento de peso A) HPMC 45X; B) HPMC 200X; C) HPMC/NLS 45X; D) HPMC/NLS 200X.

Figura 27 Micrografías de superficie de comprimidos recubiertos 2.5% incremento de peso A) HPMC 45X; B) HPMC 200X; C) HPMC/NLS 45X; D) HPMC/NLS 200X.

Figura 28 Micrografías de superficie de comprimidos recubiertos 5% incremento de peso A) HPMC 45X; B) HPMC 200X; C) HPMC/NLS 45X; D) HPMC/NLS 200X.

Figura 29 Micrografías de superficie de comprimidos recubiertos 10% incremento de peso A) HPMC 45X; B) HPMC 200X; C) HPMC/NLS 45X; D) HPMC/NLS 200X.

Figura 30 Micrografías corte transversal de comprimidos recubiertos 1% incremento A) HPMC 45X; B) HPMC 1500X; C) HPMC/NLS 45X; D) HPMC/NLS 1500X.

Figura 31 Micrografías corte transversal de comprimidos recubiertos 2.5% incremento A) HPMC 45X; B) HPMC 1500X; C) HPMC/NLS 45X; D) HPMC/NLS 1500X.

Figura 32 Micrografías corte transversal de comprimidos recubiertos 5% incremento A) HPMC 45X; B) HPMC 1500X; C) HPMC/NLS 45X; D) HPMC/NLS 1500X.

Figura 33 Micrografías corte transversal de comprimidos recubiertos 10% incremento A) HPMC 45X; B) HPMC 1500X; C) HPMC/NLS 45X; D) HPMC/NLS 1500X.

Figura 34 Incremento de peso Antes de madurar y Después de la maduración de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Figura 35 Incremento de peso Antes de madurar y Después de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC.

Figura 36 Resistencia a la ruptura Antes de madurar y Después de madurar de comprimidos recubiertos HPMC/NLS.

Figura 37 Resistencia a la ruptura Antes de madurar y Después de madurar de comprimidos recubiertos HPMC.

Figura 38 Resistencia a la ruptura en cada incremento de peso antes de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y HPMC.

Figura 39 Gráfica de cajas de comprimidos recubiertos con HPMC y de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Figura 40 Friabilidad Antes de madurar y Después de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Figura 41 Friabilidad Antes de madurar y Después de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC.

Figura 42 Incremento de friabilidad de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.

Figura 43 Gráfica de cajas % de incremento de friabilidad de comprimidos recubiertos con HPMC y de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Figura 44 Tiempo de desintegración Antes de madurar y Después de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Figura 45 Tiempo de desintegración Antes de madurar y Después de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC.

Figura 46 Tiempo de desintegración de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.

Figura 47 Gráfica de cajas Tiempo de desintegración de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.

Figura 48 Adhesividad Antes de madurar y Después de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Figura 49 Adhesividad Antes de madurar y Después de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC.

Figura 50 Adhesividad de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.

Figura 51 Gráfica de cajas Adhesividad de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.

Figura 52 Pérdida de agua por tiempo de películas formadas con HPMC.

Figura 53 Pérdida de agua por tiempo de películas formadas con HPMC/NLS.

Figura 54 Pérdida de agua por tiempo para el Control.

Figura 55 Gráfica de cajas de Transmisión de vapor de agua en cada sistema.

Figura 56 Valores de L Antes de madurar y Después de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Figura 57 Valores de L Antes de madurar y Después de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC.

Figura 58 Valores de L de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.

Figura 59 Gráfica de cajas de Valores de L de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.

Figura 60 Valores de Brillo Antes de madurar y Después de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Figura 61 Valores de Brillo Antes de madurar y Después de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC.

Figura 62 Gráfica de cajas de Valores de Brillo de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.

Figura 63 Estructura química de Hidroxipropilmetilcelulosa.

Figura 64 Estructura química de Pluronic F-127. a=cadenas de poli(óxido de etileno)  
b=cadenas de poli(óxido de propileno).

## LISTA DE TABLAS.

Tabla 1 Ingredientes comunes en la formulación de NLS.

Tabla 2 Ventajas y desventajas de NLS's.

Tabla 3 Principales ventajas y desventajas de la técnica de homogenización a alta presión.

Tabla 4 Ventajas y desventajas de la técnica por microemulsión [9].

Tabla 5 Características de trabajo para cada película

Tabla 6 Tamaños de partícula y potencial Z para cada formulación.

Tabla 7 ANOVA para el tamaño de partícula.

Tabla 8 Incremento de peso antes y después de la maduración para HPMC/NLS.

Tabla 9 Incremento de peso antes y después de madurar para HPMC.

Tabla 10 Dureza antes y después de madurar para HPMC/NLS.

Tabla 11 ANOVA para la dureza HPMC/NLS.

Tabla 12 Resistencia a la ruptura antes y después de madurar de comprimidos recubiertos HPMC.

Tabla 13 ANOVA Resistencia a la ruptura de comprimidos recubiertos con HPMC.

Tabla 14 Resistencia a la ruptura en cada incremento de peso antes de madurar de comprimidos recubiertos HPMC y de comprimidos recubiertos HPMC/NLS.

Tabla 15 ANOVA Resistencia a la ruptura de comprimidos recubiertos con HPMC y de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Tabla 16 Friabilidad de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Tabla 17 ANOVA Friabilidad de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Tabla 18 Friabilidad de comprimidos recubiertos con HPMC.

Tabla 19 ANOVA Friabilidad de comprimidos recubiertos con HPMC.

Tabla 20 Incremento de friabilidad de comprimidos recubiertos con HPMC y de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Tabla 21 ANOVA Incremento de friabilidad de comprimidos recubiertos con HPMC y de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Tabla 22 Tiempo de desintegración de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Tabla 23 ANOVA Tiempo de desintegración de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Tabla 24 Tiempo de desintegración de comprimidos recubiertos con HPMC.

Tabla 25 ANOVA Tiempo de desintegración de comprimidos recubiertos con HPMC.

Tabla 26 Tiempo de desintegración de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.

Tabla 27 ANOVA Tiempo de desintegración de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.

Tabla 28 Adhesividad de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Tabla 29 ANOVA Adhesividad de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Tabla 30 Adhesividad de comprimidos recubiertos con HPMC.

Tabla 31 ANOVA Adhesividad de comprimidos recubiertos con HPMC.

Tabla 32 Adhesividad de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.

Tabla 33 ANOVA Adhesividad de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.

Tabla 34 Pérdida de agua por tiempo de películas formadas con HPMC.

Tabla 35 Pérdida de agua por tiempo de películas formadas con HPMC/NLS.

Tabla 36 Pérdida de agua por tiempo para el Control.

Tabla 37 Transmisión de vapor de agua en cada sistema

Tabla 38 ANOVA Transmisión de vapor de agua en cada sistema.

Tabla 39 Valores de L de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Tabla 40 ANOVA Valores de L de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Tabla 41 Valores de L de comprimidos recubiertos con HPMC.

Tabla 42 ANOVA Valores de L de comprimidos recubiertos con HPMC.

Tabla 43 Valores de L de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.

Tabla 44 ANOVA Valores de L de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y HPMC.

Tabla 45 Valores de Brillo de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Tabla 46 ANOVA Valores de Brillo de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Tabla 47 Valores de Brillo de comprimidos recubiertos con HPMC.

Tabla 48 ANOVA Valores de Brillo de comprimidos recubiertos con HPMC.

Tabla 49 Valores de Brillo de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.

Tabla 50 ANOVA Valores de Brillo de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.

Tabla 51 Tipos de sustitución de HPMC.

Tabla 52 Características de Pharmacoat®.

Tabla 53 Características de Pharmacoat®.

Tabla 54 Composición química de la cera candelilla.



---

## 1. INTRODUCCIÓN.

En la historia de la medicina se documenta el recubrimiento de los comprimidos con mucilago de *Plantago psyllium*, y posteriormente con oro o plata. El recubrimiento con miel o azúcar fue desarrollado inicialmente para enmascarar el sabor amargo y desagradable de los comprimidos al ser ingeridos, mientras que el recubrimiento con oro o plata era especialmente utilizado para personas con alto cargo político. <sup>[Bauer et al, 2008]</sup>

En los últimos veinticinco años el recubrimiento de tabletas ha experimentado diferentes cambios. Muchas modificaciones fueron encaminadas a mejorar el proceso básico, como es la implementación de la técnica de suspensión en un lecho fluido, el uso de sistemas de atomización y el mejoramiento de los sistemas de secado.

Los recubrimientos con películas poliméricas están dando buenos resultados dentro de la industria farmacéutica debido a sus múltiples aplicaciones que incluyen desde el recubrimiento de un fármaco hasta la elaboración de formas orales de liberación controlada, así como por su capacidad de producción y economía. En la actualidad el recubrimiento de película está siendo muy empleado en sistemas acuosos, dada su confiabilidad que implica una baja o nula toxicidad y el bajo costo que refleja su utilización.

El uso de ceras en el proceso de recubrimiento ha sido utilizado en la etapa de pulido en el recubrimiento con azúcar y para conferirles brillo a las tabletas recubiertas, para mejorar la estética del producto final, por otra parte la HPMC se utiliza para recubrimientos convencionales. Recientemente se han trabajado con nuevos sistemas de recubrimiento que mejoren las características estéticas y funcionales de los comprimidos recubiertos por medio de aplicaciones con nanotecnología, se ha trabajado con una mezcla de pseudolatex en combinación con Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS) elaboradas con cera Candeuba<sup>®</sup> que ha demostrado conferir mejor brillo y estética a los comprimidos recubiertos abriendo así una área de investigación al introducir la posibilidad de formar películas en soluciones acuosas que contengan NLS.

---

En este trabajo se pretende evaluar la capacidad de las ceras de uso farmacéutico como lo son la cera de abeja, cera candelilla, esperma de ballena; para formar sistemas submicrónico en combinación con un polímero hidrosoluble como lo es la HPMC, así mismo se evalúan las características de la película formada y la funcionalidad que le confiere la presencia de NLS en el sistema de recubrimiento.

---

## 2. MARCO TEÓRICO.

### 2.1 NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS (NLS).

Las NLS fueron propuestas en 1991, y tienen un interés especial por combinar las ventajas de diferentes sistemas coloidales, esto es que al igual que las emulsiones y liposomas son fisiológicamente aceptables y al igual que las nanopartículas poliméricas puede ser posible controlar la liberación del fármaco, pero además evitan las desventajas de otros acarreadores coloidales y son consideradas como alternativas para otros sistemas coloidales tales como son emulsiones, liposomas, macropartículas y nanopartículas poliméricas. [DongZhi, 2003]

El rango de tamaño de las NLS está entre 50-1000 nm y están compuestas generalmente por lípidos biocompatibles y biodegradables capaces de incorporar tanto fármacos lipofílicos como hidrofílicos.

Para la obtención de NLS se utilizan lípidos que a temperatura ambiente y corporal están en estado sólido, estabilizados por tensoactivos. Estas sustancias lipídicas son generalmente triglicéridos purificados, mezclas complejas de triglicéridos y ceras. Son sustancias normalmente utilizadas en la formulación de distintas formas farmacéuticas reconocidas como seguras (GRAS), por sus siglas en inglés *Generally Recognized As Safe*.

Entre los ingredientes comúnmente utilizados para la formulación de NLS se encuentran lípidos (formadores de matriz), emulsificantes, co-emulsificantes y agua (Tabla 1). Otros componentes auxiliares también suelen ser utilizados, tales como modificadores de carga, agentes que prolongan el tiempo de circulación y efectividad como acarreadores. [Palma et al, 2007]

**Tabla 1. Ingredientes comunes en la formulación de NLS.**

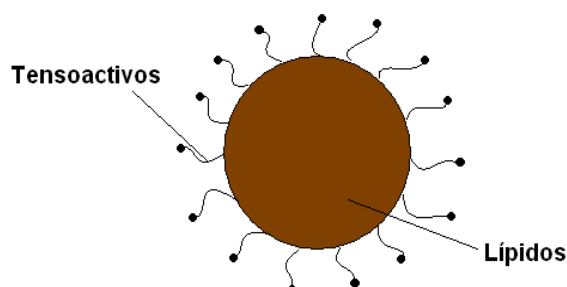
<i>Matrices lipídicas.</i>	<i>Emulsificantes.</i>	<i>Co-emulsificantes</i>
Cera de abejas	Fosfatidil colina 95% (Epikuron 200)	Taurocolato sódico
Ac. Behenico	Lecitina de soja (Lipoid S 75, S100)	Dodecil sulfato de sodio
Colesterol	Lecitina de huevo (Lipoid E80)	Glicolato sódico
Parafina sólida	Poloxamer 188 (Pluronic F68)	Oleato de sodio
Glicéridos ac. Grasos (C16-C18)	Polisorbato 80	Butanol
Cetilpalmitato	Cremophor EL	
Ac. Estéarico		

Las NLS se generan intercambiando el lípido líquido de las emulsiones por un lípido sólido. Las principales ventajas y desventajas de las NLS's se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 2. Ventajas y desventajas de NLS's.**

Ventajas de NLS's	Desventajas NLS's
Presentan mayor biobisponibilidad.	Crecimiento de la partícula durante su almacenamiento.
Protegen las moléculas de fármacos susceptibles a degradación por factores externos.	Tendencia a gelificación impredecible.
Pueden utilizarse como sistemas de liberación prolongada para sustancias activas poco solubles en agua	Cambios en su transiciones polimórficas

Las NLS poseen un núcleo solido lipídico que puede solubilizar fármacos lipofílicos, el núcleo lipídico se estabiliza con tensoativos o emulsificantes. Una representación esquemática de una NLS puede verse en la Figura 1. <sup>[Villafuerte et al, 2008]</sup>



**Figura 1 Representación esquemática de una nanopartícula lipídica sólida (NLS) [Jores et al, 2003].**

---

El núcleo puede estar formado por un lípido o una mezcla de lípidos como el ácido esteárico y la triesterina o una mezcla de lecitina y taurocolato de sodio para estabilizar la interfase.

### 2.1.1 PREPARACIÓN DE NLS.

Las principales técnicas de obtención de Nanopartículas Lipídicas Sólidas son las siguientes:

#### 2.1.1.1 HOMOGENIZACIÓN A ALTA PRESIÓN.

La homogenización a alta presión es una tecnología que ha sido utilizada por muchos años y una de sus principales ventajas es que puede escalarse fácilmente e incluso se pueden producir grandes volúmenes de dispersión. Los métodos utilizados con mayor frecuencia para la preparación de NLS son la técnica de homogenización a alta presión en caliente y en frío. La elección de realizar la técnica en frío o en caliente depende principalmente cuando las Nanopartículas son cargadas con algún fármaco, generalmente si el activo muestra sensibilidad a altas temperaturas es conveniente usar la técnica en frío. <sup>[Müller et al, 2000]</sup>

Para preparar nanopartículas por la técnica en caliente, el lípido es fundido por encima de su punto de fusión y es dispersado bajo agitación en una solución acuosa que contiene al tensioactivo previamente disuelto, esta solución acuosa se encuentra a la misma temperatura que el lípido fundido, en esta etapa se forma una pre-emulsión que es homogenizada con un homogenizador a alta presión, en donde se forma una nanoemulsión que al ser enfriada a temperatura ambiente forma la nanosuspensión.

En la técnica en frío el lípido fundido es enfriado fomentando la formación de micropartículas en el rango de 50 a 100  $\mu\text{m}$ , posteriormente estas micropartículas son dispersadas en una solución fría que contiene el tensioactivo formando una pre-suspensión que es homogenizada a temperatura ambiente, es importante señalar que en esta técnica la energía necesaria para formar NLS es considerablemente alta.

Muchos de los homogenizadores están basados en el principio de pistón hueco (*piston-gap*), una alternativa es la tecnología de corriente a chorro (*jet-stream*); en el homogenizador *piston-gap* la macroemulsión es tomada del contenedor de la muestra y es forzado a pasar a través de una apertura delgada, la disminución de la partícula es afectada por la fuerza de corte y la fuerza de impacto. En el homogenizador *jet-stream* la colisión de dos flujos a elevada velocidad permite la disminución de la partícula principalmente por fuerzas de impacto (Figura 2).

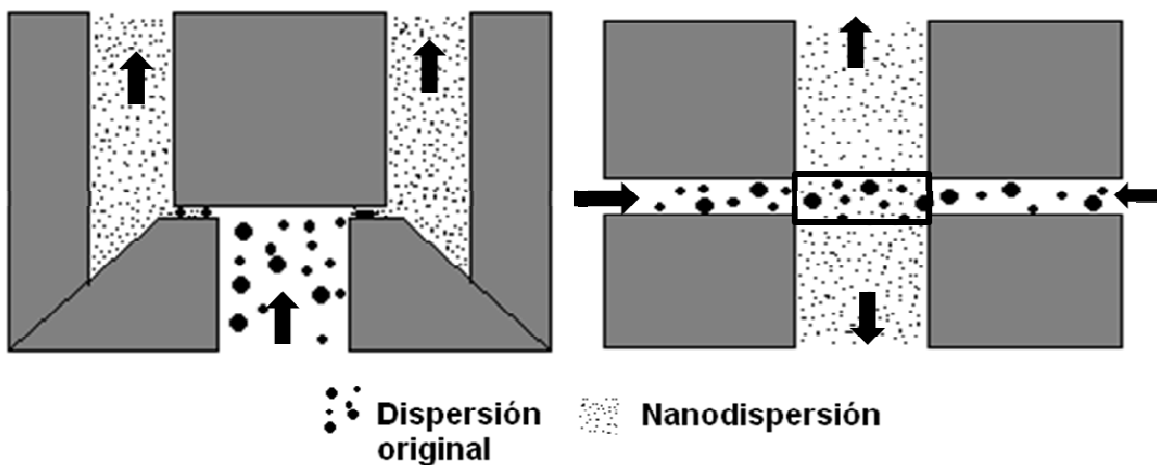


Figura 2 Principios básicos de Homogenización a alta presión. *Piston-gap* (izq.) y *jet-stream* (der.).

Las presiones típicas para la producción de nanosuspensiones son entre 1000 y 1500 bar (que corresponden a 100-1500 Mpa, 14504-21756 psi), el número de ciclos requeridos para la homogenización varía de 10 a 20, pero esto depende de las propiedades del lípido y del fármaco. Sin embargo en la mayoría de los casos entre 3 y 5 ciclos a 500-1500 bar son suficientes para obtener buenos resultados.

Un incremento en la presión de homogenización o en el número de ciclos puede llevar a un aumento del tamaño de partículas debido al efecto de coalescencia como consecuencia de la alta energía cinética de las partículas. <sup>[Ram et al, 2006]</sup>

**Tabla 3. Principales ventajas y desventajas de la técnica de homogenización a alta presión.** [Leyva, 2007].

<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
No se usan disolventes orgánicos	Se requiere equipo especializado
Fácil escalamiento	Alto consumo de energía
2 opciones: técnica en frío y en caliente	Fusión del lípido
	Alto impacto sobre el material (1000 km / h)
	Cambio radical de temperatura ( $\geq 65^{\circ}\text{C}$ )

#### 2.1.1.2 TÉCNICA DE MICROEMULSIÓN.

Las microemulsiones son fluidos transparentes y termodinámicamente estables. Son estabilizados por un tensoactivo y ocasionalmente en conjunción con un cotensoactivo que puede ser un alcohol de cadena media o corta, amina o alguna molécula anfifílica. Una característica de las microemulsiones es que el diámetro de la gota formada se encuentra en el rango de 10-100 nm, mientras que el diámetro de una gota en una macroemulsión es de aproximadamente 500 nm. El pequeño tamaño de las gotas de una microemulsión les permite actuar como acarreadores de fármacos que son poco solubles en agua. Las microemulsiones son ópticamente incoloras porque que el diámetro de las partículas en el sistema coloidal es menor que un cuarto de la longitud de onda la luz incidente. Debido a este efecto las partículas no dispersan la luz y resulta en un sistema transparente. [Swarbrick et al, 2002]

Para preparar NLS por esta técnica se funde el lípido, otra solución que contiene el tensoactivo y cotensoactivo se calienta a una temperatura mayor al punto de fusión del lípido y es adicionada al lípido fundido con agitación, en esta fase del proceso se forma la microemulsión (estable termodinámicamente y trasparente), este sistema es entonces dispersado en un medio acuoso a una temperatura entre 2 y 3  $^{\circ}\text{C}$  manteniendo la agitación. La rápida cristalización de las gotas de lípido en el medio da la formación de NLS.

Tabla 4. Ventajas y desventajas de la técnica por microemulsión. [Leyva, 2007].

Ventajas	Desventajas
Proceso rápido	Fusión del lípido
No uso de disolventes orgánicos	Cambio radical de temperatura ( $\geq 65^{\circ}\text{C}$ )
Fácil escalamiento	No recomendado para fármacos termolábiles
	Cantidad de surfactante
	Costo de surfactante

### 2.1.1.3 OBTENCIÓN DE NANOPELLETS.

Las nanosuspensiones muestran buena estabilidad a largo plazo, en algunos casos especiales las nanosuspensiones pueden ser usadas directamente como un producto final, por ejemplo para formas de dosificación pediátrica o geriátrica si la ruta de absorción del fármaco es limitada solo por la solubilidad y velocidad de disolución del activo. Hay también otros casos en el que se necesitan formas de dosificación mas sofisticadas (prevenir la degradación del activo, lograr una liberación controlada o facilitar el sitio de liberación); por estas razones las nanosuspensiones pueden ser convertidas a una forma sólida, usando técnicas establecidas como la pelletización, granulación, secado por aspersión (*spray drying*) o en algunos casos liofilización. [Ram et al, 2006]

Para preparar los nanopellets el lípido es fundido en una solución con tensoactivo por medio de agitación o sonicación. La sonicación genera emulsiones a través de vibraciones mecánicas. Las dispersiones formadas contienen una mezcla de micropartículas y nanopartículas, la obtención de nanopartículas depende principalmente de la agitación de la cantidad de tensoactivo.

Una alternativa para transferir una nanosuspensión previamente formada a una formulación de pellets consiste en estratificar la suspensión en esferas de azúcar. [Diepod et al, 1989] La cubierta



---

requerida para este proceso puede adicionarse antes de la formación de la nanosuspensión. Un riesgo en este proceso es que el lípido se funda durante el proceso. [Freitas et al, 1998]

#### 2.1.1.4 MÉTODO DE EMULSIFICACIÓN-EVAPORACIÓN.

En esta técnica el lípido es disuelto en un disolvente inmisible en agua (p. ej. cloroformo, ciclohexano) posteriormente es adicionado cuidadosamente a una fase acuosa que contiene un tensoactivo (p. ej. poloxamero, PVAL, metilcelulosa), se forma una emulsión por medio de un homogenizador que reduce el tamaño de gota de la fase orgánica, posteriormente la evaporación del disolvente endurece el lípido, las partículas formadas se recuperan en la fase acuosa por liofilización. Un proceso de formación de NLS por el método de emulsificación- evaporación se muestra en la Figura 3.

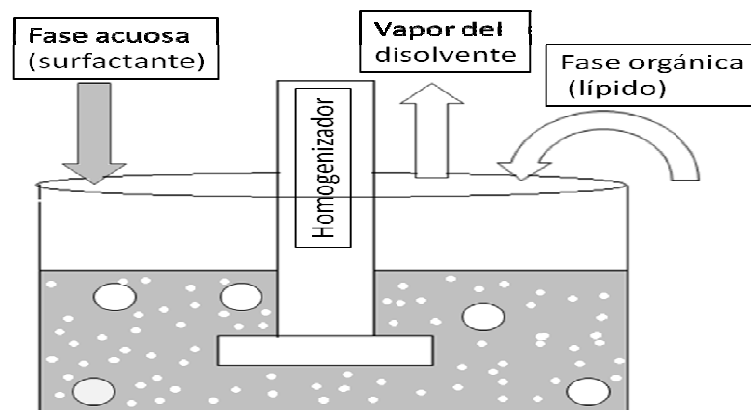


Figura 3 Proceso de Emulsificación-Evaporación.

Los parámetros en el proceso de emulsificación- evaporación que afectan el tamaño de partícula y potencial Z son:

1. Intensidad de homogenización y duración.
2. Cantidad y tipo de emulsificante.

---

### 2.1.1.5 CONTACTO CON MEMBRANA.

En la técnica de preparación de NLS por contacto con membrana, la fase lipídica es comprimida a una temperatura por encima del punto de fusión del lípido, a través de los poros de la membrana se logra la formación de pequeñas gotas, la fase acuosa circula dentro del modulo de la membrana y acarrea las gotas formadas hacia la salida del poro. Las NLS se forman por el posterior enfriamiento de la preparación a temperatura ambiente. Un esquema de la técnica se muestra en la Figura 4. [Charcosset et al, 2005]

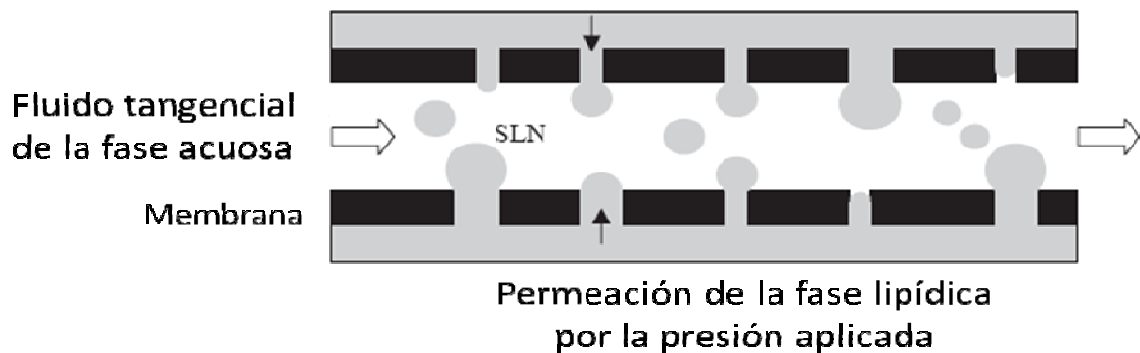


Figura 4 Esquema de la técnica de contacto con membrana.

### 2.1.1.6 ROTOR-ESTATOR.

El ULTRA-TURRAX® es un sistema rotor/estator o de alta eficiencia que es utilizado para producir emulsiones y dispersiones. Este equipo es utilizado en etapas previas de preparación de NLS por la técnica de homogenización a alta presión así como en la técnica de emulsificación-evaporación.

#### 2.1.1.6.1 PRINCIPIO DEL ROTOR-ESTATOR.

Debido al elevado número de revoluciones del rotor, el medio a procesar se aspira axialmente y de modo automático en el cabezal de dispersión y a continuación se presiona radialmente a través de las ranuras del conjunto rotor/estator. Por las grandes fuerzas de aceleración, el material está sometido a altos esfuerzos de cizallamiento y empuje muy intensos. En la rendija de cizallamiento que existe entre el rotor y el estator aparece adicionalmente una gran

---

turbulencia que conduce a una mezcla óptima de la suspensión. Para el rendimiento de la dispersión es decisivo el producto obtenido de multiplicar el gradiente de cizallamiento y el tiempo de permanencia de las partículas en el campo de cizallamiento. El margen óptimo de la velocidad periférica del conjunto rotor/estator se sitúa entre 10 y 24 m/s. Generalmente basta un tiempo de procesamiento de unos pocos minutos para conseguir la finura definitiva deseada. Tiempos de procesamiento prolongados mejoran sólo insignificamente la finura alcanzable, limitándose a aumentar la temperatura del medio debido a la energía incorporada. [Manual IKA ULTRA-TURRAX®]

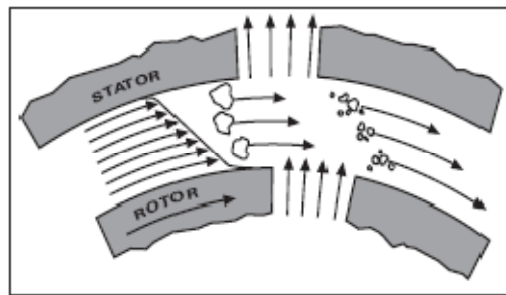


Figura 5 Principio rotor-estator [Manual IKA ULTRA-TURRAX®]

## 2.2 CARACTERIZACIÓN DE NLS.

La calidad y el desempeño de las NLS provienen de sus características fisicoquímicas, al determinar estas características se obtiene un buen entendimiento de su comportamiento, así mismo permite el diseño de la partícula, desarrollo de la formulación y localizar y solucionar problemas en el proceso de producción.

Muchas de las técnicas de caracterización son similares a algunas que se utilizan para el análisis de otros sistemas coloidales como las micelas, liposomas y emulsiones.

