



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**PRINCIPIOS Y AVANCES DEL RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA
APLICADO A TABLETAS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

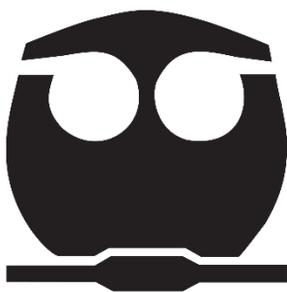
PRESENTA

Mariela del Socorro Hernández Cervantes

DIRECTOR DE TMA

M. en C. Enrique Amador González

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: PROFESOR: ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ
VOCAL: PROFESOR: VERÓNICA ZAMORA SALAZAR
SECRETARIO: PROFESOR: ANDREA SAORI MAJLUF TREJO
1er. SUPLENTE: PROFESOR: María del Rosario López García
2° SUPLENTE: PROFESOR: Gerardo Leyva Gómez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

ASESOR DEL TEMA:

Enrique Amador González

SUTENTANTE (S):

Mariela del Socorro Hernández Cervantes

ÍNDICE GENERAL

GLOSARIO	8
INTRODUCCIÓN.....	9
1. RECUBRIMIENTO CON AZÚCAR	11
1.1. Ventajas del recubrimiento con azúcar	12
1.2. Desventajas del recubrimiento con azúcar	12
1.3. Proceso del recubrimiento con azúcar	13
1.3.1. Sellado del núcleo	13
1.3.2. Engrosamiento/sub-recubrimiento	14
1.3.3. Suavizado (alisado)	15
1.3.4. Coloración.....	15
1.3.5. Pulido	16
1.4. Excipientes de recubrimiento.....	16
Referencias	18
2. RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA.....	19
2.1. Razones para recubrir tabletas	21
2.2. Impacto de la apariencia y el color de las tabletas	23
2.3. Clasificación de los recubrimientos respecto a su función	27
2.4. Clasificación de los recubrimientos de acuerdo a su formulación.....	29
Referencias	33
3. FORMULACIÓN DEL RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA	34
3.1. Polímeros.....	35
3.1.1. Solubilidad.....	36
3.1.2. Viscosidad.....	36
3.1.3. Permeabilidad.....	37
3.1.4. Propiedades mecánicas.....	37
3.1.5. Polímeros para recubrimientos de liberación inmediata.....	38
3.1.6. Polímeros de recubrimiento liberación modificada.....	41
3.2. Plastificantes.....	43
3.3. Colorantes	46
3.4. Solventes	50
3.5. Otros aditivos	52

3.5.1. Antiadherentes.....	53
3.5.2. Surfactantes.....	53
3.5.3. Antimicrobianos	53
3.6. Ejemplo de fórmula de recubrimiento.....	53
3.7. Tendencias actuales en recubrimiento.....	54
Referencias	59
4. EQUIPO PARA RECUBRIMIENTO DE TABLETAS	60
4.1. Bombos no perforados/Bombos convencionales	61
4.2. Bombos perforados.....	66
4.3. Equipos de recubrimiento por lotes	67
4.4. Unidad de proceso de aire.....	72
4.5. Sistema de pulverización/atomización	74
4.5.1. Pistolas de pulverización neumáticas	75
4.5.2. Pistolas de pulverización ultrasónica	77
4.6. Brazos de soporte para pistolas de pulverización.....	80
4.7. Bomba de suministro de la dispersión de recubrimiento	82
4.8. Controles del sistema de recubrimiento	84
4.9. Equipos de recubrimiento continuo	86
4.9.1 Diseño de los sistemas de recubrimiento continuo	88
4.9.2 Thomas Engineering	90
4.9.3 O'Hara Technologies.....	91
4.9.4 Driam Driaconti.....	93
4.9.5 Ventajas del recubrimiento continuo	96
4.10. Futuros desarrollos de los equipos de recubrimiento	97
Referencias	98
5. PROCESO DE RECUBRIMIENTO.....	99
5.1. Requisitos fundamentales del proceso de recubrimiento	99
5.2. Descripción del proceso de recubrimiento de película	100
5.3. Factores del proceso de recubrimiento	103
5.3.1 Factores de formulación del recubrimiento	105
5.3.2 Factores del sustrato / núcleo	106
5.3.3 Factores de la paila de recubrimiento	107
5.3.4 Factores termodinámicos.....	109
5.3.5 Factores del sistema de pulverización.....	113
Referencias	118