---

### 2.2.1 ESTABILIDAD DE NLS EN DISPERSIÓN.

Cuando se preparan NLS como sistemas dispersos el tamaño de partícula es un parámetro de estabilidad cinética del sistema. Debido al tamaño de la nanopartícula es más fácil mantenerla suspendida en la fase dispersante, las partículas de gran tamaño sedimentan más rápidamente debido a la fuerza gravitacional, esta fuerza es mucho más pequeña en las nanopartículas, la velocidad de sedimentación de una partícula,  $v$ , está dada por la ley de Stock:

$$v = \frac{d^2 g (\delta s - \delta l)}{18 \mu l}$$

Donde  $g$  es la fuerza gravitacional (9.8 m/seg),  $\delta l$  es la densidad del líquido,  $\mu$  es la viscosidad del líquido y  $\delta s$  es la densidad del sólido (fase dispersa). <sup>[Ram et al, 2006]</sup>

### 2.2.2 MEDICIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA.

Lo que define a las nanopartículas es su diminuto tamaño. El tamaño tiene un papel importante en la aplicación que se le da a las NLS, cuando son usadas como acarreadores y administradas por vía parenteral es un requisito primario que tengan una talla submicrónica, puesto que tamaños más grandes presentan riesgos de trombosis pulmonar.

Las técnicas más utilizadas para medir el tamaño de partícula son: espectroscopia de correlación de fotones (PSC) también conocida como dispersión de luz dinámica (DLS), y difracción láser (LD). <sup>[Mehnert et al, 2001]</sup>

#### 2.2.2.1 DISPERSIÓN DE LUZ DINÁMICA (DLS).

La dispersión de luz dinámica (DLS) o espectroscopia de correlación de fotones (PSC) o dispersión de luz cuasielástica (QELS) registra la variación en la intensidad de luz dispersada en una escala de tiempo de microsegundos. Estas variaciones resultan de la interferencia de luz dispersada por partículas individuales bajo la influencia del movimiento browniano y es cuantificado por la recopilación de una función de autocorrección. <sup>[Ram et al, 2006]</sup>

---

En la Figura 6 se muestran las ondas propagadas por la luz dispersada por las partículas.

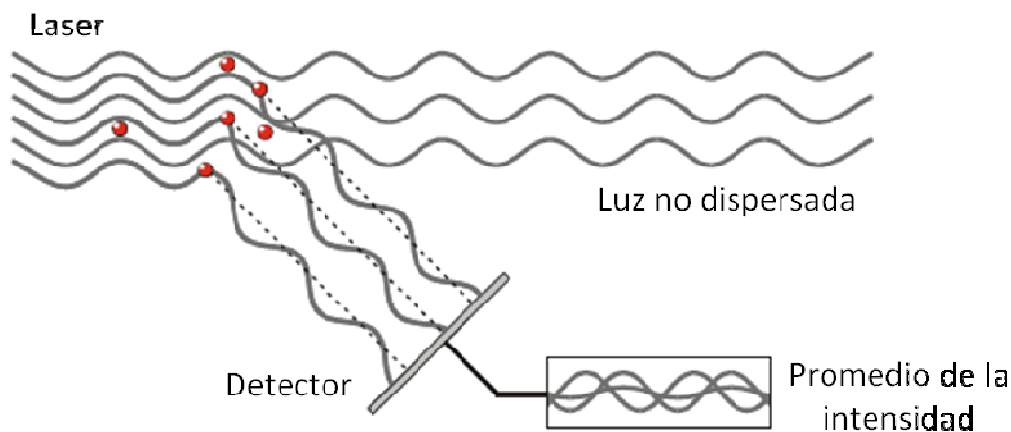


Figura 6 Dispersión de luz por las partículas [Zetasizer Nano User Manual].

Las ventajas de este método son la velocidad de análisis, no necesita de calibración y sensibilidad para partículas submicrónicas.

#### 2.2.2.2 DIFRACCIÓN LÁSER (DL).

La medición del tamaño de partícula con PSC es una herramienta útil para caracterizar nanopartículas, pero no es capaz de detectar tamaños de partícula más grandes. Estas mediciones se pueden lograr por medio del método de difracción de laser (DL). Este método está basado en la dependencia del ángulo de difracción en el radio de la partícula. Partículas más pequeñas causan mayor intensidad de la dispersión de luz a ángulos grandes comparado con las partículas más grandes. <sup>[Mehnert et al, 2001]</sup>

Una ventaja de la difracción láser es que cubre un amplio rango de medición que va de nanómetros hasta unos cuantos milímetros, sin embargo se recomienda el uso de PSC y DL simultáneamente.

---

### 2.2.3 POTENCIAL ZETA.

El potencial Z es una medición de la carga de la partícula, la relación es que las partículas con el valor absoluto más alto de potencial zeta tienen mayor cantidad de carga en la superficie, en este sentido el potencial zeta representa un índice de estabilidad de la partícula, en el caso de partículas cargadas, mientras el potencial zeta incrementa, las interacciones de repulsión serán más grandes permitiendo la formación de dispersiones más estables con un tamaño de distribución más uniforme. [Gogotsi, 2005]

### 2.3 RECUBRIMIENTO DE COMPRIMIDOS.

El recubrimiento consiste en depositar sobre la superficie de un sustrato una película química y fisiológicamente inerte de aspecto homogéneo, con buena resistencia mecánica más o menos adherente a un soporte y cuya permeabilidad asegure la protección del medicamento así como una buena biodisponibilidad dentro del organismo. [Jimenez et al, 2009]

Los objetivos de recubrir una forma farmacéutica se mencionan a continuación:

- a) Mejorar el aspecto de los comprimidos. Algunos colores de los fármacos o de algún excipiente, no son agradables.
- b) Identificar al medicamento. El empleo de colores distintivos ayuda a evitar errores posológicos que pudieran ser fatales.
- c) Facilitar la administración. La superficie suave y deslizante permite que pase con facilidad por la garganta.
- d) Enmascarar olores o sabores desagradables.
- e) Proteger los componentes. Principalmente a fármacos sensibles a factores externos como humedad, luz, CO<sub>2</sub>.

- 
- f) Prevenir incompatibilidades. En ocasiones, deben contener en una misma formulación fármacos que son incompatibles entre si, en algunos casos es posible separar los ingredientes ubicando uno en el núcleo y otro en la cubierta.
  
  - g) Incrementar la integridad mecánica de la tableta durante la manufactura y acondicionamiento.

#### TIPOS DE RECUBRIMIENTO.

1. Recubrimiento con azúcar.
  
2. Recubrimiento por compresión.
  
3. Recubrimiento electrostático.
  
4. Recubrimiento de película.
  - I. Orgánico.
  
  - II. Acuoso.
    - a) Funcional
    - b) No funcional.

##### 2.3.1 RECUBRIMIENTO CON AZÚCAR.

El recubrimiento con azúcar es un proceso de multicapas, que repercute en la apariencia final del producto, es un proceso largo que con el tiempo se ha mejorado con la ayuda de nuevas técnicas y la introducción de la optimización.

---

En este proceso se utiliza como materia prima azúcar, esta facilita el proceso de pulido y produce recubrimientos de alta calidad.

Las etapas en el proceso de recubrimiento con azúcar son:

1. Sellado. Se aplica una solución para formar una capa sobre la superficie del sustrato para proteger al núcleo de las etapas subsecuentes del proceso. Esta solución es una mezcla compuesta por alcohol y de un 10 a 30% de sólidos, la cantidad de sólidos depende del tamaño del comprimido a recubrir así como del movimiento en el bombo.
2. Engrosado. El engrosado es un procedimiento de colocación entre dos capas, es decir, de intercalamiento de capas aplicadas con la pistola y el esparcimiento de polvos. Esta etapa puede ser aplicada con una pistola de atomización que contenga la solución de recubrimiento, deben utilizarse polvos, espolvoreándose continuamente para evitar que los comprimidos se peguen, generalmente se utiliza talco.
3. Lisado. En el lisado se aplica un jarabe simple, preparado con 60 y 70% de azúcar sólida, también incluye un opacante como el dióxido de titanio para mantener el color del recubrimiento,
4. Recubrimiento de color. Este es uno de los pasos más importantes del recubrimiento con azúcar. La solución para este fin, debe contener bajas cantidades de colorante, se realizan entre 50 aplicaciones para mantener una intensidad apropiada, este proceso puede durar hasta 25 horas.
5. Pulido. Esta etapa se lleva a cabo por mezclas de diferentes ceras (ceras de abeja, cera carnauba, cera candelilla, entre otras) aplicadas finamente divididas en mezclas de polvos o en solución.
6. Impresión. Es opcional imprimir un indicativo para identificar al producto final, se utilizan marcadores que realizan el entintado.



---

### 2.3.2 RECUBRIMIENTO POR COMPRESIÓN.

Este tipo de recubrimiento requiere de un tableteadora especializada. El producto final es una tableta dentro de una tableta. El recubrimiento por compresión no es muy utilizada, pero tiene algunas ventajas, en algunos casos en el que el núcleo no puede resistir disolventes orgánicos o agua, y necesita ser cubierto para enmascarar sabores o retardar la liberación del activo, también pueden separarse ingredientes incompatibles por este proceso.

### 2.3.3 RECUBRIMIENTO ELECTROSTÁTICO.

El recubrimiento electrostático es un método eficiente para recubrir sustratos conductivos. Una fuerte carga electrostática es aplicada al sustrato. El material formador de película que contiene especies de iones conductivos de carga opuesta es rociado hacia la carga del sustrato formando la película.

### 2.3.4 RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA.

El recubrimiento de película se define como una cubierta delgada y uniforme de aproximadamente 20 a 100  $\mu\text{m}$  de grueso, que es aplicado a la superficie de un sustrato como son tabletas, gránulos, polvos, capsulas, macropartículas o pellets. Comparado con el recubrimiento con azúcar, el recubrimiento de película proporciona más flexibilidad con la posibilidad de recubrir una variedad de sustratos. [Porte et al, 1995]

Las ventajas del recubrimiento de película son: [Porte et al, 1995; Cole, 1995]

- 1) Mejorar la elegancia y apariencia de la forma de dosificación.
- 2) Obtener un logo legible e identificación del producto después del recubrimiento.  
Información del producto puede ser impresa en la tableta.
- 3) Mejorar la integridad y resistencia mecánica de la forma farmacéutica en el manejo y acondicionamiento.

- 
- 4) Modificar la función farmacéutica de la forma recubierta, especialmente por recubrimiento entérico o recubrimiento de liberación controlada.
  - 5) Minimizar el incremento de peso alrededor del 2-3% de peso de la tableta.
  - 6) Reducir significativamente el tiempo del proceso, con incremento en la eficiencia.

Una formulación para recubrimiento de película generalmente contiene los siguientes ingredientes:

- a) Polímero.
- b) Plastificante.
- c) Pigmento/opacante.
- d) Vehículo.

#### 2.4.4.1 POLÍMEROS.

Un material ideal para el recubrimiento de película debe tener las siguientes características:

[Lachman et al, 1986]

- Ser soluble en el disolvente de elección para el recubrimiento.
- Solubilidad necesaria para el propósito de uso, p. ej. Poco soluble en agua, solubilidad pH dependiente (recubrimiento entérico).
- Capacidad de producir un producto de apariencia elegante.
- Estable en presencia de calor, luz, humedad, aire, y del substrato a recubrir.
- Esencialmente sin color, sabor u olor.
- Compatible con los aditivos comunes del sistema.
- No tóxico y sin actividad farmacológica y fácil aplicación.
- Resistencia a la ruptura y proveer una barrera adecuada de humedad, luz, olor, cuando se desea.

La mayoría de los polímeros usados en el recubrimiento de película son derivados de celulosa (ésteres de celulosa), polímeros acrílicos o sus copolímeros.

---

#### 2.3.4.1.1 ÉTERES DE CELULOSA.

Estos polímeros son obtenidos por la reacción de celulosa con una solución alcalina como cloruro de metilo, para obtener metil celulosa. La estructura de la celulosa permite la substitución de tres grupos hidroxilo por cada unidad de anhidroglucosa. La longitud de la cadena del polímero junto con el tamaño determinará la viscosidad del polímero en solución.

Los éteres de celulosa usados en recubrimiento de película son:

- Hidroxi Propil Metil Celulosa (HPMC).
- Metil Celulosa (MC).
- Hidroxi Etil Celulosa (HEC)
- Hidroxi Propil Celulosa (HPC).

#### 2.3.4.1.2 POLÍMEROS ACRÍLICOS.

Estos polímeros son comercializados bajo el nombre de Eudragit®, están disponibles en solución orgánica o en dispersión acuosa al 30%. Estos polímeros producen películas de acción retardada (pH dependiente) similares a formulaciones de etil celulosa.

El polímero Acrílico más común usado es:

- 1) Copolímero aminoéster metacrilato.

#### 2.3.4.2 PLASTIFICANTE.

Los plastificantes son materiales de bajo peso molecular que tienen la capacidad de alterar las propiedades físicas del polímero para proporcionar más utilidad en desempeñar su función como material formador de película, generalmente el efecto será hacerla más flexible y manejable. Frecuentemente hay similitudes entre el polímero y el plastificante, por ejemplo

---

glicerol y polietilenglicol son plastificantes de diferentes sistemas a base de celulosa, posee grupos –OH, una característica en común con el polímero.

La plastificación puede ser interna o externa. En la plastificación interna se considera la modificación química en la base del polímero para alterar las propiedades físicas del polímero, controlando el grado de sustitución, y la longitud de la cadena del polímero se puede alterar significativamente las propiedades del polímero. Sin embargo, frecuentemente se usa la plastificación externa adicionando el material plastificante a la solución. Un plastificante externo puede ser un líquido no volátil u otro polímero. Cuando el vehículo de la solución es removido en el proceso de recubrimiento, muchos materiales poliméricos tienden a acomodarse tridimensionalmente, así que la elección del plastificante depende de la capacidad del plastificante de solvatar al polímero y alterar las interacciones polímero-polímero. [Lachman et al, 1986]

El mecanismo de acción de un plastificante es interponerse entre las cadenas de polímeros individuales, rompiendo así en gran medida las interacciones polímero-polímero. Esta acción se facilita porque se considera la interacción polímero-plastificante más fuerte que las interacciones polímero-polímero. Por lo tanto, el polímero tiene una mayor facilidad de moverse. Utilizando este modelo puede ser visualizado que un plastificante es capaz de convertir un polímero en un material más flexible.

Una propiedad fundamental de un polímero es la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ). La  $T_g$  es la temperatura en la cual un polímero cambia de un material duro cristalino a un material elástico más suave. El efecto del plastificante es disminuir la temperatura de transición vítrea. Debajo de la temperatura de transición vítrea en polímero existe como material cristalino y es usualmente caracterizado por alguna estructura ordenada en el que hay un movimiento mínimo en las cadenas del polímero y por encima de esta temperatura, el polímero está en estado elástico y es caracterizado por regiones o porciones amorfas con incremento en el movimiento entre las cadenas del polímero y su elasticidad.

---

Los principales plastificantes pueden ser clasificados en tres grupos.<sup>[Cole, 1995]</sup>

1. Polioles.
  - a. Glicerol.
  - b. Propilenglicol.
  - c. Polietilenglicol (200-6000).
2. Esteres orgánicos.
  - a. Esteres de ftalato (dietil, dibutil).
  - b. Esteres de citrato (trietil, acetil, trietil, acetil tributil).
  - c. Triacetina.
3. Aceites/glicéridos.
  - a. Aceite de castor.
  - b. Monoglicéridos acetilados.
  - c. Aceite de coco fraccionado.

#### 2.3.4.3 PIGMENTO/OPACANTE.

Los colorantes contribuyen a la estética del producto, pero también mejoran al producto en diferentes formas:

- I. Identificación del producto por el fabricante y por la tanto actúa como un auxiliar para Buenas Prácticas de Manufactura existentes (GMP).
- II. Refuerza la imagen del mercado por el fabricante y decrece el riesgo de falsificación.
- III. Los colorantes para el recubrimiento de tabletas tienen un mayor o menor magnitud de opacidad que son útiles cuando se desea optimizar la capacidad del recubrimiento para proteger al fármaco contra la acción de la luz.

Los colorantes usados son certificados por FD&C (*Food Drug and Cosmetics*) o por D&C (*Drug and Cosmetics*). La concentración de colorante en la solución de recubrimiento depende del matiz del color que se desea, el tipo de colorante y de la concentración del opacante-

---

diluyente. Si se desea un matiz luminoso una concentración menos de 0.01% puede ser adecuada; por otro lado si se desea un color oscuro una concentración mayor de 2.0% puede ser usada. [Lachman et al, 1986]

Los colorantes se clasifican en:

1. Tintes orgánicos y sus lacas.
  - a. Amarillo ocazo.
  - b. Tartrazina.
  - c. Eritrosina.
2. Colores inorgánicos.
  - a. Dióxido de titanio.
  - b. Óxido de hierro amarillo, rojo y negro.
  - c. Talco.
3. Colores naturales.
  - a. Riboflavina.
  - b. Carmina.
  - c. Carotenoides.
  - d. Clorofila.
  - e. Índigo.
  - f. Acido carmínico.

#### 2.3.4.4 VEHÍCULO/SOLVENTE.

Estos materiales desempeñan la función de proporcionar los vehículos para transportar el material de recubrimiento a la superficie de la forma farmacéutica a recubrir. Los vehículos utilizados son:

- 1) Agua.
- 2) Alcoholes
- 3) Cetonas.

---

#### 4) Éteres.

El vehículo debe tener buena interacción con el polímero para permitir buenas propiedades de la película como adhesión y resistencia mecánica.

### 2.3 PRINCIPALES DEFECTOS EN TABLETAS RECUBIERTAS.

Los principales defectos en el recubrimiento se clasifican en tres grupos:

2.4.1 GRUPO 1: los defectos del grupo 1 son aquellos que son fácilmente corregidos con el cambio de una o mas condiciones del proceso de recubrimiento como son la temperatura de aire de entrada, velocidad de aspersion, tiempo del proceso. Entre los principales defectos de este grupo se encuentran embombamiento (*blistering*), astillado (*chipping*), formación de cráteres (*cratering*), y picaduras (*picking*).

2.4.1.1 EMBOMBAMIENTO (*blistering*): este defecto es causado por gases que son atrapados dentro o por debajo de la película debido al sobre calentamiento durante la aspersion o al final del proceso de recubrimiento, es agravado por una pobre adhesión de la película sobre el sustrato, principalmente ocurre en aquellos núcleos que en su formulación contienen alta porcentaje de excipientes inorgánicos. La solución mas común a este problema es la disminución de la temperatura de secado y eliminar el aire caliente para el secado final del proceso de recubrimiento. La Figura 7 muestra la formación de embombamientos.

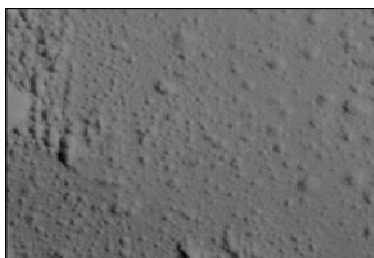


Figura 7 Embombamiento [www.sherwinwilliams.com].

2.4.1.2 ASTILLADO (*chipping*): La película se vuelve astillada y dentada, principalmente en los bordes de la tableta recubierta, este defecto ocurre cuando hay un alto grado de roce

---

asociado con el proceso de recubrimiento como en el caso del recubrimiento de camas de lecho fluido. Este defecto se minimiza disminuyendo el aire de flujo o la velocidad de rotación del bombo (Figura 8).



Figura 8 Astillado [www.pharmainfo.net]

2.4.1.3 FORMACIÓN DE CRÁTERES (*cratering*): Es un defecto en el cual aparecen cráteres en la película de recubrimiento, aparecen en las etapas iniciales del proceso de recubrimiento, y es oscurecido cuando mas película es depositada durante el proceso, esto ocurre cuando el secado es ineficiente o cuando la velocidad de aplicación es demasiado alta, la solución penetra la superficie de la tableta (Figura 9).

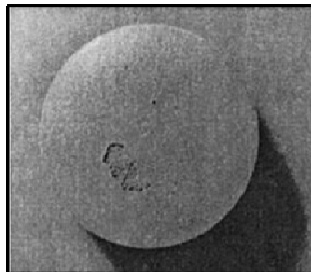


Figura 9 Formación de cráteres [McGinity et al, 1996].

2.4.1.4 PICADURAS (*picking*): Es un defecto en el cual picaduras aparecen en la superficie del comprimido recubierto sin alguna interrupción en la película, este defecto ocurre cuando la temperatura del núcleo excede el punto de fusión del ácido esteárico, lo que implica que los agregados de las partículas de ácido esteárico en la superficie del núcleo formen las picaduras. También puede ocurrir este efecto en otros excipientes en la formulación de núcleos como lo es el polietilenglicol 6000 (Figura 10).



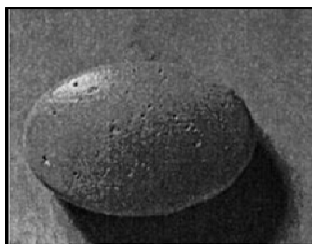


Figura 10 Formación de picaduras [McGinity et al, 1996].

2.4.2 GRUPO 2: Los defectos del grupo dos son aquellos que se pueden solucionar por el cambio en las condiciones del proceso así como en la formulación para el recubrimiento. En este grupo se encuentran floración (*blooming*), ruborización (*blushing*), variación del color, relleno (*infilling*), moteado (*mottling*) y piel de naranja.

2.4.2.1 FLORECIMIENTO (*blooming*): puede ocurrir después del proceso de recubrimiento pero es más común en tabletas almacenadas por tiempos prolongados a temperaturas elevadas, el embotamiento del recubrimiento es debido a la recopilación en la superficie de ingredientes de bajo peso molecular incluidos en la formulación de recubrimiento. En muchas circunstancias el ingrediente es el plastificante, a pesar que no es inconcebible que también pudiera ser incluido un surfactante en la formulación. Soluciones efectivas involucran la suspensión del uso de aire caliente para secar las tabletas al final del proceso de recubrimiento.

2.4.2.2 RUBORIZACIÓN (*blushing*): Este defecto es comúnmente observado en recubrimientos en el cual la formulación no incluye pigmentos, se presenta en sistemas de recubrimiento acuosos con éteres de celulosa, metilcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); las manchas son debidas a la agregación del polímero agravado por el uso altas temperaturas de recubrimiento o por encima de la temperatura de solidificación del polímero.

2.4.2.3 VARIACIÓN DE COLOR: La variación de color es esencialmente un problema de mezclado que involucra la distribución de la formulación de recubrimiento sobre una gran área superficial de tabletas continuamente moviéndose dentro y fuera de una zona relativamente pequeña, es decir, de la zona de aspersión, por lo tanto algún proceso o variable de la

---

formulación que afecta la frecuencia y duración de aparición de núcleos en la zona de aspersión tendrá un efecto en la variación del color. Efectos significantes pueden ser obtenidos al disminuir la cantidad de sólidos en la formulación de recubrimiento con la aplicación de sistemas diluidos.

2.4.2.4 RELLENO (*infilling*): La principal causa de este defecto es la incapacidad de la espuma formada por el aire de aspersión del polímero a romperse, las gotas de espuma en la superficie del núcleo se rompen fácilmente debido al desgaste, una vez que la espuma se ha acumulado a un nivel cercano al contorno de la superficie del comprimido, el roce normal puede ocurrir permitiendo que la estructura sea cubierta con una película continua. Para corregir este defecto ha resultado útil la adición de alcohol y el uso de boquillas para aspersión.

2.4.2.5 MOTEADO (*mottling*): Es la percepción de una distribución desigual del color dentro del recubrimiento, puede presentarse tanto en formulaciones que contienen pigmentos como en las que no lo contiene. El moteado puede tener varios orígenes algunos de ellos se menciona a continuación:

- a) INADECUADA DISPERSIÓN DE PIGMENTOS: Generalmente el tamaño de partícula de pigmentos se encuentra en el rango submicrónico ( $\leq 1 \mu\text{m}$ ) y la presencia de aglomerados no son comunes, sin embargo, si estos aglomerados no son rotos y dispersados correctamente en la formulación de recubrimiento, empezará el moteado debido a la absorción de los diferentes tamaños de los aglomerados en las partículas del pigmento.
- b) MIGRACIÓN DE COLOR: La migración de color puede ocurrir por la evaporación del solvente en la película o por la migración del plastificante en el cual el colorante puede ser soluble. La eliminación de colorantes o lacas de aluminio como colorantes es una de las formas de mejorar este defecto.
- c) MOTEADO DEL NÚCLEO: La presencia de moteado en los núcleos a recubrir puede ser debido a una pobre mezcla de los excipientes (principalmente si el principio activo es

---

colorido) antes del tableteado o por la degradación de uno o varios ingredientes de la formulación, en los casos anteriores, si la película aplicada es incolora se observará moteada.

2.4.2.6 PIEL DE NARANJA: Es un efecto de superficie en el que la película es áspera y opaca semejante a una naranja. En el proceso de recubrimiento se utilizan pistolas de aspersion, en el proceso las gotas de solución pierden solvente y por lo tanto se vuelven mas viscosas y en algunos casos pierden todo el solvente y se secan, así cuando las gotas alcanzan la superficie del comprimido no pueden expandirse y aparece una película áspera. Las soluciones con baja viscosidad producen gotas pequeñas y alta velocidad de evaporación causan el secado de la aspersion, por otra parte una solución con alta viscosidad forma gotas mas grandes con una pequeña área superficial para la evaporación del solvente y por lo tanto alta viscosidad y poca capacidad de expansión. Generalmente este defecto se encuentra en comprimidos recubiertos con sistemas que contienen alto porcentaje de polímero. La rugosidad de la película puede ser considerada por la suma de tres componentes a) uno debido a la formulación: concentración y tamaño de pigmentos adicionados; b) debido al método de aplicación y condiciones del proceso: grosor de la película y la fricción entre los núcleos; y c) debido a la rugosidad inherente de la superficie del núcleo: presión de compactación y porosidad de la tableta (figura 11).

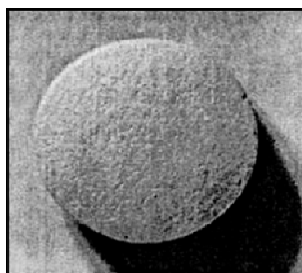


Figura 11 Piel de naranja [McGinity et al, 1996].

2.4.3 GRUPO 3: en este grupo se incluyen los defectos de una orientación más profunda, que puede incluir la reformulación de núcleos, el cambio en la formulación de recubrimiento y los cambios en las condiciones del proceso. Entre los defectos de este grupo son puentado (*bridging*), el craqueo (*cracking*), la descamación (*peeling/flaking*), y el fraccionamiento (*splitting*).

---

2.4.3.1 PUENTEADO (*bridging*): es un defecto en el cual la película sale del monograma de la tableta recubierta formando un puente a través de los bordes de la marca. El puenteado puede ser deformado y empujado al monograma por medio de un círculo con punta de alfiler (figura 12).



Figura 12 Puenteado [McGinity et al, 1996].

2.4.3.2 CRAQUEO (*cracking*): En este defecto la película se craquea a través de la cima de la tableta o se fracciona alrededor de los bordes de la tableta. También puede ocurrir a nivel microscópico. Este defecto puede tener un importante impacto en la liberación de un principio activo (figura 13).

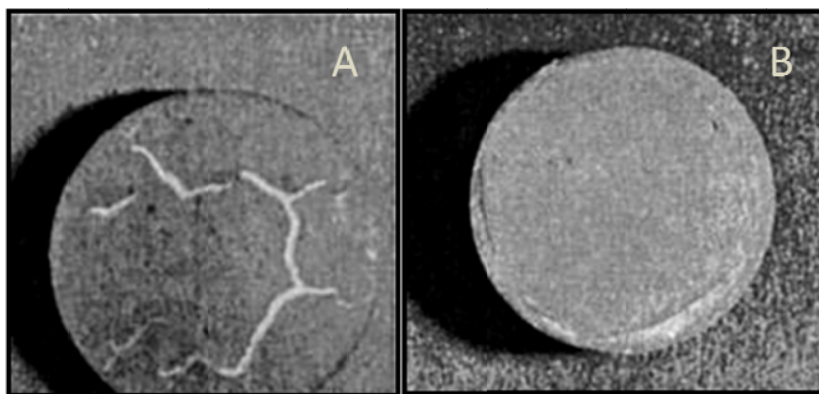


Figura 13 A) Descamación; B) Craqueo [McGinity et al, 1996].

2.4.3.3 DESCAMACIÓN (*peeling/flaking*): este defecto se describe por la exposición de la superficie de la tableta debido a la descamación de la película de recubrimiento, esta asociado directamente con el fraccionamiento y el craqueo de la película.

---

## 2.5 MADURACIÓN DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS. [Yang et al, 2009]

Las películas poliméricas presentan un gran potencial para el control de liberación de fármacos en formas de dosificaciones orales, como se menciono anteriormente pueden ser aplicados en soluciones orgánicas o en dispersiones acuosas. Sin embargo, uno de los principales retos asociados con dispersiones poliméricas en medio acuoso es proporcionar estabilidad a largo plazo. En películas que no han coalescido completamente, la fusión de las partículas poliméricas continúa durante el periodo de almacenaje, y como resultado se forman películas menos permeables y decrece la velocidad de liberación del fármaco.

Una vez que la dispersión polimérica se ha rociado en la superficie de la forma farmacéutica, las gotas de la dispersión acuosa forman una película delgada, debido a la evaporación del agua. Las partículas de polímero se aproximan unas con otras, hasta estar estrechamente empaquetadas. En el momento en que se ha evaporado el agua, las partículas poliméricas se deforman debido al efecto de la presión de capilaridad, entonces coalescen formando una película continua.

Sin embargo, en la práctica es frecuentemente difícil asegurar la formación completa de la película durante el proceso de recubrimiento, es por esto que un tratamiento post-termico es requerido para mejorar el grado de coalescencia de las partículas poliméricas, este paso se denomina “maduración”. Los parámetros cruciales en este paso de maduración son la temperatura, humedad relativa y tiempo de maduración. Con el incremento de la temperatura la movilidad de las macromoléculas aumenta facilitando la coalescencia de las partículas poliméricas, la humedad relativa durante la maduración determina el contenido de agua en el sistema. El agua es necesaria para las fuerzas capilares conduciendo a las partículas a unirse y actuando como plastificante para muchos polímeros. Para un suficiente ablandamiento del polímero frecuentemente se adicionan plastificantes, para disminuir la temperatura de transición vítrea del sistema polimérico y así incrementar la movilidad de las macromoléculas. Una representación esquemática de los cambios que ocurren en la película durante el proceso de maduración se muestra en la figura 15.

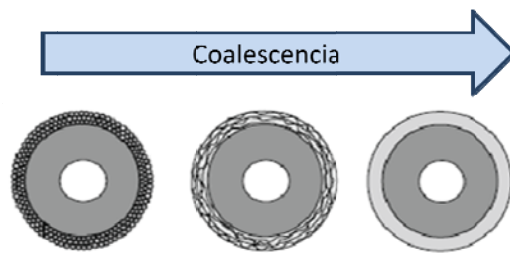


Figura 14 Efecto de la maduración en la formación de películas poliméricas.

## 2.6 USO DE CERAS EN RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA.

Las ceras forman parte de la familia de los lípidos, son ésteres de ácidos grasos y alcoholes de cadenas largas. Las cadenas hidrocarbonadas del ácido graso y el alcohol suelen tener entre 10 y 30 carbonos. <sup>[Wilbraham et al, 1989]</sup> Las ceras generalmente contienen una amplia variedad de materiales como son glicéridos, alcoholes grasos, ácidos grasos y sus ésteres.

Las ceras han sido usadas por la industria farmacéutica por muchos años, como es en la preparación de ungüentos, cremas o lociones y supositorios así como numerosas formulaciones para aplicaciones tópicas. Debido a su característica lipofílica las ceras han sido usadas para formas de dosificación de liberación sostenida usada como matriz lipídica o en recubrimiento. <sup>[Swarbrick et al, 2002]</sup>

En las matrices lipídicas el fármaco es atrapado en una sustancia lipídica, este término es referido como matriz cerosa, o matriz erosionable, o matriz hibrófobica. Los fármacos incorporados son generalmente lipofílicos, están parcialmente disueltos, pero también en muchos casos el fármaco es incorporado en forma de polvo como una suspensión. La liberación del fármaco ocurre de acuerdo a las características del lípido que forma la matriz, si el lípido es no digerible, la matriz no es destruida durante el tránsito gastrointestinal, por otra parte si el lípido es digerible la matriz es destruída por erosión lenta debido a la hidrólisis de los componentes grasos.

---

Las matrices lipídicas son de gran interés debido a que son muy bien toleradas en el tracto gastrointestinal y pueden proteger en ocasiones algunas áreas del tracto gastrointestinal por la liberación de excipientes. Sin embargo, debido al proceso de manufactura y los problemas de almacenaje y de estabilidad, no son usadas con mucha frecuencia. [Aiche et al, 1988]

Además del predominante uso de ceras como matrices lipídicas, también han sido usadas como recubrimientos de gránulos y pellets. Las formas de dosificación sólidas son generalmente recubiertas para formar sistemas de liberación sostenida, para mejorar la estabilidad, o enmascarar el mal sabor de algunos fármacos.

El recubrimiento con ceras tiene varias ventajas con respecto a recubrimientos con soluciones o dispersiones poliméricas, esto es, pueden ser aplicadas sin solventes orgánicos y en el caso de ceras fundidas a altas temperaturas el proceso de recubrimiento se hace más corto. Las ceras pueden ser aplicadas en recubrimiento como ceras fundidas, emulsiones calientes, suspensiones acuosas, o en soluciones orgánicas.

En el proceso de recubrimiento con ceras fundidas, la cera debe ser mantenida en estado líquido, es decir, fundida; el aire de atomización debe ser también calentado a la misma temperatura de la cera fundida para evitar solidificación prematura, las gotas de cera deben mantenerse líquidas hasta que tocan la superficie del sustrato, puesto que pueden formar un recubrimiento rugoso y poroso resultando en perfiles de liberación de fármaco más rápidos.

El recubrimiento con emulsiones calientes tiene varias ventajas en comparación con el proceso anterior, aquí la cera continúa en estado líquido, pero el riesgo de solidificación prematura durante el atomizado es minimizado por la presencia de agua caliente, aunque el paso de evaporación del agua produce procesos más largos, también tiene efecto sobre la liberación del fármaco el tipo y cantidad de tensoactivo usado para formar la emulsión.

Así como las soluciones poliméricas, las ceras pueden disolverse en disolventes orgánicos y ser atomizadas a las formas farmacéuticas sólidas, el recubrimiento debe llevarse a cabo a altas

---

temperaturas para asegurar la eliminación del disolvente, sin embargo el recubrimiento con soluciones orgánicas tanto para polímeros y ceras se ha vuelto obsoleto debido al alto costo, riesgo y daño al medio ambiente por el uso de disolventes orgánicos. [Swarbrick et al, 2002]

## 2.7 MEDICIÓN DE COLOR. [Manresa et al, 2007]

La luminosidad o brillantez juega un papel fundamental en la percepción y diferenciación de los colores, por tanto, la localización exacta de un punto coloreado dependerá de tres variables y será representada como un sólido de color o espacio tridimensional, estos términos en la ciencia del color son definidos como las tres cualidades primarias, estos son:

*MATIZ*: tono, tinte, color, “HUE”: Caracterizado por la longitud de onda de la radiación. Es lo que hace diferente un color de otro. Ej. Rojo, verde, etc.

*LUMINOSIDAD*: Brillantez, brillo, “VALUE”: Dado por el contenido total de energía. Da lugar a los colores claros y oscuros.

*CROMATICIDAD*: Saturación, intensidad, pureza, “CHROMA”: Define la intensidad o pureza espectral del color que va de los tonos grises, pálidos, apagados a los más fuertes y vivos.

Munsell contribuyó extensamente al concepto de color, construyó un círculo en el cual el eje central de este habrá una variación del valor desde la luminosidad más alta (blanco) hasta la oscuridad; cada segmento será de un tinte diferente, esto es: verde, amarillo, rojo, etc. y la distancia del eje a la periferia será la cromaticidad o intensidad del color. [Manresa et al, 2007] Así cada punto representa un color único. El círculo de color de Munsell considerando simultáneamente las tres cualidades del color se muestra en la Figura 15.



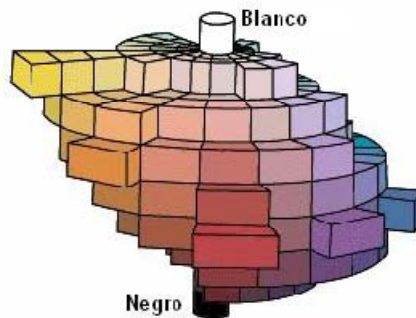


Figura 15 Círculo de Munsell.

En la Figura 16 aparece un corte horizontal dado al sólido de color de Munsell en el que está representada la organización del tinte (alrededor de la circunferencia).

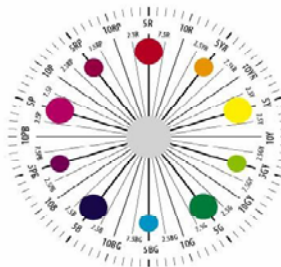


Figura 16 Corte horizontal al círculo de Munsell.

Un corte vertical al círculo de Munsell se representa en la Figura 17. En el eje de las abscisas se ubica la cromaticidad que va desde el centro hacia la periferia del sólido, mientras el valor o luminosidad estará en un eje perpendicular al plano del papel, con valores entre 0 (correspondiente al color negro) y 10 (correspondiente al color blanco).

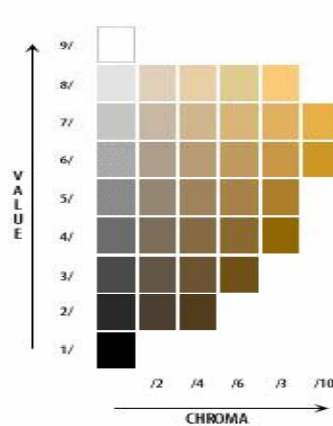


Figura 17 Corte vertical al círculo de Munsell.

---

En la Figura 18 se presenta un esquema de la organización de la cromaticidad de los colores del espectro a un valor de luminosidad constante. Puede apreciarse que no existe una escala acotada para la cromaticidad. Esta puede alcanzar diferentes valores máximos en dependencia del matiz de que se trate. En el diagrama, el color rojo muestra mayor intensidad cromática que el azul.

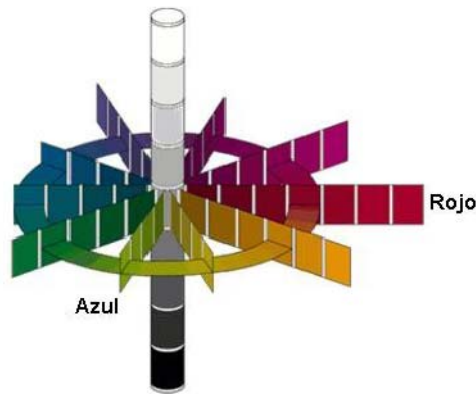


Figura 18 Organización de la cromaticidad.

Una manera para cuantificar el color de manera precisa es por medio del sistema CIE Lab, en el cual se asignan escalas uniformes en las superficies de color, a las ordenadas se les llaman: L, a, b y fue en ella que el Buró Nacional de Normas, (*National Bureau of Standards*) definió la unidad de diferencia de color. Este espacio de color CIE Lab se muestra en la Figura 19

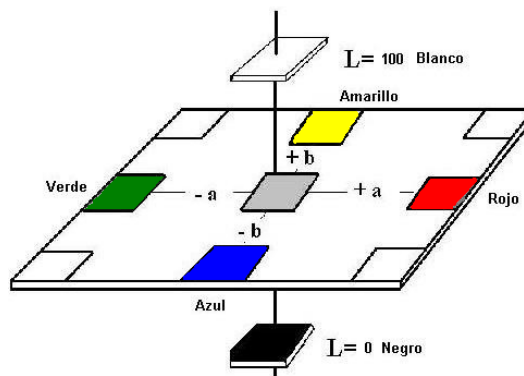


Figura 19 Espacio de color CIE Lab.

---

Donde:

$L$  es el valor de la luminosidad en el sistema Lab,  $L$  representa la luminosidad desde el negro ( $L = 0$ , abajo) al blanco ( $L = 100$ , arriba);

$a$  es la coordenada cromática en el eje de las abscisas (rojo-verde),  $a (+)$  = rojo,  $a (-)$  = verde;

$b$  es la coordenada cromática en el eje de las ordenadas (amarillo-azul),  $b (+)$  = amarillo,  $b (-)$  = azul.

---

### 3. HIPÓTESIS.

Si se pueden elaborar sistemas de recubrimiento acuosos conteniendo una combinación de Nanopartículas Lipídicas Sólidas de ceras de uso farmacéutico y un polímero hidrosoluble como el HPMC por medio de la técnica rotor-estator, y este sistema presenta la capacidad de formar una película sobre el sustrato; entonces se podrán evaluar las características aportadas de este sistema sobre los recubrimientos convencionales y determinar las ventajas que aporta este sistema de recubrimiento.

---

#### 4. OBJETIVO GENERAL.

- ✓ Elaborar Nanopartículas Lipídicas Sólidas por medio de la técnica rotor-estator para evaluar su potencial uso y efecto en sistemas de recubrimiento acuoso.

#### OBJETIVOS PARTICULARES.

- ✓ Determinar las condiciones óptimas para obtener Nanopartículas Lipídicas Sólidas en diferentes formulaciones a base de cera candelilla, cera carnauba, cera de abeja y la combinación de cera de abeja:cera candelilla a las proporciones de 9:1, por el método rotor-estator.
- ✓ Caracterizar las Nanopartículas Lipídicas Sólidas por su tamaño y potencial Z por medio de un método de dispersión de luz para conocer la estabilidad de la dispersión formada.
- ✓ Evaluar la formación y calidad de la película obtenida mediante el análisis morfológico, resistencia a la ruptura, adherencia de la película, brillo, luminosidad e incremento de peso.
- ✓ Determinar las características funcionales de la película formada por medio de la determinación de la transmisión de vapor de agua y el tiempo de desintegración en las tabletas recubiertas.

---

## 5. MATERIALES Y MÉTODOS

### MATERIAL.

- Vaso metálico 2500 ml.
- Vaso de precipitados de 250 ml.
- Vaso de precipitados de 100 ml.
- Vaso de precipitados de 50 ml.
- Vaso de precipitados de 500 ml
- Termómetro infrarrojo.
- Espátula.
- Termómetro de mercurio.
- Botellas de vidrio.
- Tubos de ensaye con tapón.
- Micropipeta.
- Gradilla.
- Piseta.
- Cronómetro.
- Cinta masking-tape.
- Papel aluminio.
- Canastilla para desintegrador.

### EQUIPO.

- Balanza analítica (BBC32 BOECO. Alemania).
- Ultraturrax (T50 basic, IKA labortechnik, EUA).
- Parrillas eléctricas (Cimatec®2 Termoline, EUA).
- Agitador mecánico EUROSTAR (Power control-visc IKA-Werk).
- Cabezal ERWEKA (MOD AR-400, Suiza).
- Zeta-sizer® (Nano ZS, ZEN 3600, Malvern, Inglaterra.)

- 
- Desintegrador (PAT 53874. PATS PEND, Suiza).
  - Durómetro (Varian 200 Benchaver series 0223777, USA)
  - Friabilizador (Erweka, Modelo TA3R, Suiza)
  - Tableteadora instrumentada (Korsch EK-0 con punzones concavos de 11 mm de diámetro, Alemania)
  - Colorímetro (Minolta CR300, USA)
  - Texturómetro (INSTRON 4411, USA)
  - Microscopio electrónico de barrido (JEOL® JMS-25S11, Japón.)
  - Sonicador (Branson® Branson 5211, USA)
  - Estufa THELCO. (MOD. 16, EUA).
  - Campana para recubrir con oro (JFC-1100 JOEL, Japón).
  - Bomba peristáltica.
  - Bombo
  - Pistola de aspersión (Walther pilot, Alemania)

#### REACTIVOS.

- Cera candelilla (Cosmopólita, México).
- Polietilenglicol 6000
- HPMC (Methocel E15 Premium)
- Agua destilada. (Milli-Q)
- Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)
- Estearato de magnesio.
- Dióxido de silicón (Aerosil)
- Lactosa monohidratada (Pharmatose )
- Croscarmelosa sódica (Ac-di-sol)

---

## METODOLOGÍA.

### 5.1 OBTENCIÓN DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS

La formulación para preparar las NLS fue la siguiente:

	% (p/v)
Cera *	10.0
Methocel E15	2.5
Pluronic F-127	2.5
Agua destilada	c.b.p 100.0

\*Ceras probadas: Cera de abeja, Cera candelilla, Esperma de ballena.

1. Pesar cada uno de los ingredientes de la formulación.
2. Calentar el agua destilada en el vaso metálico de 250 ml hasta una temperatura de 85<sup>0</sup>C.
3. Disolver el Methocel E15 y Pluronic F-127 en el agua previamente calentada.
4. Colocar la cera en un vaso metálico de 50 ml a baño maría, una vez fundida mantener una temperatura de 85<sup>0</sup>C por 5 minutos.
5. Adicionar la cera fundida al vaso que contiene al agua, Methocel E15, Pluronic F127; y agitar mecánicamente a 200 rpm por 5 min.
6. Homogenizar la emulsión formada O/W con ultraturrax por ciclos de 5 min. Cada uno con un lapso de separación de 3 min a 10 000 rpm, manteniendo la temperatura de 85<sup>0</sup>C.
7. Tomar muestras en cada ciclo y dejar enfriar por 12 hrs. .
8. Medir el tamaño de partícula y obtener el gráfico de tamaño de partícula con respecto al número de ciclos.

### 5.2 MEDICIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA.

1. Colocar una gota de dispersión de NLS en un tubo de ensayo.
2. Diluir con 15 ml de agua destilada.



- 
3. Colocar la muestra en una celda de cuarzo
  4. Realizar la medición en el Zeta Sizer® con un ángulo de detección de 173<sup>0</sup>, a una longitud de onda de 633 nm a 25<sup>0</sup>C.

### 5.3 MEDICIÓN DEL POTENCIAL ZETA.

1. Colocar una gota de la dispersión de NLS en un tubo de ensayo.
2. Diluir con 15 ml de agua destilada.
3. Colocar la muestra en una celda de cuarzo.
4. Realizar la medición en el Zeta Sizer® con un ángulo de detección de 173<sup>0</sup> a una longitud de onda de 633 nm a 25<sup>0</sup>C empleando un dispositivo universal para medir potencial Zeta.

### 5.4 PREPARACIÓN DE COMPRIMIDOS PLACEBOS POR VÍA COMPRESIÓN DIRECTA.

FORMULACIÓN:	% (p/p)
Celulosa microcristalina PH 200	57
Lactosa monohidratada	40
Estearato de magnesio	1.0
Croscarmelosa sódica	1.5
Aerosil	0.5
TOTAL	100

#### Procedimiento:

1. Pesar cada uno de los ingredientes por separado en una balanza.
2. Pasar por malla No. 20 la celulosa microcristalina, lactosa monohidratada y croscarmelosa sódica y mezclar por 10 min.
3. Pasar por malla No 20 el estearato de magnesio y el aerosil y adicionarlos a la mezcla anterior.
4. Mezclar por 5 minutos.

- 
5. Colocar la mezcla de polvos en la mezcladora de la tableteadora instrumentada Korsch EK-0 con punzones cóncavos de 11 mm de diámetro.
  6. Realizar los ajustes para obtener comprimidos con un peso de 400 mg y una dureza de 9-14 kp.
  7. Iniciar la compresión y verificar periódicamente que se mantengan las condiciones establecidas de peso y dureza.
  8. Recolectar los comprimidos y almacenarlos en una bolsa correctamente etiquetada para su posterior uso en el proceso de recubrimiento.

#### 5.5 PREPARACIÓN DE SOLUCIÓN DE HPMC AL 5%.

FORMULACIÓN:	% P/V
HPMC	5 gr
AGUA DEST.	1 L

#### Procedimiento.

1. Pesar el HPMC en una balanza granataria.
2. Colocar 2/3 de total de agua requerida para la formulación en un vaso metálico de 1 L y calentar a 70°C
3. Una vez alcanzada esta temperatura adicionar lentamente HPMC y mantener una agitación mecánica hasta disolver completamente el polímero.
4. Adicionar la cantidad de agua restante a temperatura ambiente en la disolución anterior, la solución se tornará clara.
5. Dejar enfriar y almacenar en un recipiente de vidrio hasta su uso en el proceso de recubrimiento.

#### 5.6 RECUBRIMIENTO DE COMPRIMIDOS.

1. Verificar que el equipo esté limpio.
2. Montar la paila.

- 
3. Instalar el sistema de secado de forma que el aire caliente circule desde la parte superior del lecho de los comprimidos.
  4. Colocar la pistola de atomización a una distancia de 25 cm del lecho de comprimidos.
  5. Cargar la paila con 100 g de comprimidos a una velocidad de 20 rpm, por medio del aire a presión eliminar el exceso de polvo.
  6. Precalentar los núcleos a una temperatura de 40-45<sup>0</sup>C.
  7. Comenzar la atomización de la formulación a una presión de 2.5 kgf/cm<sup>2</sup> y aumentar la velocidad de la paila a 34 rpm, y una velocidad de atomización de 3 ml/min.
  8. Detener el proceso de atomización una vez alcanzado el aumento de peso deseado (1%, 2.5%, 5%, 10%).
  9. Disminuir la velocidad de la paila a 20 rpm manteniendo el flujo de aire caliente.
  10. Dejar rodar los núcleos por 5 min.
  11. Tomar 50 g de núcleos y caracterizarlos (incremento de peso, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración, adhesividad, blancura, brillo).
  12. Tomar 50 g de núcleos recubiertos y llevarlos a maduración colocándolos en una cama de aluminio y mantenerlos a una temperatura de 60<sup>0</sup>C por 48 horas (proceso de maduración).
  13. Una vez concluido el proceso de maduración caracterizar los núcleos.

#### 5.7 EVALUACIÓN DEL INCREMENTO DE PESO.

1. Antes de iniciar el proceso de recubrimiento se toman 20 tabletas y se pesan, este peso se considera el peso inicial de los comprimidos.
2. Obtener el peso de 20 comprimidos recubiertos (1%, 2.5%, 5%, 10%).
3. Hacer el cálculo para obtener el incremento de peso.

#### 5.8 RESISTENCIA A LA RUPTURA.

1. Se mide la dureza de 20 comprimidos sin recubrir en el durómetro Varian 200 Benchaver.
2. Se mide la dureza de 20 comprimidos en cada incremento de peso (1%, 2.5%, 5%, 10%).

- 
3. Analizar los resultados.

#### 5.9 FRIABILIDAD.

1. Pesar 20 comprimidos en un vaso de precipitados de 50 ml, en una balanza analítica.
2. Colocar los comprimidos en el friabilizador ERWEKA modelo TA3R a 25 rpm/15min.
3. Pesar los 20 comprimidos en conjunto después de la prueba.
4. Se realiza el cálculo de porcentaje de friabilidad de acuerdo a la siguiente formula:

$$friabilidad = \frac{P_i - P_f}{P_i} * 100$$

Donde:

P<sub>i</sub>: peso de los 20 comprimidos antes de la prueba.

P<sub>f</sub>: peso de los 20 comprimidos después de la prueba.

#### 5.10 DESINTEGRACIÓN.

1. Se requiere de un dispositivo canastilla, un vaso de precipitados de 1000 ml.
2. Un dispositivo rectangular con doble fondo para agua, en la que se calienta eléctricamente a  $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$  y cuya temperatura es regulada por un termostato integrado.
3. Un motor eléctrico provisto de un regulador y otros mecanismos que se utilizan para hacer subir y bajar la canastilla.
4. Se colocan 6 tabletas en la canastilla.
5. Se cuenta el tiempo con un cronómetro desde que las tabletas tocan el líquido de inmersión hasta que el último de los seis comprimidos se desintegre.
6. Recolectar los datos de tiempo de desintegración para cada incremento de peso.

---

### 5.11 PREPARACIÓN DE PELÍCULAS LIBRES.

1. Las películas se preparan sobre placas planas de teflón, previamente lavadas con jabón y bicarbonato de sodio para eliminar impurezas.
2. Se preparan películas de ambos sistemas (HPMC 10% y sistemas de HPMC/NLS).
3. Se colocan las placas de teflón en una estufa y se nivelan con ayuda de un nivelador de burbuja para obtener películas uniformes.
4. Se adicionan 20 ml de cada sistema en la placa correspondiente.
5. Se dejan 24 horas a una temperatura de 50<sup>o</sup>C
6. Las películas obtenidas se colocan en un desecador con una humedad relativa de 50.

### 5.12 PERMEABILIDAD.

Para la prueba de permeabilidad se utilizaron frascos viales con las siguientes características:

1. Se cortan las películas libres al tamaño de la boca de los viales.
2. Los viales para la prueba se lavan y se colocan a peso constante a una temperatura de 100<sup>o</sup>C por 5 horas.
3. Se colocan 8 ml de agua destilada en cada vial.
4. Se coloca la película en la boca del vial y son selladas con silicón.
5. Se colocan las tapas de los viales y se cierran con ayuda de un engargoladora de viales.
6. Se pesa cada uno de los viales en una balanza analítica y se registra este peso como el peso inicial.
7. Se colocan en un desecador a una humedad relativa de cero.
8. Pesar cada 24 h cada vial registrando la pérdida de peso.
9. Detener el ensayo cuando se haya perdido el 10% del peso inicial.
10. Tratar los datos para analizarlos. <sup>[ASTM E96/E96M]</sup>

---

Las características de trabajo para cada película se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5 características de trabajo para cada película.

	Control	HPMC	HPMC/NLS
Pendiente (m)	7,6691 mg/h	4,5211 mg/h	4,3272 mg/h
Área (mm <sup>2</sup> )	95 mm <sup>2</sup>	95 mm <sup>2</sup>	95 mm <sup>2</sup>
Espesor de la película (mm)	cero	0,145 mm	0,167 mm
Presión de vapor a 0 HR	Cero	cero	cero
Presión de vapor a 100 HR	32 mbar	32 mbar	32 mbar

### 5.13 ADHESIVIDAD.

Para la prueba de adhesión se utilizó un equipo Instron 4411, las características de la prueba fueron las siguientes:

- a) Método de prueba adhesión tabletas.
- b) Método de tracción 12 tensión comprimido.
- c) Características de la probeta: Tableta
  - I. Diámetro: 11.31 mm.
  - II. Distancia inicial: 0.0001 mm.
  - III. Distancia de plato: 4.31 mm.
  - IV. Forma geométrica: cilíndrica.
- d) Ensayo por carga.
- e) Precarga: 0.0045 KN.
- f) Velocidad inicial: 5.54 mm/min.
- g) Pendiente de rampa: 1.0 KN/min
- h) Segunda velocidad: 3.5 mm/min.
- i) Celda de carga: 5 KN.
- j) Límites de ensayo.
  - Nivel de carga máxima: 0.1 KN.
  - Extensión máxima: 5 mm.

---

Procedimiento:

1. Pegar en el centro de la placa de acero inoxidable un comprimido con adhesivo líquido.
2. Colocar cinta doble cara en el punzón del Instron 4411.
3. Colocar el punzón en la superficie de la tableta a evaluar.
4. Iniciar la prueba de adhesión.
5. Recolectar los datos para cada incremento de peso por triplicado.

#### 5.14 LUMINOSIDAD Y BRILLO.

Para realizar la prueba de brillo y luminosidad se utilizó un colorímetro Minolta CR300.

1. Se calibra el equipo con un estándar establecido con los valores de  $L=97.02$ ,  $a=0.13$ ,  $b=1.77$ .
2. Se coloca un comprimido en el lector del colorímetro.
3. Se hace un disparo al comprimido y se obtienen las lecturas.
4. Realizar la medición de cada incremento de peso por triplicado.

---

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### 6.1 CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS.

#### 6.1.1 TAMAÑO DE PARTÍCULA.

Para considerar que se está trabajando con sistemas nanoparticulados es necesario determinar el tamaño de partícula el cual debe poseer un tamaño menor a 1  $\mu\text{m}$  para considerarse como nanopartícula. Por lo tanto, la determinación de este parámetro es crucial para el estudio que se está desarrollando. Es importante señalar que la elaboración de las NLS no fue por un método de dispersión de alta presión como los que se mencionan en la introducción, la pre-emulsión formada fue solamente sometida a agitación mecánica por la técnica rotor-estator (Ultraturrax<sup>®</sup>) de 1 a 5 ciclos, puesto que este número de ciclos se ha recomendado en la técnica de homogenización a alta presión <sup>[Palma et al. 2007]</sup>, las condiciones de la técnica fueron elevar la temperatura de la cera 10<sup>0</sup>C encima de su punto de ebullición, puesto que a esta temperatura la viscosidad del lípido disminuye favoreciendo la formación de las nanopartículas, sin embargo debe cuidarse este parámetro debido que altas temperaturas pueden provocar la degradación del lípido <sup>[Jiménez et al, 2009]</sup>. El tamaño final de las nanopartículas no solo depende del material que las forman, sino también del proceso de obtención así como de los ingredientes en la formulación, uno de los más importantes es el tipo y cantidad de tensoactivo.