6. DEFECTOS DE LAS TABLETAS RECUBIERTAS Y SUS SOLUCIONES	119
6.1. Pegado/Descarapelado	120
6.2. Pegado de las tabletas entre sí (gemelos).....	121
6.3. Piel de naranja	122
6.4. “Punteo” del logotipo.....	123
6.5. Agrietamiento	124
6.6. Variación de color.	125
6.7. Desgaste / Erosión de la tableta.....	126
6.8. Erosión del núcleo	127
6.9. Pelado	128
6.10. Puntos negros.....	129
6.11. Ruptura de las tabletas	130
6.12. Moteado	131
6.13. Manchas blancas	132
Referencias	133
CONCLUSIONES.....	134

ÍNDICE DE FIGURAS

1.0	Tabletas recubiertas con azúcar	11
1.1	Tabletas grajeadas	12
1.2	Etapas del proceso de recubrimiento con azúcar.....	13
1.3	Formas de las tabletas para recubrir inadecuadas vs adecuadas	14
2.0	Formas farmacéuticas que generalmente se recubren con película.....	19
2.1	Tabletas con recubrimiento de película	20
2.2	Razones del recubrimiento de película en tabletas	21
2.3	Tabletas con recubrimiento estético	22
2.4	Tabletas recubiertas para mejorar apariencia	23
2.5	Distintas tabletas recubiertas y no recubiertas.....	24
2.6	Ejemplos de tabletas recubiertas con diferentes colores.....	25
2.7	“La píldora azul”.....	26
2.8	Tabletas de Levitra	27
2.9	Esquema de la clasificación de los recubrimientos de película de acuerdo a su función.....	27
2.10	Ejemplos de recubrimientos liberados en diferentes puntos del sistema gástrico.....	29
2.11	Formación del recubrimiento a partir de dispersiones poliméricas acuosas.....	31
2.12	Esquema de la deposición o pintado de la tableta en el proceso de film coating	32
3.0	Excipientes que generalmente contienen las formulaciones de recubrimiento de película	34
3.1	Estructura de la hidroxipropilmetilcelulosa	38
3.2	Estructura de la metilcelulosa	39
3.3	Estructura de la hidroxipropilcelulosa	39
3.4	Estructura del alcohol polivinílico	40
3.5	Estructura de la etilcelulosa	41
3.6	Estructura de copolímeros metacrílicos acídicos	42
3.7	Gráfica de los efectos de los plastificantes + HPMC vs la temperatura de transición vítrea ...	43
3.8	Ejemplo visual de diferentes lacas	47
3.9	Apariencia de la laca FD&C Azul no. 1	49
3.10	Preparación de dispersión de recubrimiento de un solo paso.....	54
3.11	Gráfica de los tipos de recubrimiento que utilizan diferentes industrias en Brasil.	55
3.12	Tabletas recubiertas con película	58
4.0	Categorías de los equipos utilizados para recubrir tabletas con película.....	60
4.1	Bombo convencional de recubrimiento de tabletas.....	61
4.2	Bombo de recubrimiento con sistema de entrada y escape	62
4.3	Paletas de inmersión	63