En la Tabla 6 se resumen los tamaños de partícula y potencial Z obtenidos durante los diferentes ciclos para cada formulación probada:

**Tabla 6 Tamaños de partícula y potencial Z para cada formulación.**

Ciclo	Cera de abeja	Esperma de ballena	Cera de abeja/Cera candelilla 9:1	Cera candelilla
1	253 nm	332 nm	265 nm	314 nm
2	261 nm	319 nm	241 nm	286 nm
3	263 nm	300 nm	241 nm	261 nm
4	251 nm	297 nm	236 nm	264 nm
5	247 nm	307 nm	237 nm	261 nm
Potencial Z	-28,7 mV	-32,4 mV	-28,2 mV	-34,5 mV



Como lo muestra la Figura 20 se obtuvieron tamaños de partícula menores con la combinación cera de abeja: cera candelilla en las proporciones de 9:1, en un rango de 327 nm, sin embargo la evidencia experimental mostró que después de aproximadamente 2 horas posteriores a la formación del sistema con NLS las formulaciones con cera de abeja, esperma de ballena y la mezcla cera de abeja:cera candelilla presentaron el fenómeno de cremación, en el caso de la formulación con cera de abeja y cera de abeja: cera candelilla el potencial Z es menor a  $\pm 30$  mV por lo cual presentaría menor estabilidad. Por otro lado podría existir una alta energía de superficie en los tamaños de partícula menores, lo cual ocasionaría aglomeración, como se observó en estas dispersiones, sin embargo en la formulación con esperma de ballena la cual presenta un potencial Z de -32 mV podría esperarse una buena estabilidad, no obstante la cremación fue evidente, esto es atribuible a la diferencia de densidades entre la cera y el medio donde se encuentra dispersa. De acuerdo a la ecuación de Stock la velocidad de sedimentación o cremación es directamente proporcional a esta diferencia, es decir, entre mayor es esta diferencia mayor será la velocidad en que sedimenten o se presente la cremación de las partículas dispersas, si las partículas son más densas que el medio estas tenderán a sedimentar, por el contrario si presentan un densidad menor entonces se presentara el fenómeno de cremación lo cual ocurre con las ceras probadas. Se decidió trabajar con la formulación con cera candelilla porque mostró un alto potencial Z y no mostró presencia de aglomerados ni cremación.

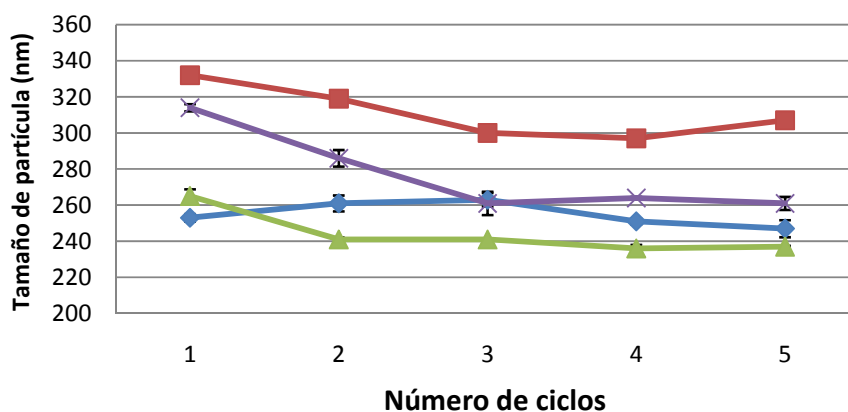


Figura 20 Tamaños de partícula para cada formulación, ◆ cera de abeja, ■ esperma de ballena, ▲ cera de abeja:cera candelilla 9:1, × cera candelilla.

Para establecer si existe diferencia estadísticamente significativa entre los tamaños de partícula durante los cinco ciclos se realizó un ANOVA de una vía  $n=3$ , en la Tabla 7 se muestran los resultados, dado que se obtuvo un valor de  $P \leq 0.05$  se determina que existe diferencia entre los tamaños de partícula, la gráfica de cajas describe entre cuales ciclos existe diferencia, esto se puede observar en la Figura 22.

**Tabla 7 ANOVA tamaño de partícula.**

Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Between groups	6537,48	4	1634,37	25,59	0,0000
Within groups	638,587	10	63,8587		
Total (Corr.)	7176,06	14			

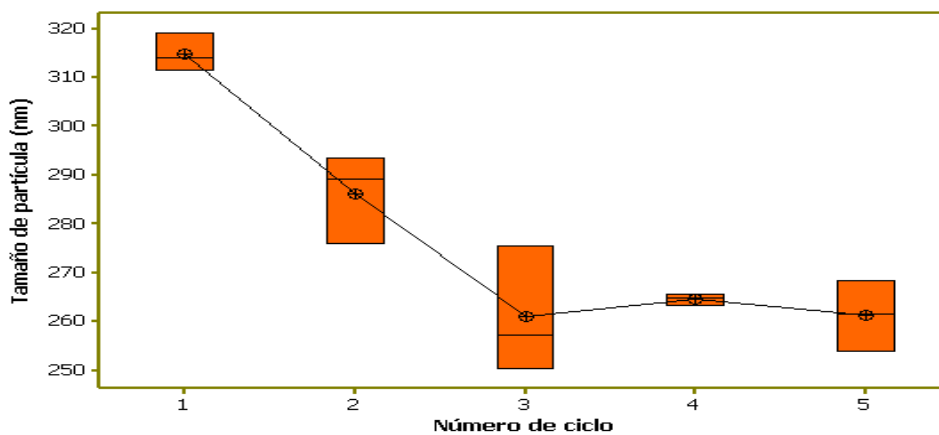


Figura 21 Gráfica de cajas de variación de tamaño de partícula con el número de ciclos.

Tomando en cuenta este análisis, se establece que existe diferencia entre los tres primeros ciclos (1, 2 y 3), esto quiere decir que el incremento en el número de ciclo tiene efecto sobre el tamaño de partícula, por otro lado en los ciclos 3, 4 y 5 no existe diferencia significativa, por lo tanto es posible trabajar a 3 o 5 ciclos, sin embargo siempre se busca minimizar el gasto energético, económico y el tiempo de producción, por tal motivo el ciclo número tres es el óptimo para obtener NLS y como se observa en la Gráfica 21 a partir del ciclo tres se presenta el menor tamaño de partícula con un valor de 261 nm, pero es en ciclo cuatro donde hay una menor dispersión.

---

### 6.1.2 POTENCIAL Z.

Otra característica de interés en las nanopartículas es el potencial Z. Este potencial es la medición de la carga superficial de la nanopartícula. El valor del potencial Z define la estabilidad de la dispersión. Cuando el potencial Z incrementa, las interacciones repulsivas serán más grandes permitiendo la formación de partículas más estables con una distribución de tamaño uniforme. El valor obtenido en la experimentación fue de **-34.5 mV**, para que un sistema submicrónico sea estable por repulsión electrostática debe tener por lo menos un valor de  $\pm 30$  mV [Müller et al, 2001]. Es importante mencionar que cuando se adiciona un modificador de superficie como el PEG, el potencial Z negativo es disminuido, incrementando la estabilidad de las partículas, esto favorece la estabilidad debida que se adicionó PEG 6000 como plastificante en el sistema de recubrimiento. [Avila et al, 2002;Gogotsi, 2005]

### 6.1.3 ANÁLISIS POR MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO.

Por medio de las imágenes por microscopia electrónica de barrido se pudo confirmar el tamaño de partícula medido por el método de dispersión de luz, así mismo se puede observar la forma esférica de las partículas. (Figura 24)

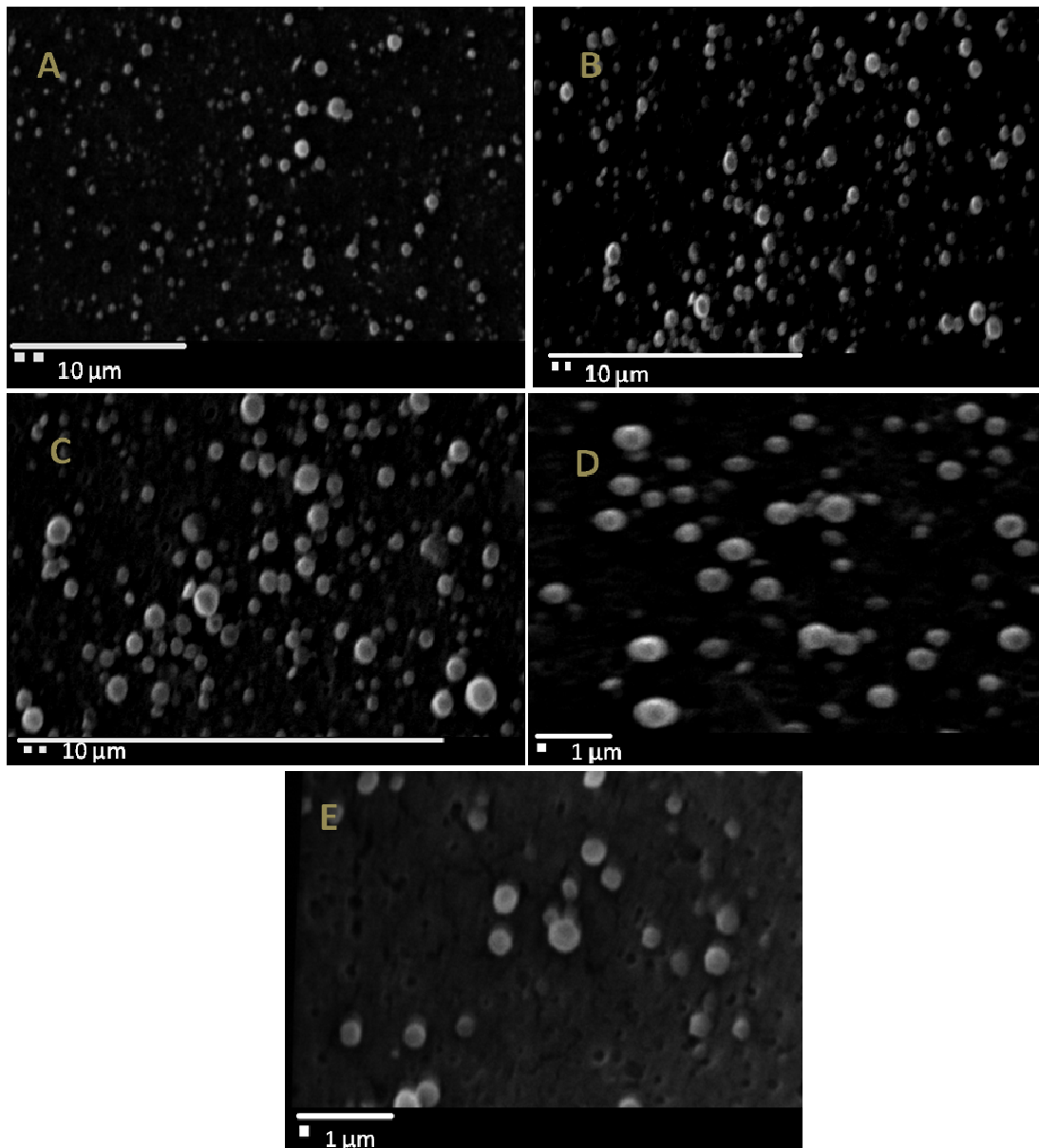


Figura 22 nanopartículas lipídicas sólidas A) 2,000X B) 4,500X C) 7000X D) 10,000X E) 20,000X.

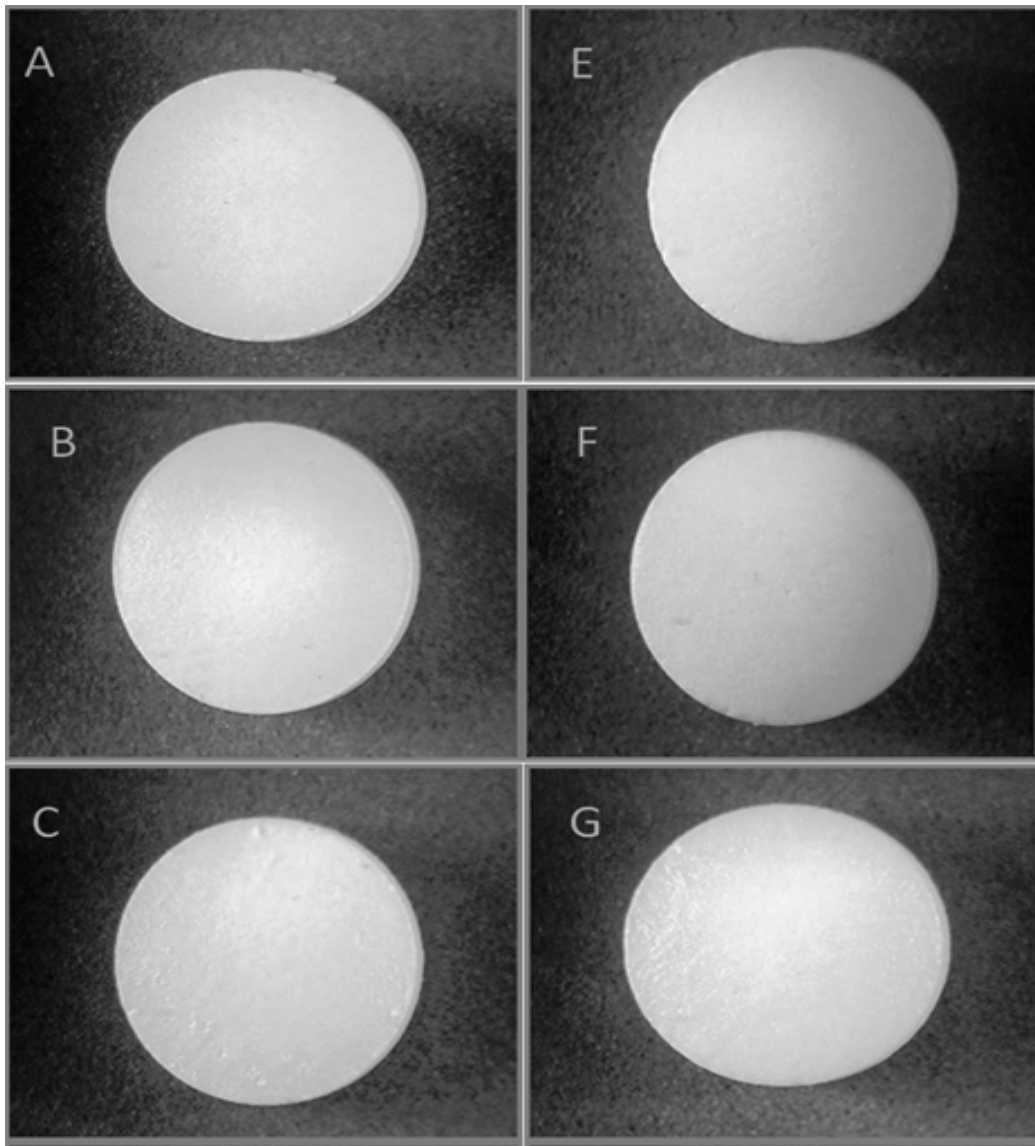
## 6.2 CARACTERIZACIÓN DE TABLETAS RECUBIERTAS.

La caracterización de los comprimidos recubiertos deben cumplir ciertas características tales como son: Mostrar una cobertura homogénea de la película y color, no deben aparecer desgastes o coronas.

---

### 6.2.1 ASPECTO DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

En las figura 25 se presentan las variaciones de las tabletas recubiertas con cada sistema y en los incrementos de peso con los cuales se trabajaron, no se observa presencia de imperfecciones en las películas de los comprimidos.



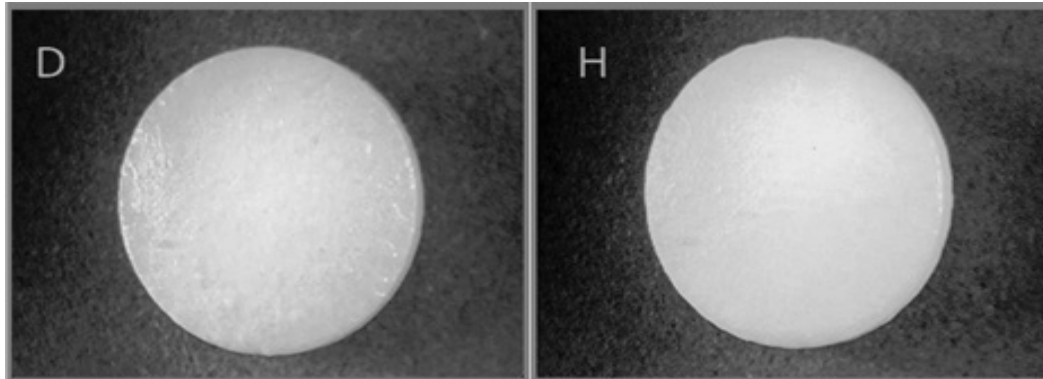


Figura 23 Tabletas recubiertas con HPMC. A: 1% incremento de peso, B: 2.5% incremento de peso, C: 5% incremento de peso, D: 10% incremento de peso. Tabletas recubiertas con HPMC/NLS E: 1% incremento de peso, F: 2.5% incremento de peso, G: 5% incremento de peso, H: 10% incremento de peso.

#### 6.2.2 TEORÍA DE FORMACIÓN DE PELÍCULA.

El proceso de formación de la película así como la estructura interna del recubrimiento final de soluciones poliméricas dependerá de la evaporación del medio en el que se encuentra disuelto el polímero. La formación de la película comprende los siguientes pasos [Liberman et al 1990].

1. Rápida evaporación inicial del disolvente de las gotas atomizadas de la solución de recubrimiento, causando un incremento en la concentración y contracción así como de la viscosidad en el volumen de las gotas.
2. Continúa la pérdida de disolvente de la película a una velocidad más baja que es ahora controlada por la velocidad de difusión del disolvente a través de la matriz polimérica.
3. Inmovilización de las moléculas de polímero en el punto de solidificación.
4. Pérdida gradual de disolvente de la película a una velocidad mucho más reducida.

La pérdida de disolvente en el proceso de recubrimiento será continua pero a una velocidad cada vez menor, la pérdida de disolvente de la matriz polimérica es determinada por la cantidad de espacio entre las moléculas del polímero que es definida como volumen libre. La pérdida progresiva de disolvente incrementa la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) y disminuye el volumen libre, finalmente el volumen libre llega a ser tan pequeño que la pérdida

de más solvente es tan restringido que la remoción total del disolvente llega a ser casi imposible. Se ha reportado que la temperatura de transición vítrea del HPMC se encuentra en el rango de 170-180<sup>0</sup>C. La pérdida de disolvente que ocurre más allá del punto de solidificación crea estrés por contracción de moléculas de polímero, que contribuye al estrés dentro del recubrimiento, y es un factor que se relaciona con las películas aplicadas a formas de dosificación solidas. En la Figura 26 se muestran las fotografías por MEB para ambas películas.

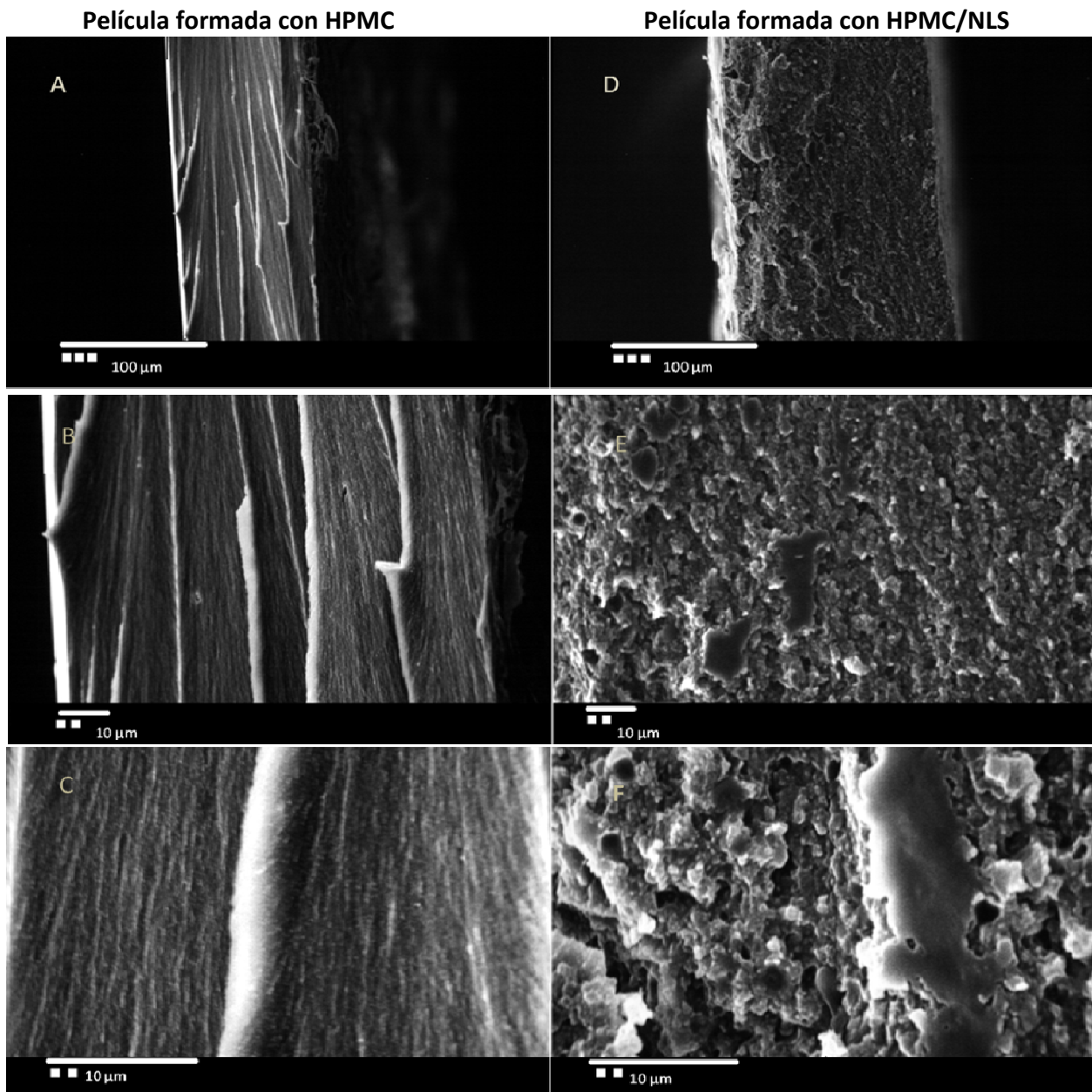


Figura 24 Corte transversal de películas libres formada con HPMC A) 300X B) 1,000X C) 3,000X; película libre formada con HPMC/NLS A) 300XB) 1,000X C) 3,000X.

Las fotografías por microscopía electrónica revelan características muy diferentes en ambas películas. Mientras la película formada con HPMC es continua (Figura 24 C), la presencia de NLS en el sistema forma una película porosa y estratificada (Figura 24 F), esto se debe principalmente por la diferencia en la naturaleza del polímero y de las Nanopartículas. Debido a que la formación de una película continua y uniforme depende de las fuerzas de cohesión entre las cadenas poliméricas, esta fuerza se ve disminuida por la presencia de material lipofílico, el cual no permite una relación íntima entre el polímero creando canales dentro de la película formada. En la Figura 27 se muestra una propuesta de formación de ambas películas.

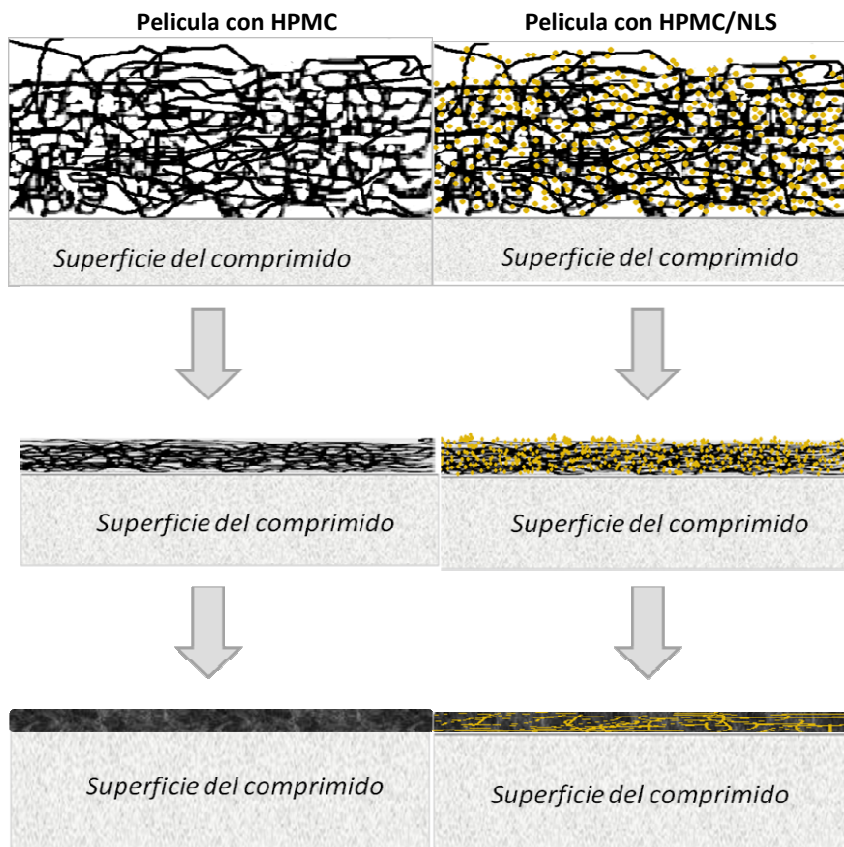


Figura 25 Propuesta de formación de película izq. Película formada con HPMC; der. Película formada con HPMC/NLS.



### 6.2.3 ANÁLISIS POR MICROSCOPÍA ELECTRÓNICA DE BARRIDO.

El análisis de las películas formadas por MEB reveló la factibilidad de la formación de una película con materiales de naturaleza diferentes al combinar el polímero hidrosoluble (HPMC) con las NLS así como la influencia de la cantidad de NLS en la continuidad de la película. En las Figuras 26-33 se muestran las micrografías de las superficies y cortes transversales de los comprimidos.

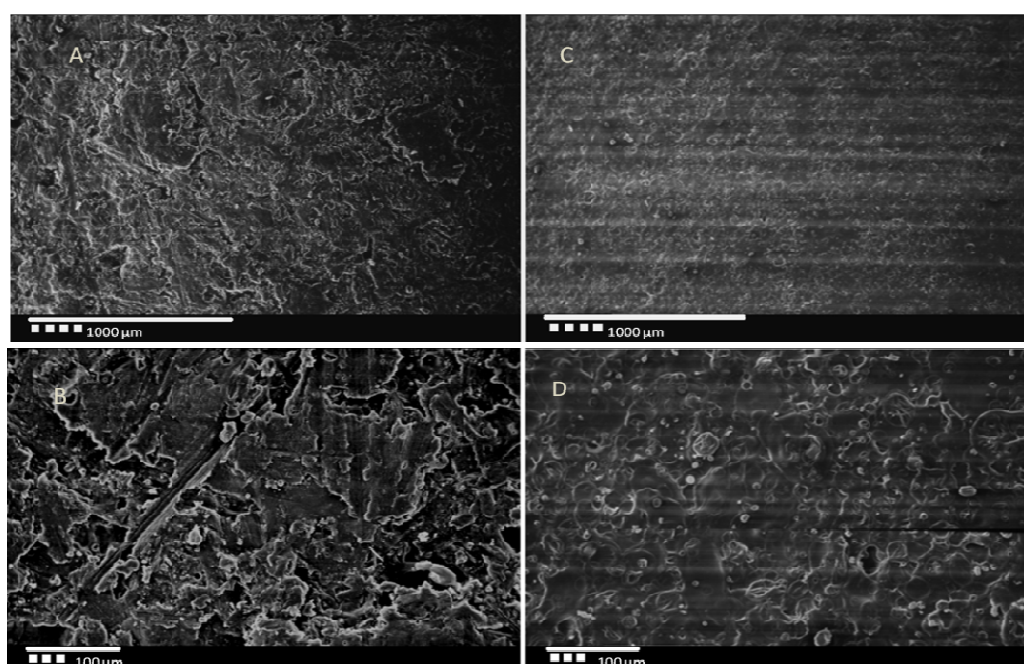


Figura 26 Micrografías de superficie de comprimidos recubiertos 1% incremento de peso A) HPMC 45X; B) HPMC 200X; C) HPMC/NLS 45X; D) HPMC/NLS 200X. (\*)

*\* Fotografías tomadas en el laboratorio de microscopía electrónica por el Técnico Rodolfo Robles Gomes. Fes-Cuautitlán. UNAM*

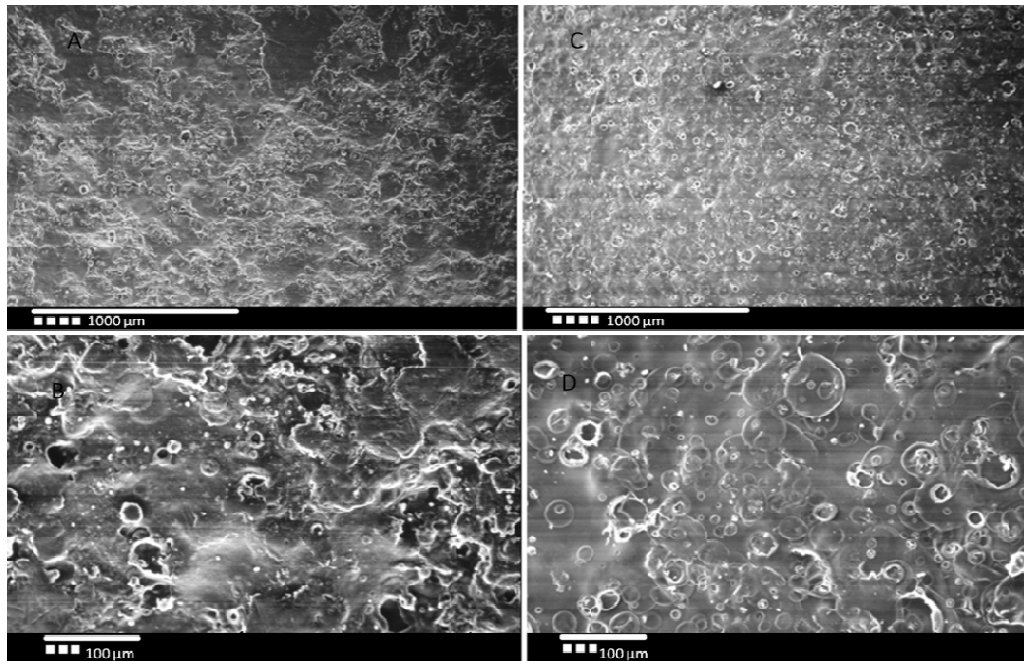


Figura 27 Micrografías de superficie de comprimidos recubiertos 2.5% incremento de peso A) HPMC 45X; B) HPMC 200X; C) HPMC/NLS 45X; D) HPMC/NLS 200X.

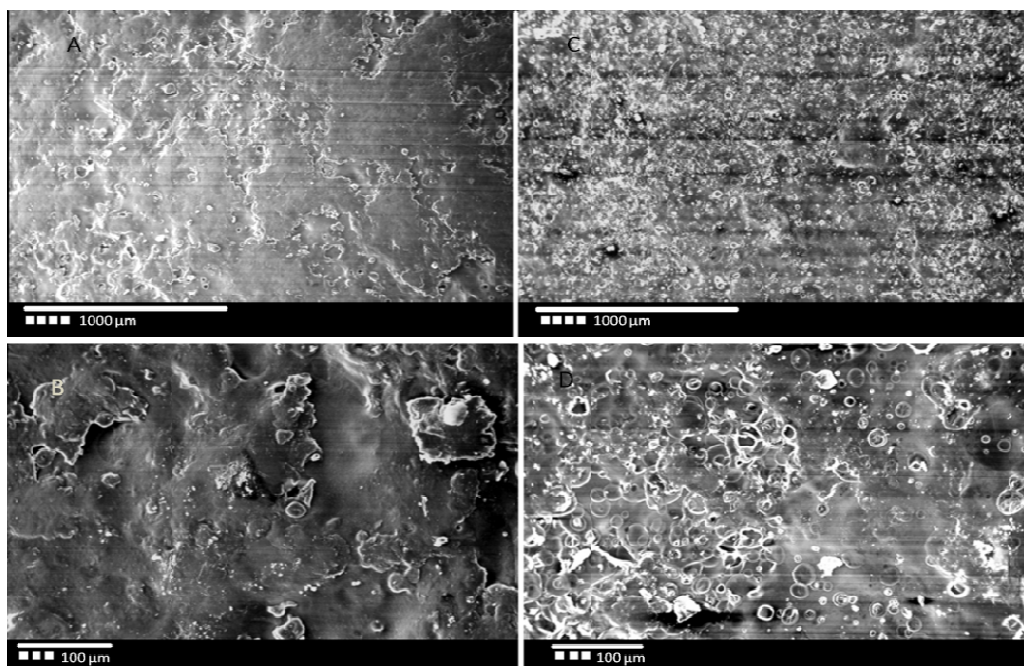


Figura 28 Micrografías de superficie de comprimidos recubiertos 5% incremento de peso A) HPMC 45X; B) HPMC 200X; C) HPMC/NLS 45X; D) HPMC/NLS 200X.

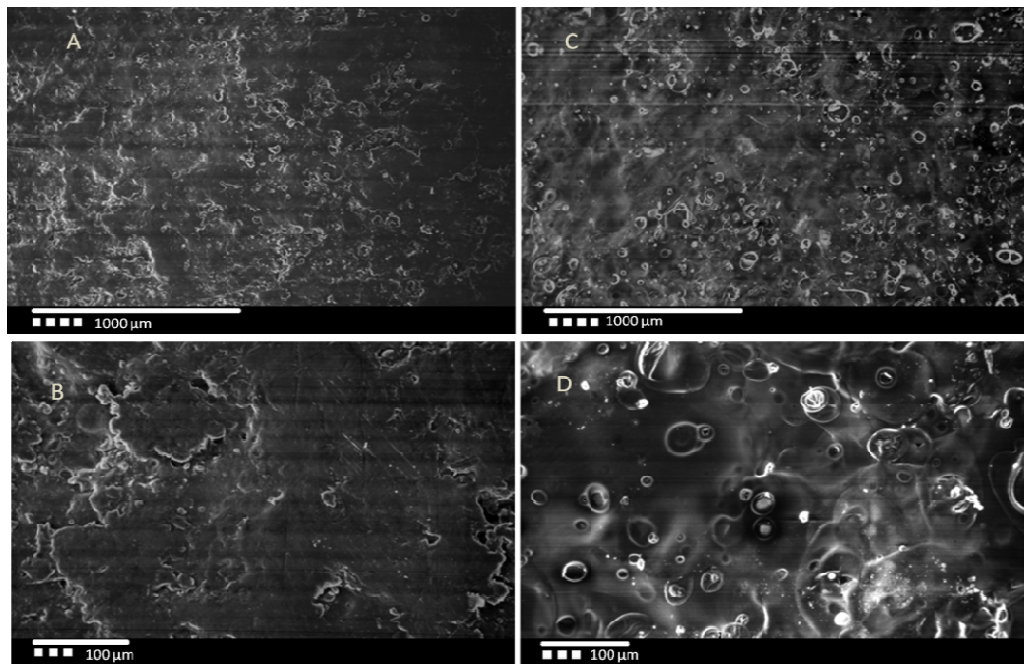


Figura 29 Micrografías de superficie de comprimidos recubiertos 10% incremento de peso A) HPMC 45X; B) HPMC 200X; C) HPMC/NLS 45X; D) HPMC/NLS 200X.

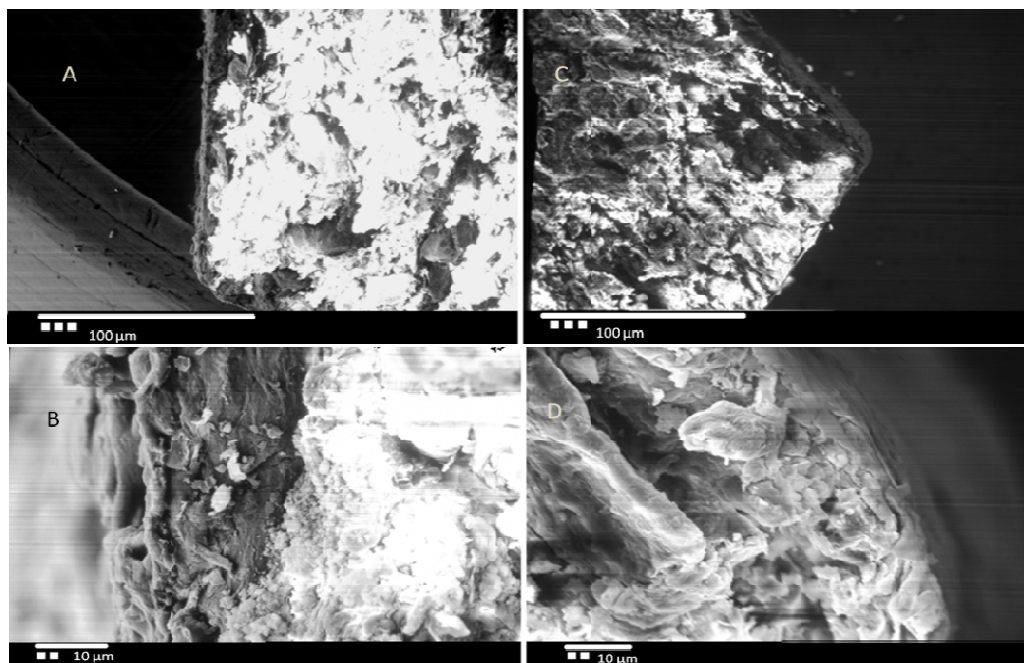


Figura 30 Micrografías corte transversal de comprimidos recubiertos 1% incremento A) HPMC 45X; B) HPMC 1500X; C) HPMC/NLS 45X; D) HPMC/NLS 1500X.

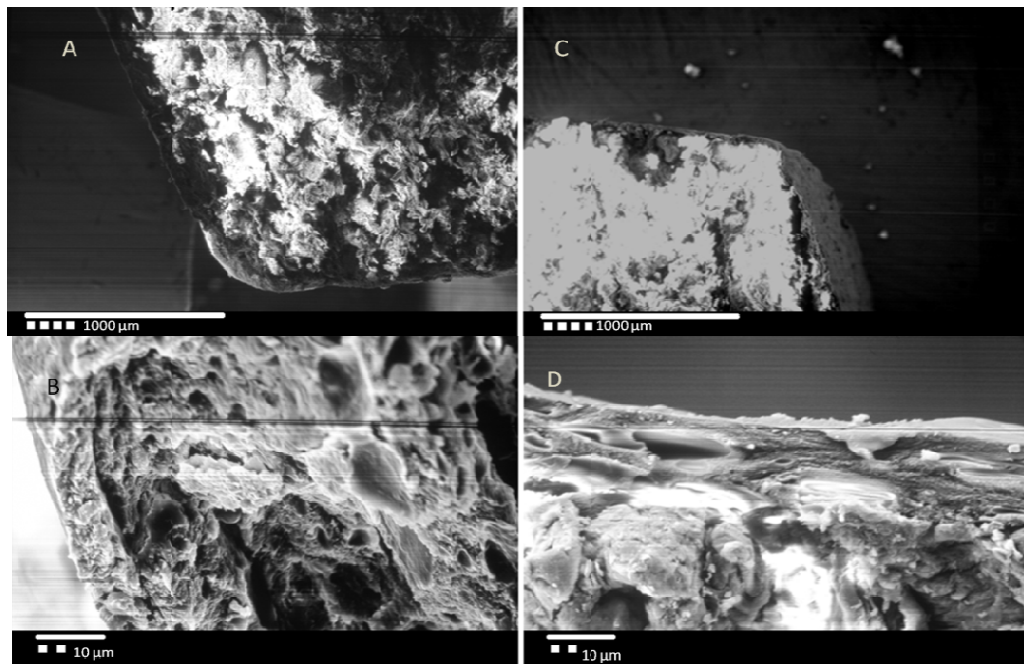


Figura 31 Micrografías corte transversal de comprimidos recubiertos 2.5% incremento A) HPMC 45X; B) HPMC 1500X; C) HPMC/NLS 45X; D) HPMC/NLS 1500X.

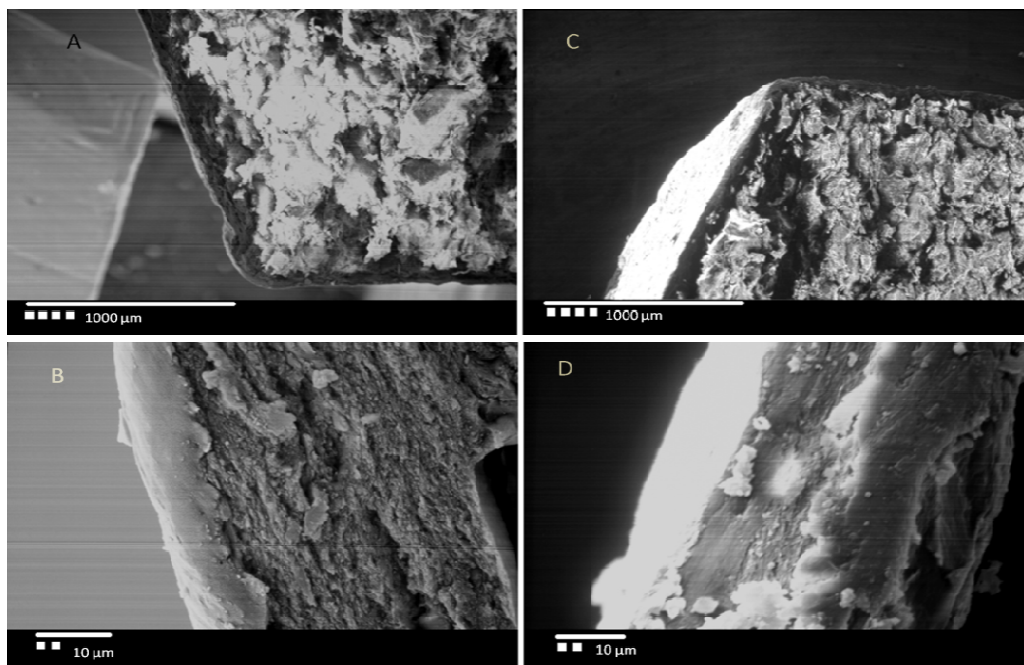


Figura 327 Micrografías corte transversal de comprimidos recubiertos 5% incremento A) HPMC 45X; B) HPMC 1500X; C) HPMC/NLS 45X; D) HPMC/NLS 1500X.

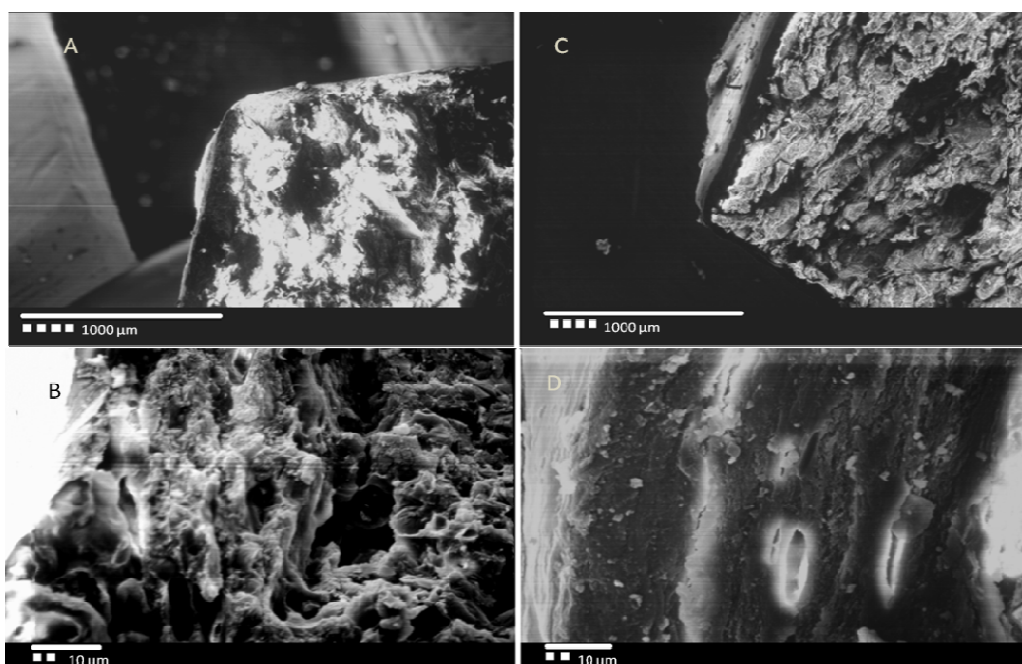


Figura 33 Micrografías corte transversal de comprimidos recubiertos 10% incremento A) HPMC 45X; B) HPMC 1500X; C) HPMC/NLS 45X; D) HPMC/NLS 1500X.

Se puede apreciar que en las películas que contienen NLS se presenta un número considerable de porosidades (Figura 27C, 31D), las cuales aumentan con el incremento de NLS en la película, algunas grietas presentes en la película fueron producidas por el tratamiento para ser observadas por MEB y no son efecto de las NLS. No obstante se observa una película estratificada y no es continua como en el caso con HPMC.

Para las películas con NLS las imágenes muestran que se forman agregados dispersos en el interior de la película (Figura 28D, 33D), así como en la superficie de esta, al estar presentes pueden proporcionar brillo al producto final.

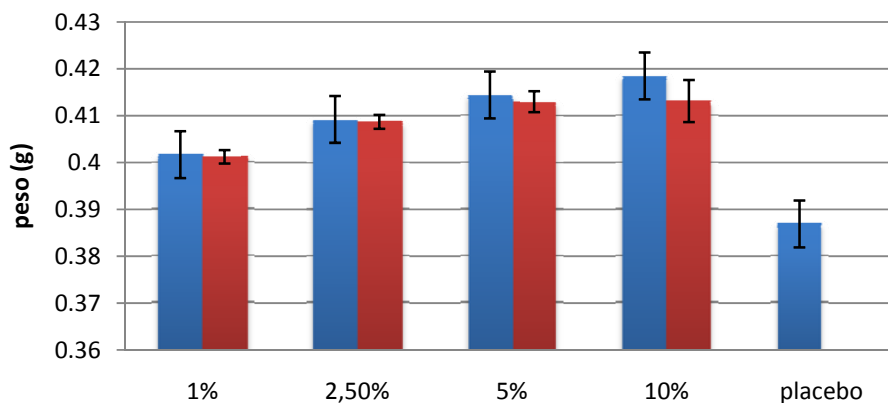
#### 6.2.4 EVALUACIÓN DEL INCREMENTO DE PESO.

En el proceso de recubrimiento el incremento de peso depende directamente de la cantidad de sólidos aplicados sobre los núcleos, se trabajaron cuatro niveles para el incremento de pesos, estos fueron: 1%, 2.5%, 5% y 10% para cada sistema de recubrimiento, (solución de HPMC 5% y HPMC/NLS a una proporción de 10:2.5). Cada incremento de peso fue calculado en función al peso antes de recubrir, es importante mencionar, que se pesaron 20 placebos antes

del proceso de atomizado, debido a que en el paso de precalentado de los núcleos, estos pierden humedad y por lo tanto peso. Se registraron los datos en cada incremento de peso antes y después de someterlos a la maduración (Tabla 9). Existe una pérdida de peso en las núcleos recubiertos por efecto de la maduración, esto es porque son sometidos a 60<sup>0</sup>C por 48 horas, ocasionando pérdida de humedad, se observo que hubo una mayor pérdida de peso en los recubrimientos con HPMC en los incrementos de 5% y 10% (Figura 34) con respecto al sistema HPM/NLS, este efecto es atribuible a que el HPMC forma una película hidrofílica, lo que facilita la pérdida de humedad, sin embargo no altera significativamente la calidad del producto final. Debido a que el incremento de peso fue un factor controlable, no se realizaron pruebas estadísticas para analizarlos.

**Tabla 8 Incremento de peso antes y después de la maduración de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.**

ANTES DE MADURAR (%)	INCREMENTO DE PESO (mg)	DESPUÉS DE MADURAR (%)	INCREMENTO DE PESO (mg)
1	0,401	1	0,401
2,5	0,409	2,5	0,408
5	0,414	5	0,413
10	0,418	10	0,413
PLACEBO	0,386		



**Figura 34 Incremento de peso** ■ Antes de madurar; ■ Después de la maduración de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Tabla 9 Incremento de peso antes y después de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC.

ANTES DE MADURAR (%)	INCREMENTO DE PESO (mg)	DESPUÉS DE MADURAR (%)	INCREMENTO DE PESO (mg)
1	0,395	1	0,394
2,5	0,400	2,5	0,399
5	0,408	5	0,399
10	0,413	10	0,406
placebo	0,398		

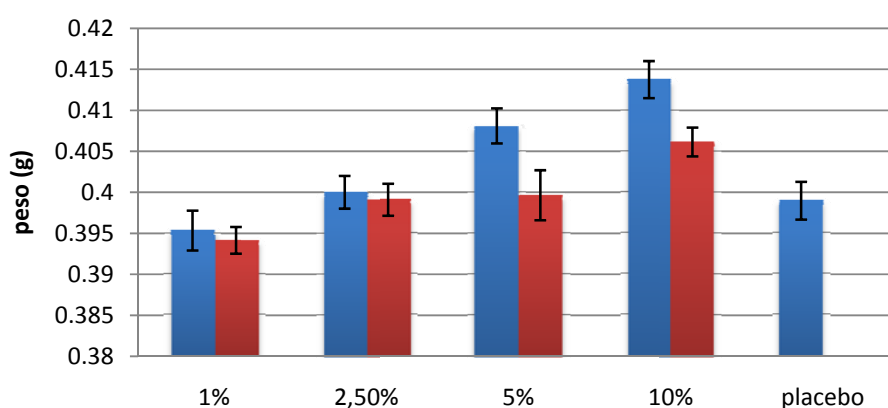


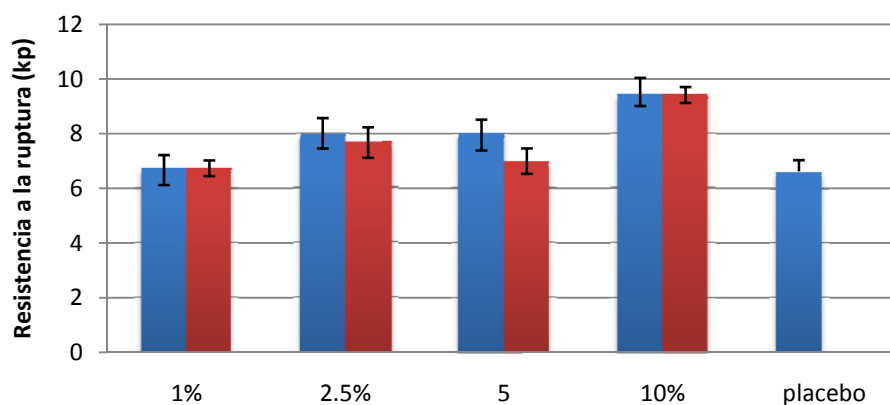
Figura 35 Incremento de peso ■ Antes de madurar; ■ Después de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC.

#### 6.2.5 EVALUACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA RUPTURA.

La dureza de los comprimidos se refiere a su resistencia a ser penetrados por otro material, la dureza es evaluada para determinar la resistencia de los comprimidos durante las manipulaciones durante el proceso de acondicionamiento y transporte. La aplicación de una película sobre estas formas de dosificación altera las características de dureza, en la Tabla 10 se aprecian los valores de dureza para los recubrimientos con HPMC/NLS, se realizó un ANOVA  $n= 5$  (Tabla 11) para determinar el efecto de la maduración, con un valor de  $P \leq 0,05$  se determina que la maduración no tiene ningún efecto sobre la dureza de los comprimidos placebo, sin embargo para el caso del incremento de peso el valor de  $P \leq 0,05$  indica que al haber mayor cantidad de película la dureza aumenta, debido que una película más gruesa confiere mayor resistencia al núcleo.

**Tabla 10 Resistencia a la ruptura antes y después de madurar de comprimidos recubiertos HPMC/NLS.**

ANTES DE MADURAR (%)	RESISTENCIA A LA RUPTURA(Kp)	DESPUÉS DE MADURAR (%)	RESISTENCIA A LA RUPTURA (Kp)
1	6,74	1	6,74
2,5	7,96	2,5	7,68
5	8,02	5	7
10	9,42	10	9,42
placebo	6,63		



**Figura 36 Resistencia a la ruptura** ■ Antes de madurar; ■ Después de madurar de comprimidos recubiertos HPMC/NLS.

**Tabla 11 ANOVA Resistencia a la ruptura de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.**

Analysis of Variance for DUREZA - Type III Sums of Squares

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
<b>MAIN EFFECTS</b>					
A:INCREMENTO DE PE	38,1148	3	12,7049	46,57	0,0000
B:MADURACION	1,05625	1	1,05625	3,87	0,0571
RESIDUAL	9,54875	35	0,272821		
TOTAL (CORRECTED)	48,7197	39			

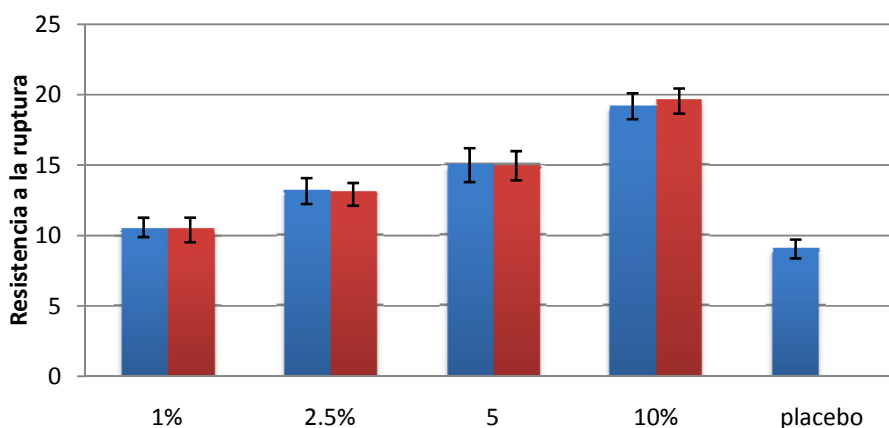
All F-ratios are based on the residual mean square error.

Los resultados para el recubrimiento con HPMC se presentan en la Tabla 12. Se realizó el mismo análisis estadístico para el sistema con HPMC, los resultados se presentan en la Tabla 13, en este sistema tampoco se encontró efecto de la maduración sobre la dureza ( $P \leq 0,05$ ) como se menciona anteriormente las películas de HPMC son hidrofílicas y favorecen la pérdida de agua, pero el análisis estadístico demuestra que la pérdida de humedad no es significativa sobre las características de la película. Como se esperaba el aumento de la cantidad de película si tuvo efecto sobre la dureza ( $P \leq 0,05$ ), en la Figura 37 se observa el mismo comportamiento de las películas, es decir entre mayor es la cantidad de película, la dureza es incrementada.



**Tabla 12 Resistencia a la ruptura antes y después de madurar de comprimidos recubiertos HPMC.**

ANTES DE MADURAR (%)	DUREZA	DESPUÉS DE MADURAR (%)	DUREZA
1	10,58	1	10,52
2,5	13,16	2,5	13,12
5	15	5	14,92
10	19,18	10	19,66
placebo	9,05		



**Figura 37 Resistencia a la ruptura** ■ Antes de madurar; ■ Después de madurar de comprimidos recubiertos HPMC.

**Tabla 13 ANOVA Resistencia a la ruptura de comprimidos recubiertos con HPMC.**

Analysis of Variance for RESISTENCIA A LA RUPTURA - Type III Sums of Squares

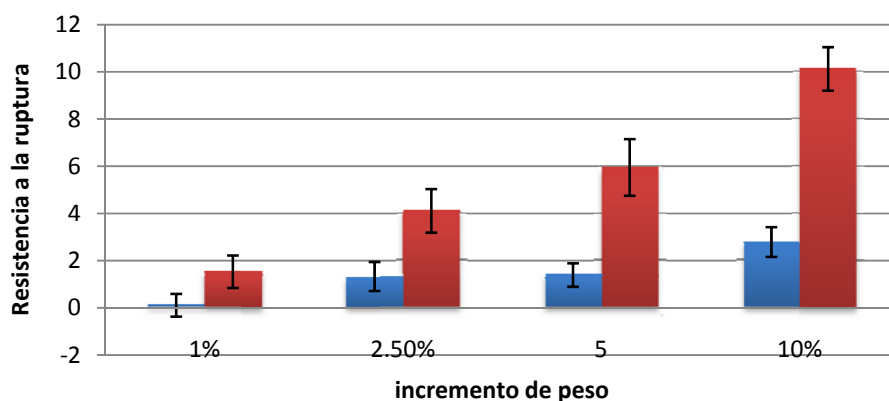
Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
MAIN EFFECTS					
A:INCREMENTO DE PE	418,689	3	139,563	188,51	0,0000
B:MADURACION	0,05625	1	0,05625	0,08	0,7844
RESIDUAL	25,9127	35	0,740364		
TOTAL (CORRECTED)	444,658	39			

All F-ratios are based on the residual mean square error.