4.4 Pailas no perforadas usadas actualmente.....	64
4.5 Flujo de proceso de un bombo convencional actual.....	65
4.6 Bombo perforado	66
4.7 Clasificación de las pailas de recubrimiento	67
4.8 Ejemplos de equipos de recubrimiento por lotes, Accela Cota y Premier Coater	67
4.9 Ejemplos de equipos de recubrimiento por lotes, Hi-Coater y Driacoter.....	68
4.10 Ejemplos de equipos de recubrimiento por lotes, BCF Coater, IDAC.....	68
4.11 Ejemplos de equipos de recubrimiento por lotes, Fast Coat, HDC 50/600.....	69
4.12 Ejemplos de equipos de recubrimiento por lotes, GCC y Technicota 400.....	69
4.13 Diagrama del proceso del equipo de recubrimiento por lotes.....	70
4.14 Deflectores/ Baffles dentro de un bombo perforado.....	71
4.15 Diagrama del proceso de aire en la unidad de proceso.....	72
4.16 Ejemplo de un sistema de manejo de aire	73
4.17 Sistema de proceso de aire, Thomas Air.....	74
4.18 Ejemplo de pistola neumática.....	75
4.19 Sistema de funcionamiento de la pistola neumática.....	76
4.20 Partes de una pistola neumática para atomización.....	76
4.21 Pistolas de pulverización ultrasónica.....	77
4.22 Equipo de pulverización ultrasónica.....	78
4.23 Pulverización ultrasónica.....	78
4.24 Diferencia entre las gotas de atomización de la pistola ultrasónica vs la pistola neumática	79
4.25 Brazos de conexión/soporte de las pistolas de pulverización.....	80
4.26 Ensamblaje de un brazo de conexión de pistolas de pulverización.....	81
4.27 Ejemplo de brazo de conexión/soporte de las pistolas de pulverización.....	81
4.28 Ejemplo bomba con cabezal múltiple.....	82
4.29 Ejemplo de bomba con cabezal múltiple.....	83
4.30 Proceso del paso de la solución a través de la manguera con la bomba de suministro	83
4.31 Controles del sistema de los equipos de recubrimiento.....	84
4.32 Bombo de recubrimiento continuo de Ohara Technology.....	86
4.33 Equipo de recubrimiento continuo U- Fast Coat, Ohara Technology.....	87
4.34 Equipo de recubrimiento continuo.....	88
4.35 Proceso de los equipos de recubrimiento continuo.....	88
4.36 Equipo de recubrimiento continuo Thomas Flex.....	90
4.37 Brazo de pistolas del equipo de recubrimiento continuo Thomas Flex.....	91
4.38 Equipo de recubrimiento continuo O'Hara Technologies.....	92

4.39	Equipo de recubrimiento continuo O'Hara Technologies.....	93
4.40	Equipo de recubrimiento continuo Driam Driaconti-T.....	93
4.41	Proceso del equipo de recubrimiento continuo Driam Driaconti-T.....	94
4.42	Principio funcional del equipo de recubrimiento continuo DRIACONTI-T.....	95
5.0	Esquema del proceso de la formación de la película.....	100
5.1	Proceso del recubrimiento de película.....	101
5.2	Fases del proceso de recubrimiento e imagen de Microscopio Electrónico de Barrido (MEB) de la capa no homogénea de la tableta recubierta.....	103
5.3	Diagrama de los factores que afectan el proceso de recubrimiento.....	104
5.4	Visualización del espesor del recubrimiento en diferentes tabletas.....	107
5.5	Baffles de la paila de recubrimiento.....	108
5.6	Baffles de la paila de recubrimiento con tabletas.....	109
5.7	Simulación de la velocidad de la paila.....	112
5.8	Distribución de las gotas de pulverización en una tableta.....	113
5.9	Patrón de pulverización elíptico conforme el acomodo de la pistola.....	114
5.10	Pistolas de pulverización en una paila de recubrimiento.....	115
6.0	Pegado/descarapelado de las tabletas.....	120
6.1	Tabletas pegadas (gemelos).....	121
6.2	Tabletas con piel de naranja.....	122
6.3	Tabletas con "puenteo" del logotipo.....	123
6.4	Tabletas con agrietamiento.....	124
6.5	Tabletas con variación de color.....	125
6.6	Tabletas con desgaste/erosión.....	126
6.7	Tableta con erosión.....	127
6.8	Pelado de tabletas.....	128
6.9	Tabletas con puntos negros.....	129
6.10	Ruptura de las tabletas.....	130
6.11	Tabletas con moteado.....	131
6.12	Tableta con manchas blancas.....	132

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los plastificantes.....	45
Tabla 2. Propiedades de los plastificantes y sus propiedades.	46
Tabla 3. Clases de colorantes y sus ejemplos.	48
Tabla 4. Nombres comunes para los aditivos de color certificados según la FDA.....	50
Tabla 5. Ejemplos de solventes comunes usados en las formulaciones de recubrimiento con película.....	51
Tabla 6. Ejemplos de sistemas de recubrimiento ya preparados.....	57
Tabla 7. Comparación de la capacidad de los tamaños de lote para las diferentes pailas de recubrimiento de diferentes marcas.	70
Tabla 8. Causas y soluciones del pegado/descarapelado de las tabletas.....	120
Tabla 9. Causas y soluciones de pegado de las tabletas (gemelos).....	121
Tabla 10. Causas y soluciones de tabletas con piel de naranja.....	122
Tabla 11. Causas y soluciones del “puenteo” del logotipo.....	123
Tabla 12. Causas y soluciones del agrietamiento.....	124
Tabla 13. Causas y soluciones de la variación del color de las tabletas.....	125
Tabla 14. Causas y soluciones del desgaste/erosión de las tabletas.....	126
Tabla 15. Causas y soluciones de la erosión del núcleo.....	127
Tabla 16. Causas y soluciones del pelado de tabletas.....	128
Tabla 17. Causas y soluciones de puntos negros en tabletas.....	129
Tabla 18. Causas y soluciones de la ruptura de tabletas.....	130
Tabla 19. Causas y soluciones del moteado de tabletas.....	131
Tabla 20. Causas y soluciones de manchas blancas en tabletas.....	132

GLOSARIO

Asperjar: Rociar (ll esparcir en gotas menudas).

Atomizar: 1.Dividir algo en partes sumamente pequeñas.
2.Pulverizar (ll esparcir un líquido).

Bombo: Caja cilíndrica o esférica y giratoria que sirve para contener bolas numeradas, papeletas escritas u otros objetos.

Cubrir: 1.Ocultar y tapar algo con otra cosa.
2.Rellenar una cavidad, nivelándola.
3.Depositar o extender algo sobre la superficie de otra cosa.

Espray: 1. aerosol (ll envase).
2. aerosol (ll líquido).

Humectación: Acción y efecto de humedecer.

Lecho: Porción de algunas cosas que están o se ponen extendidas horizontalmente sobre otras.

Paila : Vasija grande de metal, redonda y poco profunda.

Pulverizar: Esparcir un líquido en partículas muy tenues

Recubrir: 1. Volver a cubrir.
2. Cubrir algo por completo.

Recubrimiento: Acción y efecto de recubrir.

Revestimiento: Capa o cubierta con que se resguarda o adorna una superficie.

Rociar: Esparcir en gotas menudas agua u otro líquido.

Definiciones tomadas de: Real Academia Española (2019), Diccionario de la Lengua Española (23.ª ed.). Consultado en <https://dle.rae.es>, 30Jun2019.

INTRODUCCIÓN

Cada medicamento tiene sus propias características, como sabor amargo, olor desagradable, sensibilidad a la luz o higroscopicidad. El recubrimiento de tabletas se realiza para resolver estos y otros problemas en una forma de dosificación convencional.