Debido que la maduración no tiene ningún efecto sobre la dureza en ninguno de los sistemas probados (HPMV y HPMC/NLS), se compararon las durezas en cada incremento antes de la maduración, en la Tabla 14 se muestran estos valores. La Figura 38 muestra que los comprimidos recubiertos con HPMC presentan mayor dureza con respecto a las que contiene NLS. Esto se comprueba por medio del ANOVA n=5 (Tabla 15) donde el valor de indica que existe diferencia significativa para cada incremento y para cada sistema de recubrimiento.

**Tabla 14 Resistencia a la ruptura en cada incremento de peso antes de madurar de comprimidos recubiertos HPMC y de comprimidos recubiertos HPMC/NLS.**

INCREMENTO DE PESO (%)	HPMC	HPMC/NLS
1	1,53	0,11
2,5	4,11	1,33
5	5,95	1,39
10	10,13	2,79



**Figura 38 Resistencia a la ruptura en cada incremento de peso antes de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS; ■ HPMC.**

**Tabla 15 ANOVA Resistencia a la ruptura de comprimidos recubiertos con HPMC y de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.**

Analysis of Variance for DUREZA - Type III Sums of Squares

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
MAIN EFFECTS					
A:INCREMENTO DE PE	165,541	3	55,1802	28,19	0,0000
B:SISTEMA	162,006	1	162,006	82,76	0,0000
RESIDUAL	68,5168	35	1,95762		
TOTAL (CORRECTED)	396,064	39			

All F-ratios are based on the residual mean square error.

El resultado de que las películas con HPMC presentan mayor dureza se puede explicar por el mecanismo de formación de la película, el cual se lleva a cabo en solución lo que facilita la interacción entre las cadenas del polímero favoreciendo que los grupos funcionales de las cadenas interactúen formando una red tridimensional más estable con mayores interacciones intermoleculares, formando un enlace firme, y por lo tanto una película más resistente.

[Hernández et al, 2007]

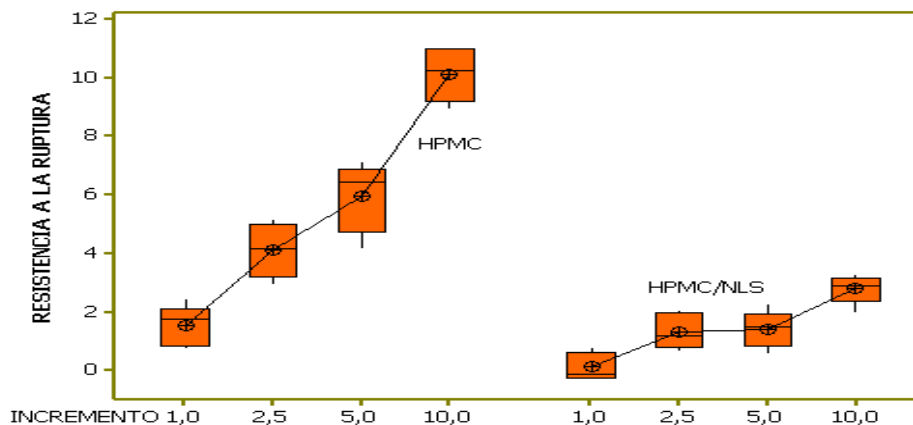


Figura 39 Gráfica de cajas de comprimidos recubiertos con HPMC y de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Para la formación de películas con soluciones la fuerza fundamentalmente predominante es la cohesión entre las cadenas del polímero, entre las fuerzas intermoleculares que producen la cohesión, esto es debido a los enlaces por puentes de hidrogeno que producen la cristalinidad; mientras que en el caso de la película formada por la mezcla de HPMC con NLS, la interacción entre ellos es mucho menor, puesto que son de naturaleza diferente, el HPMC es un polímero soluble en agua, mientras que las NLS compuestas por cera candelilla son completamente insolubles en agua, por lo cual las NLS reduce las interacciones entre los grupos hidrofílicos del polímero formando una película heterogénea y porosa, en esta película la fuerza de cohesión significativamente menor.

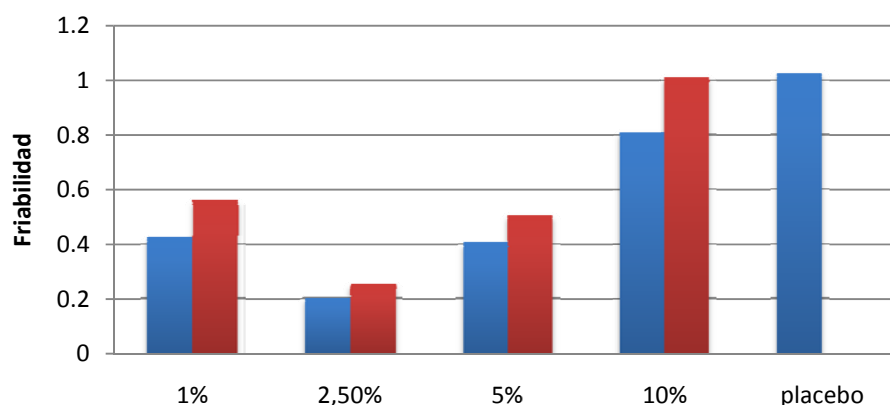
#### 6.2.6 ANÁLISIS DE FRIABILIDAD.

La friabilidad se define como la resistencia al desgaste de los comprimidos, esta prueba se realiza puesto que es uno de los objetivos de realizar un recubrimiento. La tabla 16 muestra la friabilidad para el recubrimiento con HPMC/NLS. Para el caso de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS el análisis ANOVA (Tabla17) muestra que no existe efecto de la maduración sobre la friabilidad, el desgaste de los comprimidos está relacionado con la cantidad de película aplicada, y de forma directa con la dureza.

**Tabla 16 Friabilidad de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.**

ANTES DE MADURAR (%)	FRIABILIDAD	DESPUÉS DE MADURAR (%)	FRIABILIDAD
1	0,424	1	0,560
2,5	0,202	2,5	0,253
5	0,405	5	0,506
10	0,810	10	1,012
placebo	1,027		

Como se aprecia en la Figura 40 en el incremento de 2.5% existe el menor porcentaje de friabilidad, y se esperaría que al incrementar la cantidad de película aplicada aumentara también la resistencia al desgaste. Esto no sucede, esto es explicado por la formación de la película estratificada, la cual es porosa, indicando que las fuerzas de cohesión son débiles y por lo tanto la película es más frágil.



**Figura 40 Friabilidad** ■ Antes de madurar; ■ Después de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

**Tabla 17 ANOVA Friabilidad de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.**

Analysis of Variance for FRIABILIDAD - Type III Sums of Squares

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
MAIN EFFECTS					
A:INCREMENTO DE PE	0,461043	3	0,153681	79,91	0,0023
B:MADURACION	0,0284416	1	0,0284416	14,79	0,0310
RESIDUAL	0,0057698	3	0,00192327		
TOTAL (CORRECTED)	0,495254	7			

All F-ratios are based on the residual mean square error.

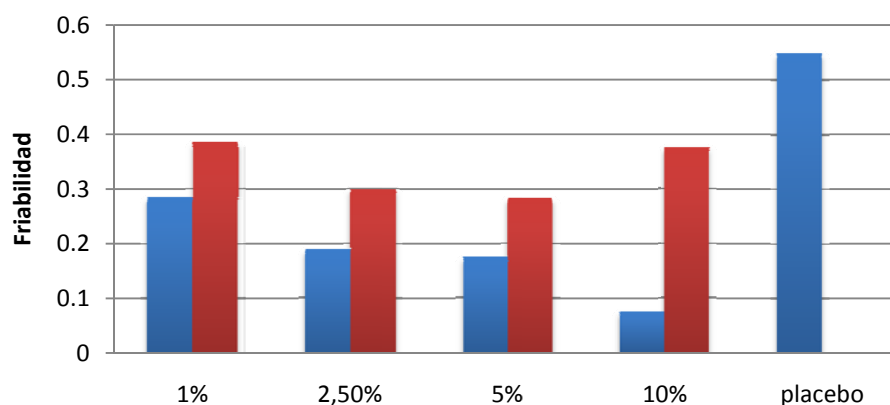
Los resultados para HPMC se muestran en la Tabla 18. Para la prueba de friabilidad de comprimidos recubiertos con HPMC estadísticamente (Tabla 19) no se encontró efecto de la

maduración y del incremento de peso sobre este parámetro, esto indica que no hay variación de la friabilidad con respecto al espesor de la película, la película inicialmente es resistente desde el de 1%. Las fuerzas intermoleculares presentes en la solución de recubrimiento, formando una red estratificada resistente. Este resultado refleja el alto orden molecular y cristalinidad del HPMC permitiendo mantener una gran estructura cohesiva (compacta) y una gran fuerza cohesiva (cristalinidad).

**Tabla 18 Friabilidad de comprimidos recubiertos con HPMC.**

ANTES DE MADURAR (%)	FRIABILIDAD	DESPUÉS DE MADURAR (%)	FRIABILIDAD
1	0,284	1	0,384
2,5	0,188	2,5	0,299
5	0,174	5	0,282
10	0,074	10	0,377
placebo	0,550		

La Figura 41 muestra que el incremento de película aplicada incrementa la resistencia mecánica del comprimido, sin embargo se observa una disminución de la resistencia después que fueron sometidos a la maduración, esto puede ser atribuido a que hubo una pérdida excesiva de humedad en las películas lo cual llegaron a ser más frágiles y quebradizas



**Figura 41 Friabilidad** ■ Antes de madurar; ■ Después de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC.

**Tabla 19 ANOVA Friabilidad de comprimidos recubiertos con HPMC.**

Analysis of Variance for FRIABILIDAD - Type III Sums of Squares

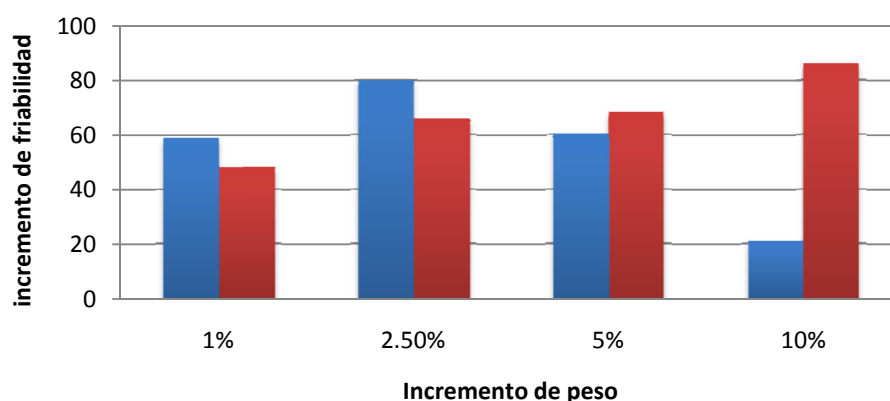
Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
MAIN EFFECTS					
A: INCREMENTO DE PE	0,0528174	3	0,0176058	1,11	0,4666
B: MADURACION	0,159977	1	0,159977	10,09	0,0502
RESIDUAL	0,047549	3	0,0158497		
TOTAL (CORRECTED)	0,260344	7			

All F-ratios are based on the residual mean square error.

Los resultados para HPMC/NLS y HPMC antes de madurar se muestran en la Tabla 20.

**Tabla 20 Incremento de friabilidad de comprimidos recubiertos con HPMC y de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.**

INCREMENTO DE PESO (%)	HPMC/NLS	HPMC
1	58,745	48,236
2,5	80,289	65,785
5	60,579	68,324
10	21,158	86,383



**Figura 42 Incremento de friabilidad de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.**

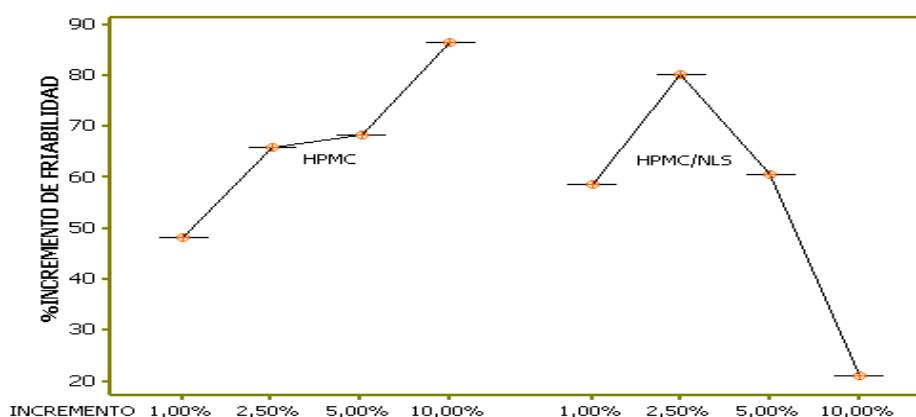
El ANOVA (Tabla 21) para la friabilidad arrojó datos que muestran que el incremento de peso así como el sistema de recubrimiento no tienen efecto sobre la resistencia al desgaste, es importante señalar que a pesar de que la película en el sistema que contiene NLS presenta menor dureza en función a películas de HPMC, esta confiere adecuada protección a la forma de dosificación farmacéutica.

**Tabla 21 ANOVA Incremento de friabilidad de comprimidos recubiertos con HPMC y de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.**

Analysis of Variance for FRIABILIDAD - Type III Sums of Squares

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
<b>MAIN EFFECTS</b>					
A:INCREMENTO DE PE	0,0530637	3	0,0176879	0,26	0,8502
B:SISTEMA	0,0287472	1	0,0287472	0,42	0,5610
RESIDUAL	0,203005	3	0,0676682		
TOTAL (CORRECTED)	0,284816	7			

All F-ratios are based on the residual mean square error.



**Figura 43 Gráfica de cajas % de incremento de friabilidad de comprimidos recubiertos con HPMC y de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.**

### 6.2.7 TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN.

El tiempo de desintegración es un parámetro asociado a la entrega del fármaco en el organismo, aunque esto no quiere decir que si se desintegra un comprimido el fármaco se va a disolver. En una formación donde se aplica un recubrimiento, en general esta aumenta el tiempo de desintegración que depende de las características del polímero. Al incrementar la cantidad de película aplicada, también aumentara el tiempo de desintegración, debido a que forma una barrera más gruesa que tendrá que ser superada para la penetración del agua al comprimido y entonces comience el mecanismo de desintegración.

Los resultados para HPMC/NLS se muestran en la Tabla 22. De manera análoga no se encontró influencia de la maduración sobre el tiempo de desintegración de los comprimidos, sin embargo, como se mencionó anteriormente se esperaba un incremento en el tiempo de

desintegración con el aumento en el peso de los comprimidos. En la figura 44 se observa esta tendencia, sin embargo en el incremento de 2,5% el tiempo de desintegración aumento casi 3 veces y para el caso de 5% y 10% incremento 5 veces con respecto al comprimido sin recubrir. En ANOVA demuestra estas diferencias estadísticamente (Tabla 23).

Tabla 22 Tiempo de desintegración de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

ANTES DE MADURAR (%)	TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (min:seg)	DESPUÉS DE MADURAR (%)	TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (min:seg)
1	0:45:12	1	0:44
2,5	1:13	2,5	1:07
5	2:02	5	1:59
10	2:15	10	2:07
placebo A	0:41		

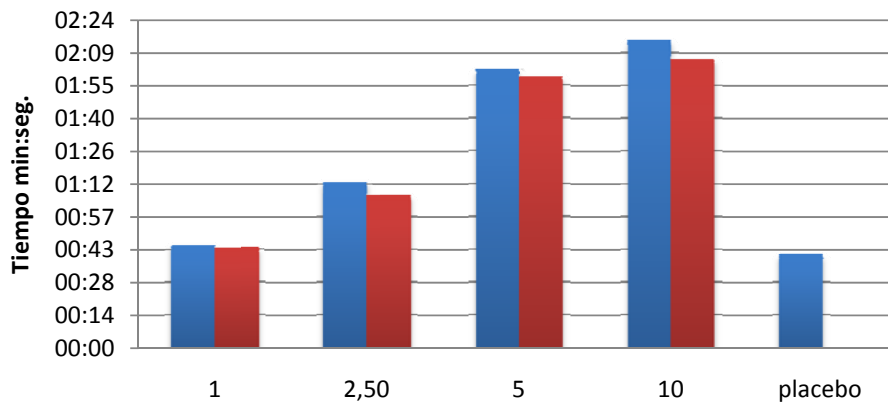


Figura 44 Tiempo de desintegración ■ Antes de madurar; ■ Después de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Tabla 23 ANOVA Tiempo de desintegración de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Analysis of Variance for TIEMPO DE DESINTEGRACION - Type III Sums of Squares

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
MAIN EFFECTS					
A:INCREMENTO DE PE	2,9899E7	3	9,96632E6	76,29	0,0025
B:MADURACION	78012,5	1	78012,5	0,60	0,4959
RESIDUAL	391890,0	3	130630,0		
TOTAL (CORRECTED)	3,03689E7	7			

All F-ratios are based on the residual mean square error.

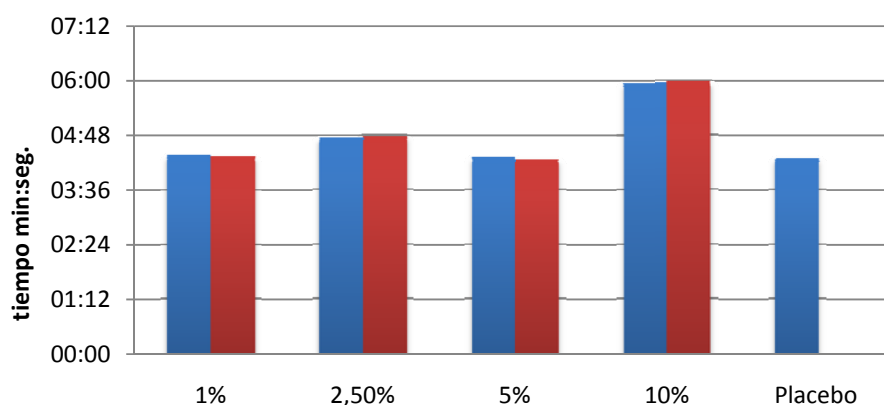
Los resultados para HPMC se muestran en la Tabla 24. En el análisis para las películas formadas por HPMC tampoco se encontró influencia de la maduración (Tabla25), sin embargo, el



incremento en la cantidad de película si tuvo efecto por las razones que se expusieron anteriormente al ser una barrera más gruesa. La Figura 45 muestra que los incrementos en el tiempo de desintegración no son tan significativos como en el caso de las películas con HPMC/NLS.

**Tabla 24 Tiempo de desintegración de comprimidos recubiertos con HPMC.**

ANTES DE MADURAR (%)	TIEMPO DE DESINTEGRACION (min:seg)	DESPUÉS DE MADURAR (%)	TIEMPO DE DESINTEGRACION (min:seg)
1	4:21	1	4:20
2,5	4:44	2,5	4:46
5	4:18	5	4:16
10	5:57	10	5:58
Placebo	4:17		



**Figura 45 Tiempo de desintegración** ■ Antes de madurar; ■ Después de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC.

**Tabla 25 ANOVA Tiempo de desintegración de comprimidos recubiertos con HPMC.**

Analysis of Variance for TIEMPO DE DESINTEGRACION - Type III Sums of Squares

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
MAIN EFFECTS					
A:INCREMENTO DE PE	4,65726E7	3	1,55242E7	2978,26	0,0000
B:MADURACION	544,5	1	544,5	0,10	0,7678
RESIDUAL	15637,5	3	5212,5		
TOTAL (CORRECTED)	4,65887E7	7			

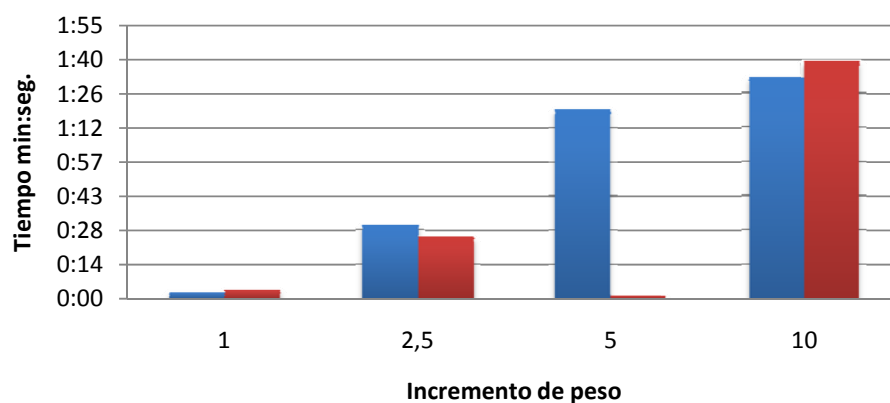
All F-ratios are based on the residual mean square error.

Se tomaron los valores de desintegración antes de la maduración para comparar ambos sistemas (Tabla 26), aunque el análisis estadístico muestra que no existe influencia en el

incremento de peso y del sistema sobre el tiempo de desintegración (Tabla 27). La figura 46 muestra que hay un efecto de las Nanopartículas Lipídicas Sólidas sobre este parámetro. El HPMC es un polímero soluble en agua por lo cual al entrar en contacto con este fluido se solubiliza rápidamente permitiendo que el comprimido se desintegre más rápidamente. El aumento en el tiempo de desintegración con la película con NLS se debe a su naturaleza lipofílica, la cual impide un acceso rápido de agua a través de ella, retardando así el tiempo de desintegración.

**Tabla 26 Tiempo de desintegración de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.**

INCREMENTO DE PESO (%)	HPMC/NLS (min:seg)	HPMC (min:seg)
1	0:03	0:04
2,5	0:31	0:26
5	1:20	0:01
10	1:33	1:40



**Figura 46 Tiempo de desintegración de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.**

**Tabla 27 ANOVA Tiempo de desintegración de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.**

Analysis of Variance for TIEMPO DE DESINTEGRACION - Type III Sums of Squares

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
MAIN EFFECTS					
A:INCREMENTO DE PE	2,90441E7	3	9,68136E6	4,37	0,1286
B:SISTEMA	952200,0	1	952200,0	0,43	0,5589
RESIDUAL	6,64827E6	3	2,21609E6		
TOTAL (CORRECTED)	3,66446E7	7			

All F-ratios are based on the residual mean square error.

En la Figura 47 se presenta un declive en el tiempo de desintegración a un incremento de 5% en el recubrimiento con HPMC, este fenómeno puede ser atribuible a algún defecto durante el proceso de recubrimiento que ocasionara un desgaste en los bordes de los comprimidos causados por el rodamiento en el bombo, provocando un rápido acceso de agua y una desintegración inmediata.

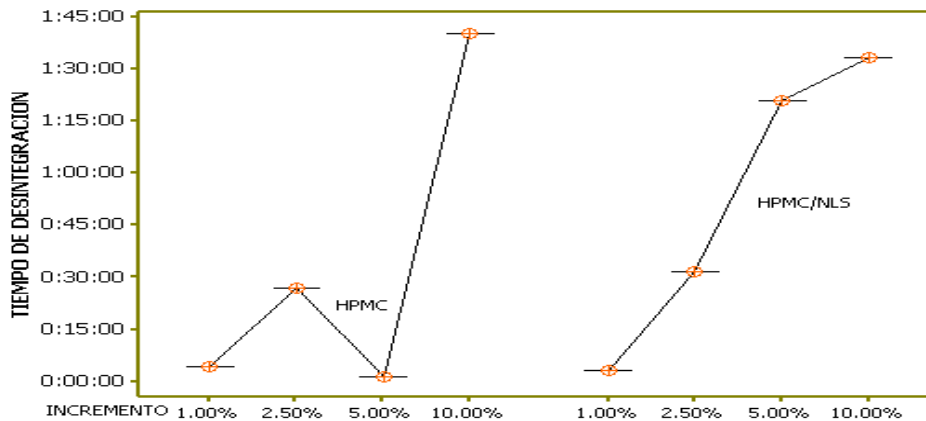


Figura 47 Gráfica de cajas Tiempo de desintegración de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.

## 6.2 ADHESIVIDAD.

Un factor de importancia en la selección de una formulación para recubrimiento es la necesidad de obtener una fuerte adhesión entre la película polimérica y la superficie del sustrato, esta fuerza de adhesión es importante puesto que está asociada a defectos en el recubrimiento, como es el puentado. La adhesión dependerá de las propiedades del sustrato y de la formulación de recubrimiento. Para obtener una buena adhesión debe existir una buena unión intrínseca entre los grupos químicos del polímero y el área de contacto del sólido. La presencia de burbujas entre la película y el sustrato tendera a debilitar las fuerzas de adhesión entre ellas.

En la Tabla 28 se muestran los valores de adhesividad para el sistema HPMC/NLS en cada incremento antes y después del proceso de maduración. El análisis estadístico muestra que no existe efecto en la maduración ni del incremento de película aplicada sobre la adhesividad ( $P \leq 0.05$ , Tabla 29). En la Figura 48, se observa un incremento en la adhesividad con el incremento de peso, se observa que en los altos incrementos de peso (5 y 10%) hay una

disminución de la adhesividad después de la maduración, de hecho se presenta un efecto contrario en la maduración, al incrementar la cantidad de película la adhesividad disminuye. Esto puede ser atribuido que durante el proceso de maduración se pierde humedad en las películas, en este caso, sobre el sistema que está compuesto por una gran cantidad de material lipofílico, la pérdida de agua disminuye entre la película y la superficie del sustrato por sus componentes en la formulación presenta características hidrofílica, disminuyendo de este modo la adhesividad.

Tabla 28 Adhesividad de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

ANTES DE MADURAR (%)	ADHESIVIDAD (KN)	DESPUÉS DE MADURAR (%)	ADHESIVIDAD (KN)
1	0,0043	1	0,0053
2,5	0,0051	2,5	0,0045
5	0,0060	5	0,0043
10	0,0081	10	0,0042

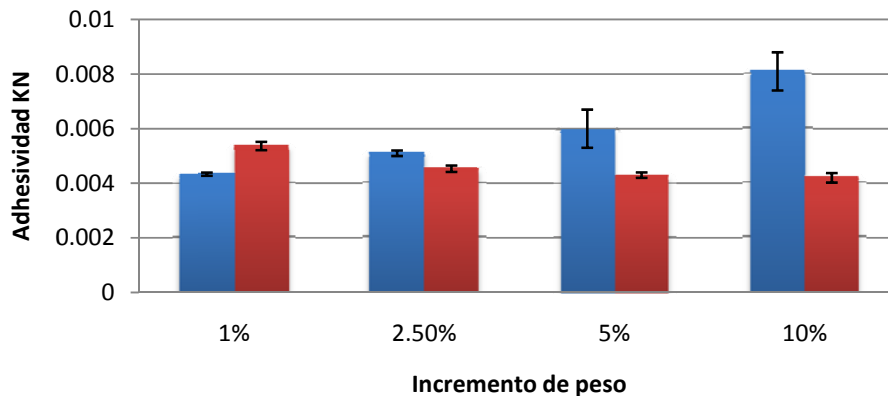


Figura 48 Adhesividad ■ Antes de madurar; ■ Después de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Tabla 29 ANOVA Adhesividad de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Analysis of Variance for adhesividad - Type III Sums of Squares

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
MAIN EFFECTS					
A:maduracion	0.00000988167	1	0.00000988167	2.00	0.1738
B:incremento de pe	0.000007005	3	0.000002335	0.47	0.7054
RESIDUAL	0.0000940117	19	0.00000494798		
TOTAL (CORRECTED)	0.000110898	23			

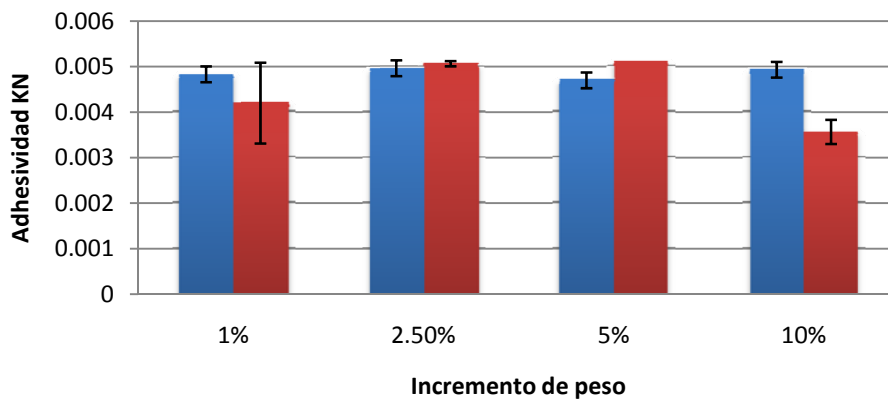
All F-ratios are based on the residual mean square error.

Los resultados para HPMC se muestran en la Tabla 30. Con respecto a la adhesividad para las películas formadas con HPMC no muestran diferencias significativas en la maduración ni en el incremento de peso (Tabla 31), así mismo se observa (Figura 49) que los valores están muy cercanos entre si, esto es debido a que el polímero es hidrofílico y tiene una afinidad mayor con la superficie del sustrato, se muestra además que la cantidad de polímero no tiene gran efecto sobre la adhesividad como en el caso de las películas de HPMC/NLS

Los resultados para HPMC se muestran en la Tabla 30.

**Tabla 30 Adhesividad de comprimidos recubiertos con HPMC.**

ANTES DE MADURAR (%)	ADHESIVIDAD (KN)	DESPUÉS DE MADURAR (%)	ADHESIVIDAD (KN)
1	0,0048	1	0,0042
2,5	0,0049	2,5	0,0050
5	0,0047	5	0,0051
10	0,0049	10	0,0035



**Figura 49 Adhesividad** ■ Antes de madurar; ■ Después de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC.

**Tabla 31 ANOVA Adhesividad de comprimidos recubiertos con HPMC.**

Analysis of Variance for adhesividad - Type III Sums of Squares

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
MAIN EFFECTS					
A:maduracion	0.00000988167	1	0.00000988167	2.00	0.1738
B:incremento de pe	0.000007005	3	0.000002335	0.47	0.7054
RESIDUAL	0.0000940117	19	0.00000494798		
TOTAL (CORRECTED)	0.000110898	23			

All F-ratios are based on the residual mean square error.

Al encontrar que no existe efecto de la maduración sobre la adhesividad, para comparar ambos sistemas se tomaron los valores obtenidos antes de la maduración, estos se muestran en la Tabla 32. El análisis estadístico indica que no hay diferencia entre ambos sistemas (Tabla 33), pero en la Figura 50 se observa una adhesividad mayor con el uso de NLS en combinación con el polímero, primeramente esperaríamos que la adhesividad fuera mayor para las películas formadas con HPMC, puesto que su naturaleza hidrofílica poseería mas afinidad a la superficie del sustrato, debido a que este está formado mayoritariamente por celulosa microcristalina, la cual también presenta características hidrofílicas, y por otro lado se esperaría que la presencia de NLS en el sistema, por su naturaleza lipofílica, disminuyera la interacción con el sustrato y se obtuvieran adhesividades menores, este comportamiento se atribuye a la presencia de surfactante en las NLS, el surfactante por medio de la fracción hidrofílica entra en contacto con la superficie del comprimido, al aumentar la cantidad de película también se aumenta la cantidad de NLS y de este modo también la cantidad de surfactante, lo cual incrementará la interacción con el sustrato y la adhesividad.

Tabla 32 Adhesividad de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.

INCREMENTO DE PESO (%)	HPMC/NLS (KN)	HPMC (KN)
1	0,0043	0,0048
2,5	0,0051	0,0049
5	0,0060	0,0047
10	0,0081	0,0049

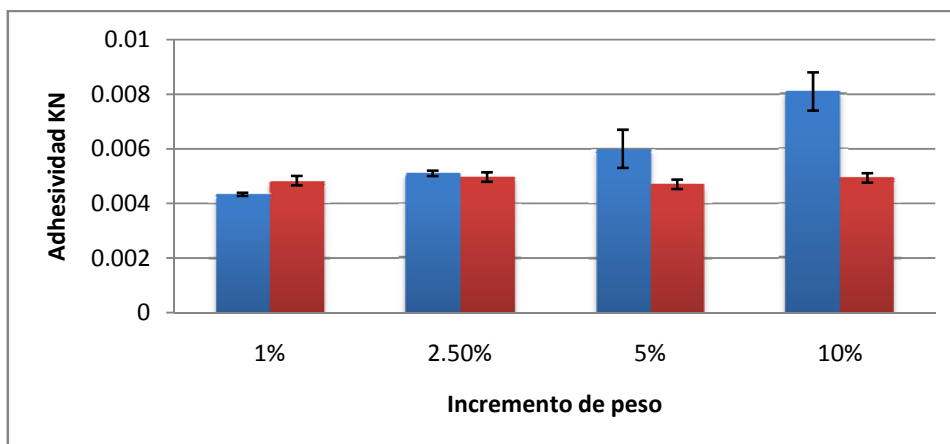


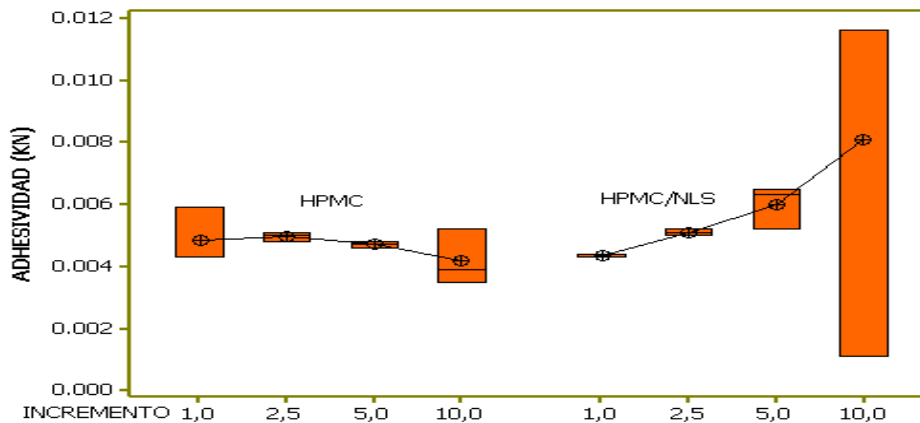
Figura 50 Adhesividad de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.

**Tabla 33 ANOVA Adhesividad de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.**  
 Analysis of Variance for ADHESIVIDAD - Type III Sums of Squares

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
MAIN EFFECTS					
A: INCREMENTO DE PE	0.00000784792	3	0.00000261597	0.52	0.6710
B: SISTEMA	0.00000876042	1	0.00000876042	1.75	0.2010
RESIDUAL	0.0000948512	19	0.00000499217		
TOTAL (CORRECTED)	0.00011146	23			

All F-ratios are based on the residual mean square error.

En la Figura 51 se muestra el gráfico de cajas comparando ambos sistemas en cada incremento de peso.



**Figura 51 Gráfica de cajas Adhesividad de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.**

### 6.2.9 PERMEABILIDAD AL VAPOR DE AGUA.

La permeabilidad al vapor de agua es definida como la velocidad de transmisión de vapor de agua por unidad de área de un material plano por unidad de espesor inducido por la presión de vapor entre dos superficies del material, bajo condiciones de temperatura específica y humedad relativa.

La determinación de la permeabilidad al vapor de agua de los películas formadas por ambos sistemas se hizo de acuerdo a las especificaciones de la ASTM E 96-90, usando el método con agua destilada, esta prueba se basa en la pérdida de peso debido a la cantidad de agua permeada por unidad de tiempo. Se trabajo al mismo tiempo un control el cual no contenía

---

ninguna película en el dispositivo con el fin de evaluar el efecto de las películas sobre la pérdida de vapor de agua.

Basado en la ley de difusión de Fick y la ley de Henry la cantidad de agua permeada a través de la película se puede denotar por la siguiente ecuación.

$$Q = \frac{P_T A \Delta P}{d} t$$

Donde

Q= cantidad de vapor de agua permeada

d= grosor de la película.

t= tiempo

P<sub>T</sub>= constante de permeabilidad

A= área de la película

Δ<sub>p</sub>= diferencia de vapor de presión a través de la película

La ecuación anterior se ajusta a un modelo lineal de la siguiente manera.

$$Q = \frac{P_T A \Delta P}{d} t$$

$$y = m x$$

Puesto que la recta parte de cero el valor de b es ≈ 0, de esta forma el valor de la constante de permeabilidad comprende una constante global que involucra características que se mantuvieron constantes en la prueba las cuales son el área de la película expuesta, grosor de la película, y la diferencia en la presión de vapor en ambas caras de la película. Por lo tanto.

$$m = \frac{P_T A \Delta P}{d}$$



Despejando  $P_T$

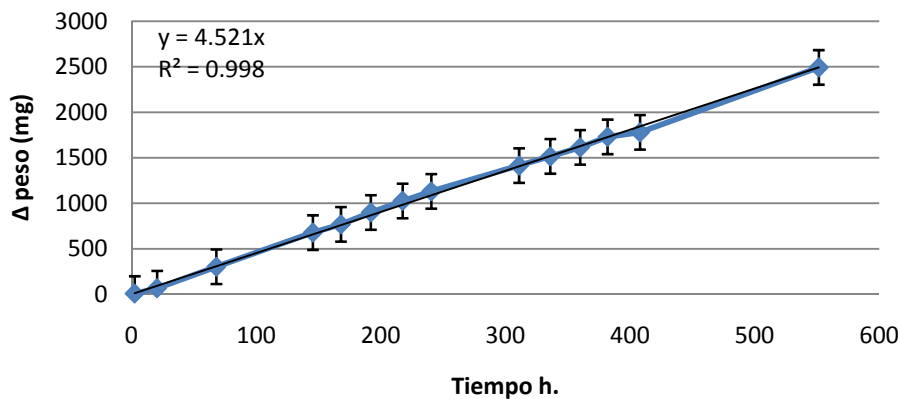
$$P_T = \frac{m d}{A \Delta p}$$

En la Tabla 34 se muestran los valores de pérdida de agua contra tiempo para la película con HPMC. En la Figura 52 se muestra la recta de pérdida de agua en función del tiempo, esta indica que la pérdida de vapor de agua sigue una cinética de orden cero, entonces la pérdida de vapor de agua no depende de la humedad relativa en el ambiente, ni del grosor de la película, también se muestra la ecuación que la describe:

$$y = 4.5211 x$$

**Tabla 34 Pérdida de agua por tiempo de películas formadas con HPMC.**

Tiempo (h)	$\Delta$ Peso (mg.)	Tiempo (h)	$\Delta$ Peso (mg.)	Tiempo (h)	$\Delta$ Peso (mg.)	Tiempo (h)	$\Delta$ Peso (mg.)
2,5	7,40	168	768,20	311	1414,23	408	1779,56
20,5	65,80	192	899,03	336	1515,36	551,5	2493,20
68	301,56	217,5	1025,46	360	1614,26		
145,5	677,93	240,5	1130,93	382	1729,90		



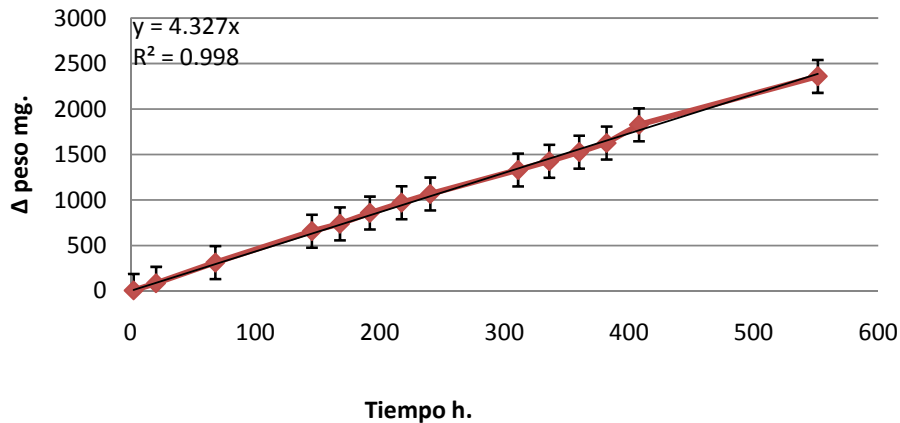
**Figura 52 Pérdida de agua por tiempo de películas formadas con HPMC.**

El ambiente dentro del desecador se controla con sulfato de calcio anhidro y se midió constantemente la humedad relativa obteniéndose valores de OHR, por otra parte el vial contenía agua destilada por lo cual se considera una HR 100.

En la Tabla 35 se muestran los resultados de pérdida de peso por unidad de tiempo para el sistema HPMC/NLS. La representación gráfica de estos resultados de muestran en la Figura 53.

**Tabla 35 Pérdida de agua por tiempo de películas formadas con HPMC/NLS.**

Tiempo (h)	Δ Peso (mg)	Tiempo (h)	Δ Peso (mg.)	Tiempo (h)	Δ Peso (mg.)	Tiempo (h)	Δ Peso (mg.)
2,5	6,86	168	738,53	311	1330,46	408	1827,06
20,5	85,23	192	857,43	336	1426,43	551,5	2359,40
68	312,36	217,5	970,80	360	1526,60		
145,5	657,50	240,5	1066,93	382	1626,86		



**Figura 53 Pérdida de agua por tiempo de películas formadas con HPMC/NLS.**

Las condiciones de trabajo para el sistema HPMC/NLS fueron similares a las trabajadas con HPMC.

Para determinar que las películas tenían un efecto sobre la transición de vapor de agua se corrió un control, los datos del control se muestran en la Tabla 36.

**Tabla 36 Pérdida de agua por tiempo para el Control.**

Tiempo (h)	Δ Peso (mg.)	Tiempo (h)	Δ Peso (mg.)	Tiempo (h)	Δ Peso (mg.)	Tiempo (h)	Δ Peso (mg.)
2,5	11,8	168	1328,7	311	2388,8	408	3103,6
20,5	152,3	192	1540,6	336	2557,7	551,5	4166,9
68	564,6	217,5	1746	360	2734,1		
145,5	1183,3	240,5	1919,2	382	2909,6		

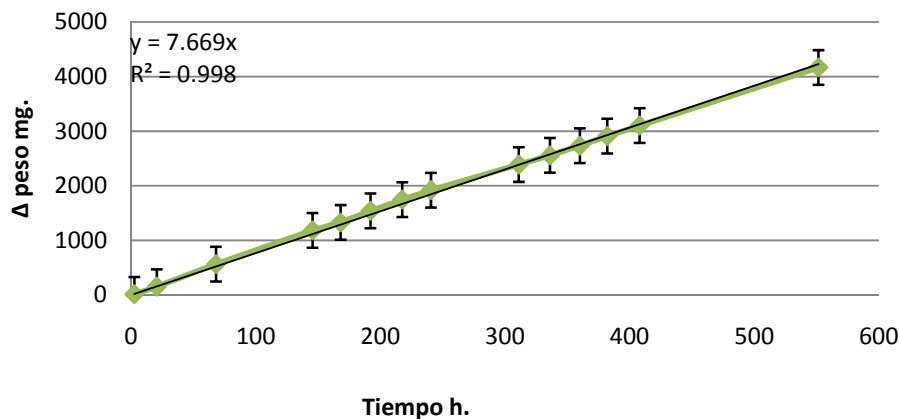


Figura 54 Pérdida de agua por tiempo para el Control.

En la Tabla 37 se resumen la transmisión de vapor de agua para cada sistema, como se puede observar hay una valor mayor para el control debido que no existió ninguna película que actuara como barrera contra la pérdida de agua, indicando que las películas con HPMC y HPMC/NLS alteran la perdida de vapor de agua. Se puede apreciar asimismo que la transmisión de vapor de agua para las películas de HPMC y HPMC/NLS están cercanas entre ellas. Para determinar si existe un diferencia significativa se realizó una prueba estadística de comparación de medias (Tabla 38), con un valor de  $p \leq 0.05$  se encontró diferencia entre la permisión de vapor de agua entre dichas películas, aunque no existe diferencia entre ambas películas formadas con HPMC y HPMC/NLS. (Figura 55).

Tabla 37 Transmisión de vapor de agua en cada sistema.

SISTEMA	Transmisión de Vapor de Agua (mg/hr/mm mbar)
HPMC	$2.1613^{-4}$
HPMC/NLS	$2.3818^{-4}$
CONTROL	$2.5227^{-3}$

Tabla 38 ANOVA Transmisión de vapor de agua en cada sistema.

ANOVA Table for PERMEABILIDAD by SISTEMA

Analysis of Variance					
Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Between groups	0,00000988418	20,00000494209		712,17	0,0000
Within groups	4,16371E-8	6	6,93952E-9		
Total (Corr.)	0,00000992582	8			

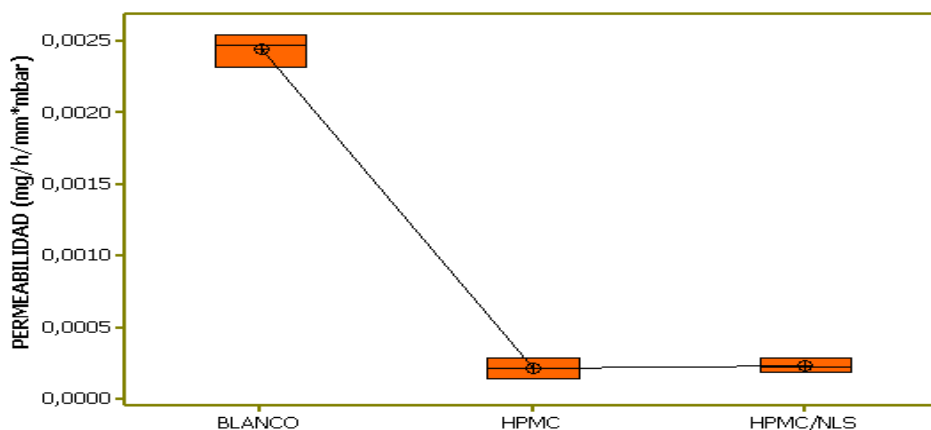


Figura 55 Gráfica de cajas de Transmisión de vapor de agua en cada sistema.

### 6.2.10 ÍNDICE DE LUMINOSIDAD.

Por medio del colorímetro Minolta CR300 pudimos obtener los valores de L, a y b para cada sistema de recubrimiento con sus respectivos incrementos de peso. Puesto que el valor de L está relacionado con la blancura, los resultados para el sistema de HPMC/NLS de muestran en la Tabla 39.

Tabla 39 Valores de L de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

ANTES DE MADURAR (%)	ÍNDICE DE LUMINOSIDAD	DESPUÉS DE MADURAR (%)	ÍNDICE DE LUMINOSIDAD
1	80,25	1	79,39
2,5	71,55	2,5	70,37
5	64,41	5	63,66
10	64,48	10	64,34
PLACEBO	83,37		

El análisis estadístico muestra que existe diferencia significativa de blancura de acuerdo a la cantidad de película aplicada ( $P \leq 0.05$ , Tabla 40). En la Figura 56 se muestra que la blancura disminuye al aumentar la cantidad de película, este comportamiento se atribuye a la presencia de cera que proporciona color amarillo a la película, y por lo tanto disminuye la blancura.

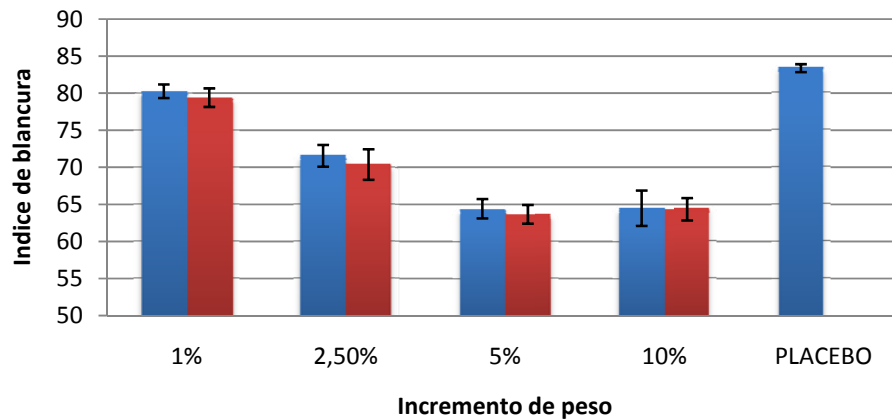


Figura 56 Valores de L ■ Antes de madurar; ■ Después de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Tabla 40 ANOVA Valores de L de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.

Analysis of Variance for IW - Type III Sums of Squares

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
MAIN EFFECTS					
A:MADURACION	5,85225	1	5,85225	10,93	0,0022
B:INCREMENTO DE PE	99,4882	3	33,1627	61,93	0,0000
RESIDUAL	18,7407	35	0,535448		
TOTAL (CORRECTED)	124,081	39			

All F-ratios are based on the residual mean square error.

Los valores de L para los recubrimientos con HPMC se muestran en la Tabla 41, y su gráfica se presenta en la Figura 57, como se puede observar que se obtiene un comportamiento similar al sistema con NLS, pues existe deferencia significativa entre cada incremento de peso ( $P \leq 0.05$ ), Tabla 42, esto indica que la cantidad de polímero afecta la blancura del recubrimiento.

Tabla 41 Valores de L de comprimidos recubiertos con HPMC.

ANTES DE MADURAR (%)	ÍNDICE DE BLANCURA	DESPUÉS DE MADURAR (%)	ÍNDICE DE BLANCURA
1	81,60	1	82,13
2,5	79,72	2,5	79,61
5	79,08	5	79,51
10	76,32	10	78,53
PLACEBO	82,05		

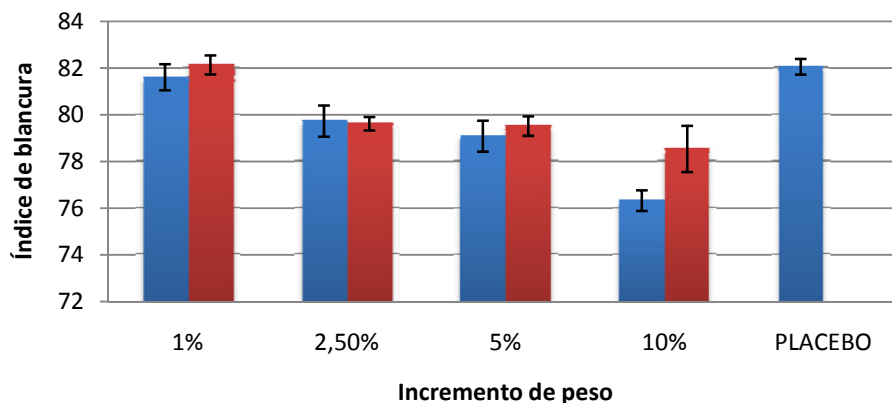


Figura 57 Valores de L ■ Antes de madurar; ■ Después de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC.

Tabla 42 ANOVA Valores de L de comprimidos recubiertos con HPMC.

Analysis of Variance for IW - Type III Sums of Squares

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
MAIN EFFECTS					
A:MADURACION	5,85225	1	5,85225	10,93	0,0022
B:INCREMENTO DE PE	99,4882	3	33,1627	61,93	0,0000
RESIDUAL	18,7407	35	0,535448		
TOTAL (CORRECTED)	124,081	39			

All F-ratios are based on the residual mean square error.

Tabla 43 Valores de L de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.

INCREMENTO DE PESO (%)	ÍNDICE DE BLANCURA HPMC/NLS	ÍNDICE DE BLANCURA HPMC
1	80,25	81,60
2,5	71,55	79,72
5	64,41	79,08
10	64,48	76,32

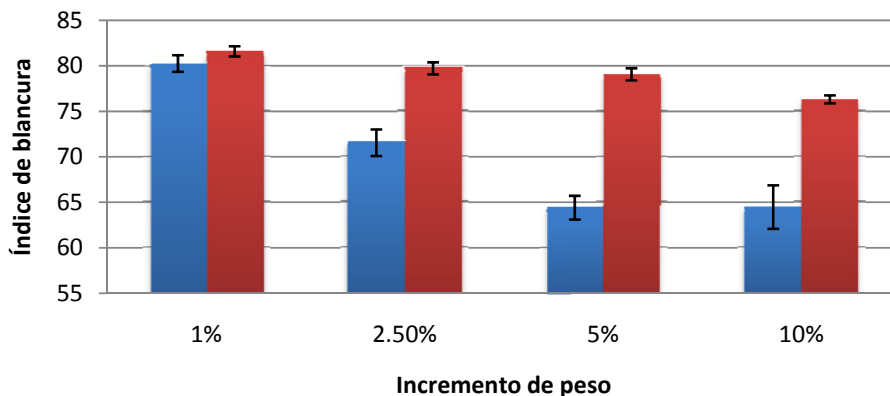


Figura 58 Valores de L de comprimidos recubiertos con ■ HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con ■ HPMC.

**Tabla 44 ANOVA Valores de L de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y HPMC.**

Analysis of Variance for IW - Type III Sums of Squares

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
MAIN EFFECTS					
A:SISTEMA	811,441	1	811,441	96,00	0,0000
B:INCREMENTO DE PE	669,031	3	223,01	26,38	0,0000
RESIDUAL	295,829	35	8,45225		
TOTAL (CORRECTED)	1776,3	39			

All F-ratios are based on the residual mean square error.

En la Figura 59 se muestra el gráfico de cajas para la luminosidad. El índice de luminosidad o blancura disminuye con la presencia de NLS. La cera aporta un color amarillo a las películas, sin embargo, se observa que también el incremento de la cantidad de película y por lo tanto de polímero también aporta disminución de luminosidad a los comprimidos, por tal motivo la luminosidad final estará aportada por la presencia de las NLS así como de HPMC.

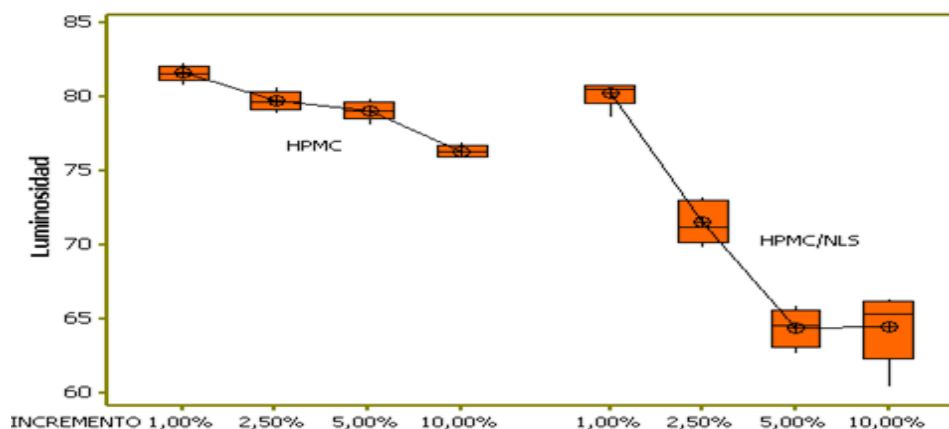


Figura 59 Gráfica de cajas de Valores de L de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.

### 6.2.11 BRILLO

El brillo es el resultado de la reflexión y la refracción de la luz en la superficie de un material. En general, el brillo es función del índice de refracción de la superficie, del grado de absorción de la luz incidente y de otros factores, como las características concretas de la superficie observada. En general, podemos definir el brillo como una relación entre la cantidad de luz que incide en la superficie del material y la cantidad de luz que se refleja. <sup>[www.uam.es]</sup>

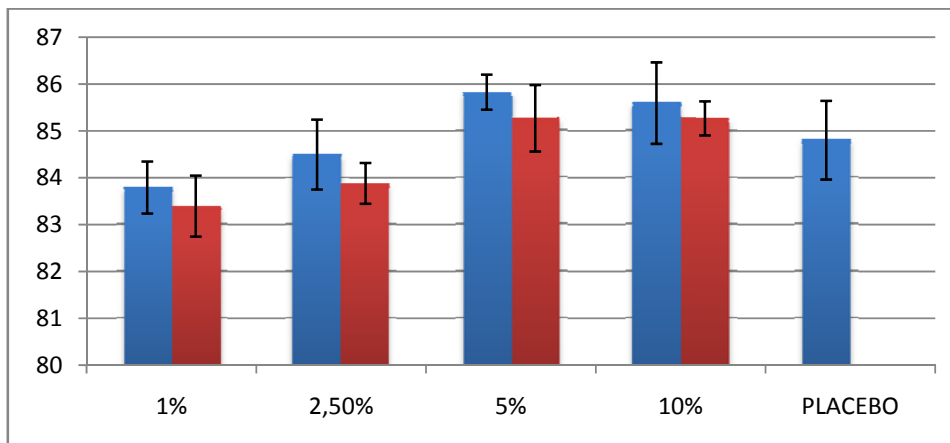
Para la determinación del brillo de las películas se utilizó el sistema CIE, el cual transforma la reflexión o espectro de transmisión del objeto en un espacio de color tridimensional, usando el

poder espectral del iluminante y las concordancias del color de los observadores estándar de CIE 1986. El sistema está basado en el principio de tricromaticidad pero en lugar de usar los colores rojo, verde y azul como en el caso del sistema CIE Lab, utiliza valores positivos imaginarios designados como X, Y y Z. Y es conocido como reflectancia luminosa o transmitancia, por lo cual este valor es indicativo del brillo sobre las películas. [Douglas, 2002]

El brillo aportado por el sistema que contiene NLS se muestra en la Tabla 45. El ANOVA n=10 mostró que la maduración no tiene efecto sobre esta propiedad (Tabla 46), por otro lado, como se observa en la Figura 60 el incremento de brillo incrementa con respecto al brillo del núcleo sin recubrir en un incremento del 5% de película aplicada, es también en este incremento donde se obtiene el mayor brillo.