La aplicación de recubrimientos a medicamentos se remonta a la Edad Media. Sin embargo, un proceso uniforme y consistente de recubrimiento de película que cumple con los requisitos regulatorios mínimos solo ha estado disponible en las últimas décadas. (1)

El proceso más antiguo para recubrir comprimidos es el recubrimiento de azúcar, el cual consiste en el recubrimiento de los núcleos con una solución acuosa de azúcar (sacarosa) y otros aditivos, la desventaja de este proceso es que requiere mucha habilidad por parte del operador y es un proceso lento que puede tomar varios días completar.

Actualmente, el recubrimiento de película o “film coating” es la técnica más utilizada ya que presenta muchas ventajas y a diferencia del recubrimiento azucarado, se puede aplicar a un amplio rango de formas farmacéuticas sólidas y prácticamente todos los nuevos productos recubiertos que se introducen en el mercado están recubiertos de película.

En la industria farmacéutica actual, el recubrimiento de película generalmente se define como un proceso mediante el cual se aplica o pulveriza una capa delgada, continua y sólida de polímero que contiene o no pigmento a la superficie de una forma de dosificación (típicamente tabletas, cápsulas y multipartículas).

El objetivo del recubrimiento de película incluye mejora estética, mayor vida útil, protección de la luz o la humedad, enmascaramiento del sabor, modificación del perfil de liberación del ingrediente farmacéutico activo (API *por sus siglas en inglés Active Pharmaceutical Ingredient*), identificación, marca comercial y protección de la propiedad intelectual.

Los factores principales que participan en el recubrimiento de tabletas son las propiedades de los núcleos, las variables del proceso, los equipos, la fórmula del recubrimiento, el diseño y el control del proceso de recubrimiento.

La evolución en el diseño de los equipos de recubrimiento ha progresado de un sistema abierto a uno completamente cerrado y autónomo. Los sistemas de atomización de líquidos y de control de aire han mejorado a medida que la demanda de precisión se convirtió en un requisito más de la regulación. La eficiencia del intercambio de calor en los procesos de recubrimiento con película ha mejorado drásticamente con la introducción de bombos de recubrimiento con ventilación lateral (perforados) que permiten que el aire pase completamente a través del lecho de la tableta, mientras que el uso de varios tipos de sensores facilita el control de parámetros clave del proceso. (1)

1. RECUBRIMIENTO CON AZÚCAR

Durante más de 100 años, el recubrimiento con azúcar proporcionó sabor e impartió un acabado que aún no tiene rival en elegancia. Los recubrimientos con azúcar también se usaron en tabletas cuando se comercializaron en la década de 1890, de hecho, algunos fabricantes todavía usan el método de recubrimiento con azúcar a pesar de que es un proceso arduo y lento. (2)



Figura 1.0 Tabletas recubiertas con azúcar.
Imagen tomada de Advil.com, 19JUN2019.

El recubrimiento con azúcar de las tabletas no es tan común en la industria farmacéutica como lo fue antes, ya que ha sido reemplazado por un recubrimiento de película de polímero. Sin embargo, el conocimiento de los problemas que pueden surgir cuando se aplica el recubrimiento de azúcar puede ayudar a evitar un rendimiento bajo del producto. (3)

En un proceso de recubrimiento de azúcar adecuado, los núcleos se tratan sucesivamente con soluciones acuosas de sacarosa que dependiendo de la etapa de recubrimiento alcanzada, pueden contener otros ingredientes funcionales. (4)

Debido a que se trata de un proceso de etapas múltiples, en el que la estética del producto final es un objetivo importante, este proceso ha dependido en gran medida de la mano de obra especializada. Por estos motivos, el procedimiento suele ser prolongado y tedioso. Sin embargo, los tiempos de procesamiento se redujeron de manera gradual en las últimas décadas por la adopción de técnicas modernas y la introducción de la automatización. (5)



Figura 1.1 Tabletas recubiertas con azúcar (grageadas)
Imagen tomada de <https://www.egypt-business.com/ticker/details/1810-global-sugar-coated-tablets-market-report-and-forecast-of-top-countries-2018-2023/234212>, 04Ene2019.