**Tabla 45 Valores de Brillo de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.**

ANTES DE MADURAR (%)	BRILLO (VALOR Y)	DESPUÉS DE MADURAR (%)	BRILLO (VALOR Y)
1	83,79	1	83,39
2,5	84,49	2,5	83,88
5	85,83	5	85,27
10	85,59	10	85,27
PLACEBO	84,80		



**Figura 60 Valores de Brillo** ■ Antes de madurar; ■ Después de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.



**Tabla 46 ANOVA Valores de Brillo de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS.**

Analysis of Variance for BRILLO - Type III Sums of Squares

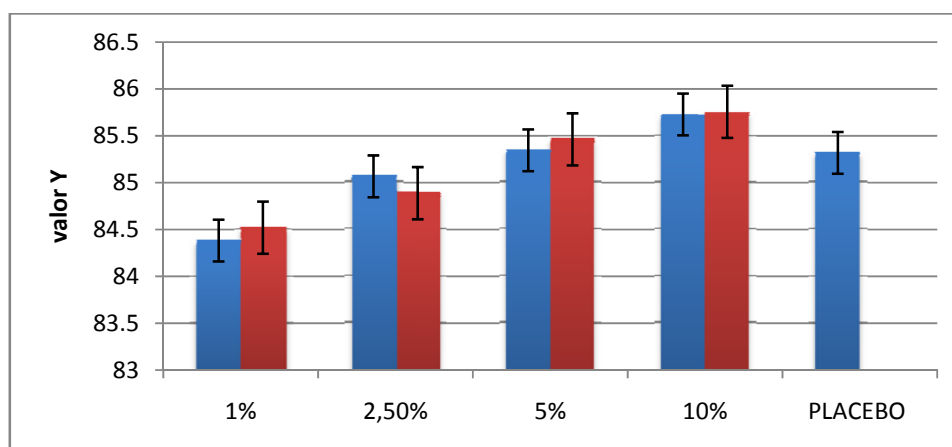
Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
MAIN EFFECTS					
A: INCREMENTO DE PESO	27,4018	3	9,13394	26,28	0,0000
B: MADURACION	2,24676	1	2,24676	6,46	0,0156
RESIDUAL	12,164	35	0,347542		
TOTAL (CORRECTED)	41,8126	39			

All F-ratios are based on the residual mean square error.

El brillo de las películas formadas con HPMC se muestran en la Tabla 47, la maduración no presenta efecto sobre este parámetro (Tabla 48), como lo muestra la Figura 61 el incremento de brillo es directamente proporcional a la cantidad de polímero aplicado sobre la superficie del sustrato. Cabe mencionar que el aporte de brillo para este polímero solo es ligeramente mayor al brillo del núcleo sin recubrir cuando se aumenta el peso un 10% de su peso inicial, indicando que se requieren películas muy gruesas para aportar mejor al brillo de los comprimidos.

**Tabla 47 Valores de Brillo de comprimidos recubiertos con HPMC.**

ANTES DE MADURAR (%)	BRILLO	DESPUÉS DE MADURAR (%)	BRILLO
1	84,38	1	84,52
2,5	85,06	2,5	84,88
5	85,34	5	85,46
10	85,72	10	85,75
PLACEBO	85,31		



**Figura 61 Valores de Brillo** ■ Antes de madurar; ■ Después de madurar de comprimidos recubiertos con HPMC.

**Tabla 48 ANOVA Valores de Brillo de comprimidos recubiertos con HPMC.**

Analysis of Variance for BRILLO - Type III Sums of Squares

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
MAIN EFFECTS					
A:MADURACION	0,0065025	1	0,0065025	0,03	0,8603
B:INCREMENTO DE PE	9,33009	3	3,11003	15,03	0,0000
RESIDUAL	7,24375	35	0,206964		
TOTAL (CORRECTED)	16,5803	39			

All F-ratios are based on the residual mean square error.

Los valores de brillo para los comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y con HPMC se muestran en la Tabla 49.

**Tabla 49 Valores de Brillo de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.**

INCREMENTO DE PESO (%)	BRILLO (VALOR Y) HPMC/NLS	BRILLO (VALOR Y) HPMC
1	83,79	84,38
2,5	84,49	85,06
5	85,83	85,34
10	85,59	85,72

La tabla 50 muestra en ANOVA n=10 para ambos sistemas.

**Tabla 50 ANOVA Valores de Brillo de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.**

Analysis of Variance for BRILLO - Type III Sums of Squares

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
MAIN EFFECTS					
A:INCREMENTO DE PE	16,7179	3	5,57265	16,07	0,0000
B:SISTEMA	0,51529	1	0,51529	1,49	0,2310
RESIDUAL	12,137	35	0,346772		
TOTAL (CORRECTED)	29,3702	39			

En la Figura 62 se muestra la gráfica de cajas para cada sistema en cada incremento de película aplicada. Aparentemente la presencia de NLS no tiene efecto sobre el brillo porque presentan brillos similares entre ellas, pero es importante señalar que la película formada con NLS contiene 2.5% de HPMC, y debido al análisis anterior el incremento de brillo en HPMC depende directamente de la cantidad de polímero que forma la película, por lo tanto el brillo con esta cantidad de polímero sería mucho menor, esto sugiere la formación de películas brillosas con menores cantidades de polímeros y con presencia de material lipofílico como lo son las Nanopartículas Lipídicas Sólidas.

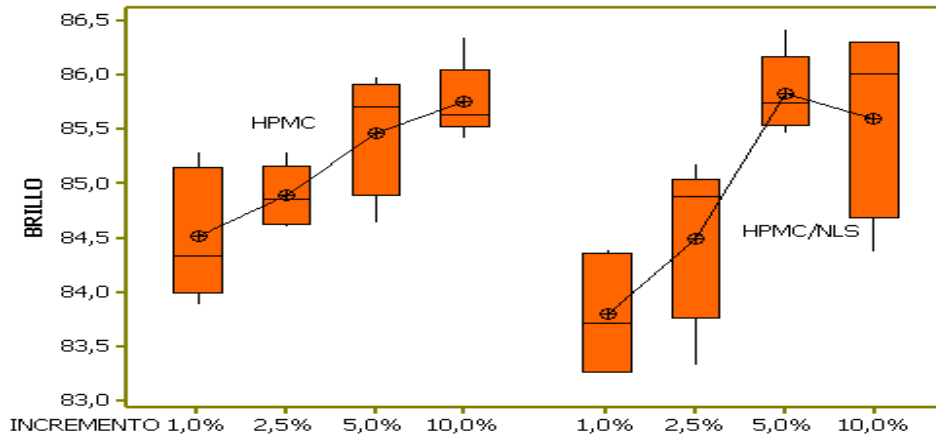


Figura 62 Gráfica de cajas de Valores de Brillo de comprimidos recubiertos con HPMC/NLS y de comprimidos recubiertos con HPMC.

---

## 7. CONCLUSIONES:

- I. Se obtuvieron sistemas submicrónicos con una talla de partícula menor a 350 nm con ceras de uso farmacéutico como lo son la cera de abeja, cera candelilla y esperma de ballena por el método de rotor estator en una formulación que contiene 10% p/v y 2.5% de cera y HPMC, respectivamente. La mejor estabilidad fue obtenida con la formulación conteniendo cera candelilla puesto que no presentó separación de fases y un elevado potencial Z ( $< 30$  mV) en comparación con las demás ceras.
- II. Se obtuvieron tamaños manométricos desde el primer ciclo en todas las formulaciones, sin embargo los tamaños menores se obtuvieron a partir del tercer ciclo, ciclos posteriores muestran una disminución insignificante del tamaño de partícula, la talla menor obtenida por la técnica rotor-estator se encontró en el tamaño de 240 nm.
- III. Fue posible la formación de una película proveniente de un sistema acuoso conteniendo materiales de naturaleza diferente NLS y HPMC, la película formada no mostro ningún defecto de recubrimiento.
- IV. El sistema de recubrimiento acuoso que contiene NLS forma películas más frágiles por los poros presentes en la película, por tal motivo la dureza y friabilidad fueron menores con respecto a los recubrimientos con HPMC, aunque no salieron de las especificaciones establecidas, la presencia de NLS retardan el tiempo de desintegración de los comprimidos aunque no es un incremento significativo.
- V. Las NLS aportan el brillo del producto final conteniendo concentraciones bajas de polímero comparativamente con el recubrimiento de HPMC; por otra parte las porosidades presentes no alteran las propiedades de permeabilidad de la película en las condiciones en las cuales se trabajaron.

- 
- VI. Se evaluó la factibilidad de combinar la tecnología de recubrimiento convencional con la nanotecnología para la formación de películas polifuncionales abriendo un campo de investigación de amplias posibilidades en el campo farmacéutico.

---

## 8. ANEXO CARACTERÍSTICAS DE LOS EXCIPIENTES.

### 8.1 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA (HPMC).

La HPMC es manufacturada disolviendo celulosa de pulpa de madera en una solución de hidróxido de sodio para una posterior reacción con cloruro de metilo y óxido de propileno. El HPMC ha sido usado por muchos años como aditivo en los alimentos donde frecuentemente es usado como espesante o como emulsificante. Los recubrimientos con HPMC han llegado ser muy utilizados, pues toman el lugar del recubrimiento convencional con azúcar debido que proporciona mejor apariencia al producto y enmascara los sabores desagradables de los fármacos, sin embargo la principal razón por la cual se utiliza tan ampliamente es porque es un polímero soluble en algunos solventes orgánicos e incluso en agua sobre el rango entero de pH biológico, así la película se disolverá por completo en el jugo gástrico permitiendo la liberación de los ingredientes activos.

El HPMC se clasifica de acuerdo al contenido de sustituyentes y a su viscosidad, la Farmacopea de los Estados Unidos describe la clasificación en cuatro grados de sustitución, los dos primeros dígitos describe el porcentaje medio de grupos metoxi y los dos últimos dígitos describe el porcentaje medio de grupos hidroxipropil.

Tabla 51 Tipos de sustitución de HPMC.

Tipo de sustitución	Metoxi (%)		Hidroxipropil (%)	
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
1828	16.5	20.0	23.0	32.0
2208	19.0	24.0	4.0	12.0
2906	27.0	30.0	4.0	7.5
2910	28.0	30.0	7.0	12.0

La estructura química de Hidroxipropilmetilcelulosa se muestra en la Figura 20.

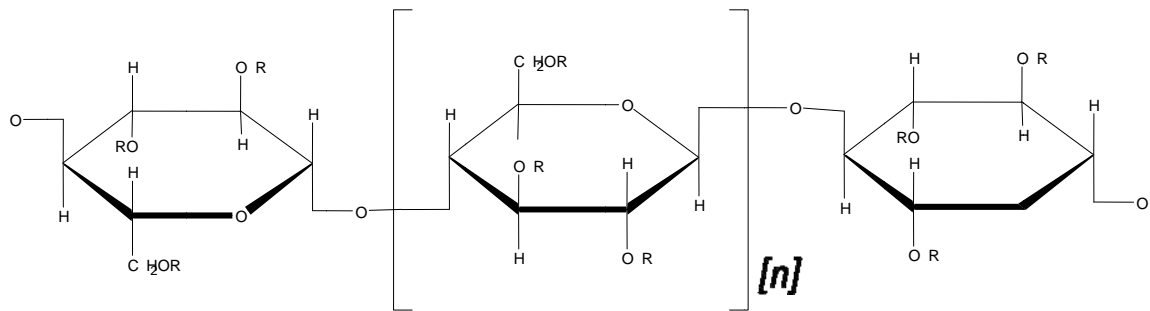


Figura 63 Estructura química de Hidroxipropilmetilcelulosa.

Comercialmente HPMC se encuentra disponible como Pharmacoat® 603, 645W y 615 (Shinetsu Chemical Co. Ltd) y Methocel® (Dow Chemical Company). En la Tabla 6 y 7 se resumen las características de los diferentes grados disponibles de Pharmacoat® y Methocel® respectivamente.

Tabla 52 Características de Pharmacoat® [[www.dow.com](http://www.dow.com)]

	GRADO	TIPO DE SUSTITUCIÓN	VISCOSIDAD (cps)
PHARMACOAT	603	2910	3.0
	645		4.5
	606		6.0
	615		15.0
	904	2208	4.0

Tabla 53 Características de Pharmacoat® [[www.metolose.jp](http://www.metolose.jp)]

	GRADO	TIPO DE SUSTITUCIÓN	VISCOSIDAD (cps)
METHOCEL	E3 Premium LV	2910	3
	E5 Premium LV		5
	E6 Premium LV		6
	E15 Premium LV		15
	E50 Premium LV		50
	E4M Premium		4
	E10M Premium	10	
	K3 Premium LV	2208	3
	K100 Premium		100
	K4M Premium		4,000
	K15M Premium		15,000
	K100M Premium		100,000

---

Otro parámetro importante en el HPMC es el peso molecular, el cual está directamente relacionado con la viscosidad de HPMC en solución, por tal motivo la medición de la viscosidad es usada como método de control de calidad para determinar el peso molecular, la relación es que entre mayor sea la viscosidad mayor es el peso molecular. Los grados de viscosidad bajos entre 3 y 15 cps son comúnmente usados para el recubrimiento de película de formas farmacéuticas sólidas, la viscosidad requerida de una solución acuosa para recubrimiento de película es comúnmente menor de 100 cps, la máxima concentración de grados de HPMC de 3, 6 y 15 cps son por lo tanto 14, 7.5 y 4.5% respectivamente, aunque hay otros factores que deben ser tomados en cuenta en la aplicación práctica. <sup>[McGinity et al, 1996]</sup>

## 8.2 CERA CANDELILLA.

La cera de Candelilla se obtiene de la planta silvestre *Euphorbia Cerifera*, la cual pertenece a la familia de las Euforbiáceas. La planta crece normalmente en zonas de clima semi-desértico y presenta un aspecto similar al de los cactus, de quienes se diferencian con claridad por el látex lechoso que contiene la planta de Candelilla.

La planta de Candelilla se desarrolla casi exclusivamente en una región semi-desértica de Norteamérica, conocida como “El Desierto de Chihuahua”. La mayor extensión de este desierto se localiza en territorio mexicano y comprende regiones de los estados de Coahuila, Zacatecas, San Luis Potosí, Durango y Chihuahua, extendiendo sus fronteras hacia los Estados Unidos con los límites de Texas, Nuevo México y Arizona.

La cera de Candelilla es una sustancia 100% natural, dura, quebradiza y fácil de pulverizar. Su color puede variar desde café claro hasta amarillo, dependiendo del grado de refinación y blanqueo. Su superficie puede alcanzar altos niveles de brillo, siendo ésta una de las propiedades más apreciadas en la cera de Candelilla para diversas aplicaciones de especialidad. Disuelve bien los colorantes básicos. Es insoluble en agua, pero altamente soluble en acetona, cloroformo, benceno y otros solventes orgánicos.



---

La cera de Candelilla es reconocida por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en Inglés), como una sustancia natural segura- GRAS, (Generally Recognized As Safe) para su aplicación en la industria alimenticia y farmacéutica, por lo cual es ampliamente utilizada en diversos sectores del ramo.

La cera candelilla presenta una gran diversidad de aplicaciones, siendo actualmente utilizada en más de 20 industrias distintas en todo el mundo, principalmente en la Unión Europea, los Estados Unidos y Japón. Sus propiedades distintivas le confieren la categoría de material esencial para la fabricación de cosméticos, tintas, adhesivos, recubrimientos, emulsiones, pulimentos y productos farmacéuticos.

En la industria de los cosméticos, dadas sus propiedades protectoras, es indispensable para una gama importante de formulaciones utilizadas en la fabricación de lápices labiales, cremas corporales y preparaciones para el cabello.

Para extraer la cera de candelilla las plantas se colocan en calderas de hierro con una mezcla de agua y ácido sulfúrico. El lote de Candelilla inmersa en agua acida se calienta a fuego directo hasta que se alcance el punto de ebullición, momento en que la cera se separa de la planta y se fusiona con el líquido. El ácido sulfúrico impide la formación de una emulsión entre la cera y el agua, lo que podría ocurrir debido a la turbulencia creada por el proceso de ebullición. Usando esta técnica, la cera de la candelilla flota a la superficie en forma de espuma.

La cera caliente se retira de la paila y se recoge en tanques de acero, baldes, agujeros cónicos en el suelo o en los moldes de arcilla colocada en el suelo. En cualquiera de estos buques, la espuma caliente (cera) se separa por decantación del líquido de color marrón que se precipita al fondo del recipiente y posteriormente son reciclados para un cubo de eliminación.

En la parte superior de la vasija, justo encima de la fase acuosa, una capa fina de crema de color amarillo se forma. Esta es la cera de candelilla, conocido también como "cerote". En la

parte superior del buque, una tercera capa se forma, que consiste en una pasta compuesta de cenizas, burbujas o impurezas sólidas. Las plantas, escaldados por el proceso de cocción, se utilizan como combustible para las calderas.

La cera de candelilla, se deja enfriar y se solidifica a temperatura ambiente. La cera sólida es martillada y rota en pedazos, luego se funde para eliminar las impurezas tales como suciedad y materias orgánicas, que están separadas de la cera por la sedimentación. La cera, que luego se decanta (libre de impurezas) es conocida como "La cera de candelilla en bruto", se deja enfriar y solidificar de nuevo. Con el fin de perfeccionar la cera de nuevo debe ser roto, derretida y filtrada a través, carbón activado o algún otro sistema de filtración. El refinado también puede incluir una etapa de blanqueo, que utiliza el peróxido de hidrógeno, o una etapa de refinado de otros para aplicaciones especiales. <sup>[www.candelilla.org]</sup>

La Cera de la Candelilla es compatible con la mayoría de ceras animales, vegetales y minerales, así como con una gran variedad de resinas naturales y sintéticas. En la tabla 8 se resume la composición química de la cera candelilla. <sup>[www.multiceras.com; www.spwax.com]</sup>

**Tabla 54 Composición química de la cera candelilla.**

COMPONENTE	% PESO
Hidrocarburos	50-57
Esteres	28-29
Alcoholes, esteroides y resinas.	12-14
Ácidos libres.	7-9
Humedad.	0,5-1,0
Residuos inorgánicos	0,7
ANALISIS	ESPECIFICACIONES
Color	Amarillo
Punto de fusión (°C)	69-73
Numero de acidez (mg KOH/g)	12-22
Numero de éster (mg KOH/g)	1-43
Saponificación (mg KOH/g)	70-90

---

### 8.3 PLURONIC F127 (POLOXAMERO 407).

Pluronic F-127 (poli[óxido de etileno]-poli[óxido de propileno]-[óxido de etileno]) pertenece a una familia de copolímeros también conocidos como poloxameros, la estructura de estos copolímeros consiste en cadenas de óxido de etileno (OE) y óxido de propileno (OP) ordenados en una estructura base A-B-A, es decir,  $OE_x-OP_x-OE_x$ . El óxido de etileno es soluble en agua mientras que el óxido de propileno es escasamente soluble en agua. Este arreglo permite que posean propiedades de un polímero anfifílico, en el cual el número de moléculas de óxido de etileno y de óxido de propileno pueden ser modificados. La estructura del Pluronic F-127 se presenta a continuación. <sup>[www.dow.com]</sup>

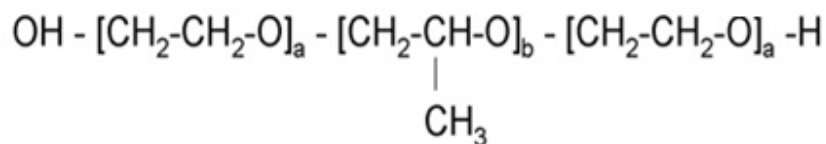


Figura 64 Estructura química de Pluronic F-127. a=cadenas de poli(óxido de etileno) b=cadenas de poli(óxido de propileno).

El Pluronic F127 tiene un peso molecular de 12600, un promedio de 200.45 unidades de óxido de etileno en la molécula, un promedio de 65.17 unidades de óxido de propileno y un valor de HLB de 22 (de manera que disminuye el peso molecular en los poloxameros incrementa la hidrofobicidad, por lo tanto el valor de HLB disminuye).

En una solución acuosa tienden a ensamblarse en micelas esféricas teniendo un centro hidrofóbico de poli-óxido de propileno, protegido por una corona hidrofílica de poli-óxido de etileno. La habilidad de formar micelas hace útiles a los poloxameros en una variedad de aplicaciones, las micelas de poloxamero son usadas por ejemplo como vehículos de sistemas de liberación de fármacos, con el fármaco solubilizado en el centro hidrofóbico de poli-óxido de propileno, recientes estudios han demostrado que el uso de poloxameros para la formación de micelas reduce la toxicidad, protege a estos vehículos contra la degradación y prolonga su resistencia al tiempo. <sup>[Kinam et al, 2000]</sup>

---

---

El Pluronic es sintetizado por adiciones secuenciales de oxido de etileno y oxido de propileno en presencia de un catalizador alcalino como el sodio o hidróxido de potasio. La reacción es iniciada por la polimerización de oxido de propileno seguido por el crecimiento en las cadenas terminales por la adición de oxido de etileno. <sup>[Know, 2005]</sup>

---

## 10. REFERENCIAS.

Aiache, J.M., Beyssac, E., Renoux, R. Design and evaluation of matrix dosage forms. Biopharmaceutics Department. Faculty of Pharmacy. 1988.

ASTM E96 / E96M - 05 Standard Test Methods for Water Vapor Transmission of Materials.

Avila. A., Sanchez A., Todio M., Calvo P., Alonso M. J., Desing of biodegrdable particles for protien delivery. J. control. Release. 78 (2002) pp 15-24.

Bauer K.H., Lehmann K., Osterwald H.P., Rothgang G. Coated Pharmaceutical Dosage Forms: Funadamentals, Manufacturing Techniques, and Biopharmaceutical Aspects. Pharmaceutical Development and technology. 13 (2008) pp 413-423.

Burgos, M. O. Curso de caracterización de Nanopartículas en suspensión. Discurso de ejemplos prácticos de medida de tamaños.

Charcosset, C., Assma, E., Hatem, F. Preparation of solid lipid nanoparticles using a membrane contactor. Journal of Controlled Release 108 (2005) 112– 120.

Cole G., Hogan, J., Aulton M. Pharmaceutical Coating Technology. Taylor & Francis, Padstow, U.K., 1995. pp 247-249.

Diepod, R., Kreuter, J., Guggenbuhl, P., Robinson J.R. Distribution of poly-hexyl-2cyano-[3-14C]acrylate nanoparticles in healthy and chronically inflamed rabbit eyes, int. pharm 54 (1989) pp 149-153.

DongZhi, H. The production and characteristics of solid lipid nanoparticles (SLNs) Elsevier. Journal of Biomaterials 24 (2003) pp. 1781–1785.

---

Douglas, B. M. Colour in food Edited by improving quality. CRC. USA. 2002.

Freitas, C., Müller, R. H. Spray-drying of solid lipid nanoparticles (SLNTM). European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 46 (1998) 145–151.

Gogotsi, Y. Nanomaterials handbook. CRC, Taylor and Francis. USA 2005 pp 649-650.

Hernández, E., Cruz, R. R., Robledo, F. S., Santoyo, L. Caracterización del alcohol polivinílico usado en recubrimientos de base acuosa. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. 2007 pp 15-25.

Jiménez C. P. E., López P. M. R. Tesis de licenciatura. Evaluación del potencial uso de nanopartículas lipídicas sólidas en el recubrimiento de película acuosa. UNAM. Fes-Cuautitlán (2009).

Jores, K., Mehrert, W., Bunjes, H., Drechsler, M., Mäder K. From solid lipid nanoparticles (SLN) to nanospoons. Vision and reality of colloidal lipid dispersion. Controlled release Society 30<sup>th</sup>. 2003.

Kinam, P., Randal, J. M. Controlled Drug Delivery “Designing technology for the future”. American chemical society. ACS symposium volumen 752. USA 2000.

Know, S. G. Polymeric drug delivery systems. Taylor and Francis. 2005 Vol 148. pp 345-350.

Lachman, L., Liebermann, A. The theory and practice of industrial pharmacy. 2 edición USA 1986. p 568-601.

Leyva, G. G. Maestría en Ciencias químicas. Métodos de preparación de nanopartículas lipídicas sólidas. FES-Cuautitlan 2007.

---

Lieberman, H., Lachman, L. Pharmaceutical Dosage Forms, 2nd edition, volumen 3, Merceledeker. 1990. pp 636-348.

Manresa, A. G., Ileana, V. El color en la industria de los Alimentos. Editorial universitaria. 2007. pp 18-39.

Manual IKA ULTRA-TURRAX® T 50 Basic 2005 pp 1, 20.

McGinity, J. W., Felton, L.A. Aqueous Polymeric Coating for Pharmaceutical Dosage Forms. 2<sup>da</sup> edicion. Marcel. Dekker, New York, USA. 1996.

Mehnert, W., Mäder, K. Solid lipid nanoparticles Production, characterization and applications. Advanced Drug Delivery Reviews 47 (2001) 165–196.

Montomery, D. Probabilidad y estadística para ingenieros. 4a edición. USA. 2005 pp 402-404.

Müller, R.H., Mäder, K., Gohla, S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - a review of the state of the art. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 50 (2000) 161-177.

Müller, R.H., Jacobs, C., Kayser O. Nanosuspension as particulate drugs formulations in therapy. Rationale for development and what we can expect for the future. Adv. Drug. Del. 47 (2001) pp 3-19.

Palma, S., Allemandi, D. Administracion de farmacos a travez de Nanopartículas Lipídicas solidas (NLS) y lipidos nanoestructurados (LNE) NUESTRA Farmacia No 52 (2007), pp 40-48.

---

Palma, S., Allemandi, D. Administración de fármacos a través de nanopartículas lipídicas sólidas (NPS) y lípidos nanoestructurados (LNE). Farmacotecnia 2007 pp 40-47.

Porter, S. C., Gennaro, A.R. The Coating of Pharmaceutical Dosage Forms: in Remington: The Science and Practice Pharmacy, 19th edición. 1995 pp1650-1659.

Ram, B. G., Uday, B. K. Nanoparticles technology for drug delivery. Ed. Taylor and Francis USA 2006. pp 216-230.

Singiser, R.E. Japanese Patent 37-12294 (1962).

Swarbrick, J., Bylon, C. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 2da edicion. USA 2002 Taylor and Francis. Nanomaterials Handbook. Edited by Yury Gogotsi. USA 2006.

Urbán, M. Z., Castro, R. R., Chávez, M.A., Melgoza, C. L. M., Piñón, S. E., Ganem, Q. A., Quintanar, G D. Determination of poloxamer 188 and poloxamer 407 using high-performance thin-layer chromatography in pharmaceutical formulations. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 46 (2008) 799–803.

Villafuerte, L. R., Garzón, M. L., Vásquez, M. L. Nanopartículas Lipídicas Sólidas. Revisión Bibliográfica. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 2008 Num.001 Vol.39.

Wilbraham, A., Matta, M. Introducción a la química orgánica y biológica. Addison-Wesley iberoamericana. 1989 pp 154-159.

Yang, Q.W., Flament, M.P., Siepmann, F., Busignies, V., Leclerc, B., Herry. C., Tchoreloff, Siepmann, P. J. Curing of aqueous polymeric film coatings: Importance of the coating level and type of plasticizer. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. Article in press. 2009

Zetasizer Nano User Manual MAN0317 Issue 3.1 July 2007. pp 1-13.



---

CONSULTAS ELECTRÓNICAS:

<http://www.metolose.jp/e/pharmaceutical/tc-5.shtml> (2009)

<http://www.dow.com/dowexcipients/products/methocel.htm> (2009)

<http://www.sherwinwilliams.com/images/snippets/viewlanger/professional/blistering>  
(2010).

<http://www.pharmainfo.net/reviews/various-polymer-use-pharmaceutical-application-and-polymer-coating&usg>. (2010).

[http://www.uam.es/personal\\_pdi/ciencias/casado/GEORED/Mineralogia/brillo.htm](http://www.uam.es/personal_pdi/ciencias/casado/GEORED/Mineralogia/brillo.htm).  
(2010).

<http://www.multiceras.com/mx/pro-candelilla.htm> (2010)

[http://www.spwax.com/spanish/span\\_spcandel.htm](http://www.spwax.com/spanish/span_spcandel.htm) (2010)

<http://candelilla.org/fabricacion.htm> (2010)