1.1. VENTAJAS DEL RECUBRIMIENTO CON AZÚCAR (4)

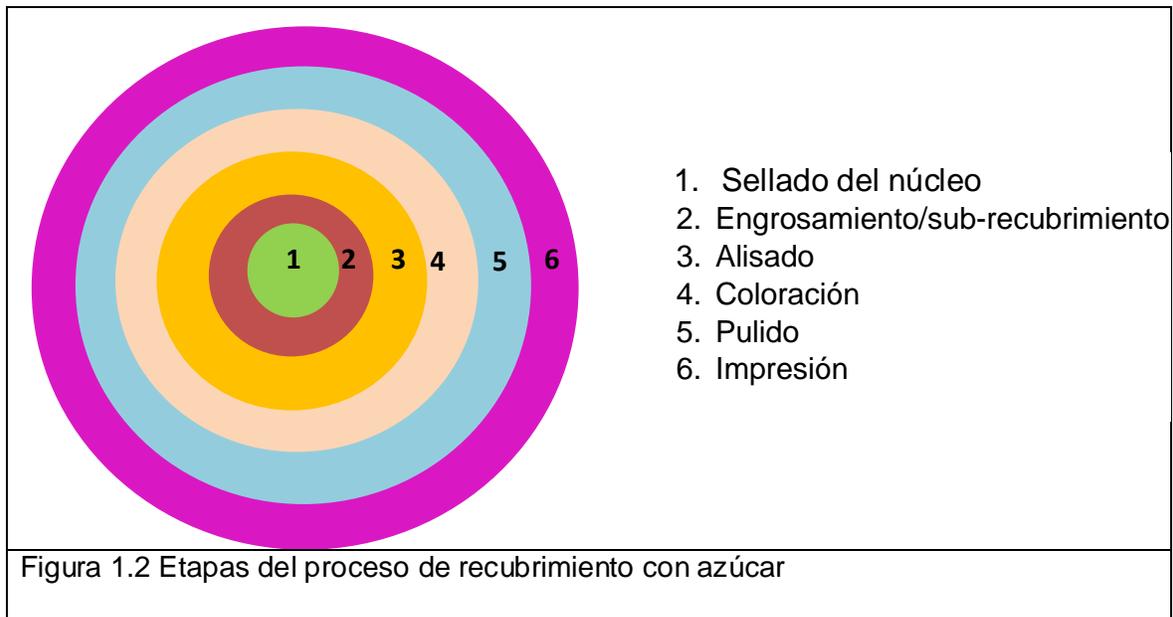
- Utiliza materias primas económicas y fácilmente disponibles.
- Las materias primas constituyentes son ampliamente aceptadas, sin problemas regulatorios.
- No se requieren equipos o servicios complejos.
- Los resultados son estéticamente agradables y tienen una amplia aceptación del consumidor.

1.2. DESVENTAJAS DEL RECUBRIMIENTO CON AZÚCAR (4)

- El tamaño y peso del núcleo aumentan del 50- 100 % de lo inicial.
- Dependencia alta del operador
- Proceso muy lento y largo
- No se conserva la apariencia del núcleo
- No apto para pacientes diabéticos debido al azúcar

1.3. PROCESO DEL RECUBRIMIENTO CON AZÚCAR

El recubrimiento con azúcar es un proceso que involucra múltiples etapas con 6 operaciones separadas formando así varias capas.



1.3.1. Sellado del núcleo

Este sellado se hace para formar una cubierta aislante la cual se aplica en forma directa sobre el núcleo del comprimido (5)

Estas primeras capas de sellado se aplican debido a que es necesario proteger al núcleo de las posteriores aplicaciones de sacarosa y agua, así como de la humedad durante el proceso (4) para asegurar la buena estabilidad del producto.

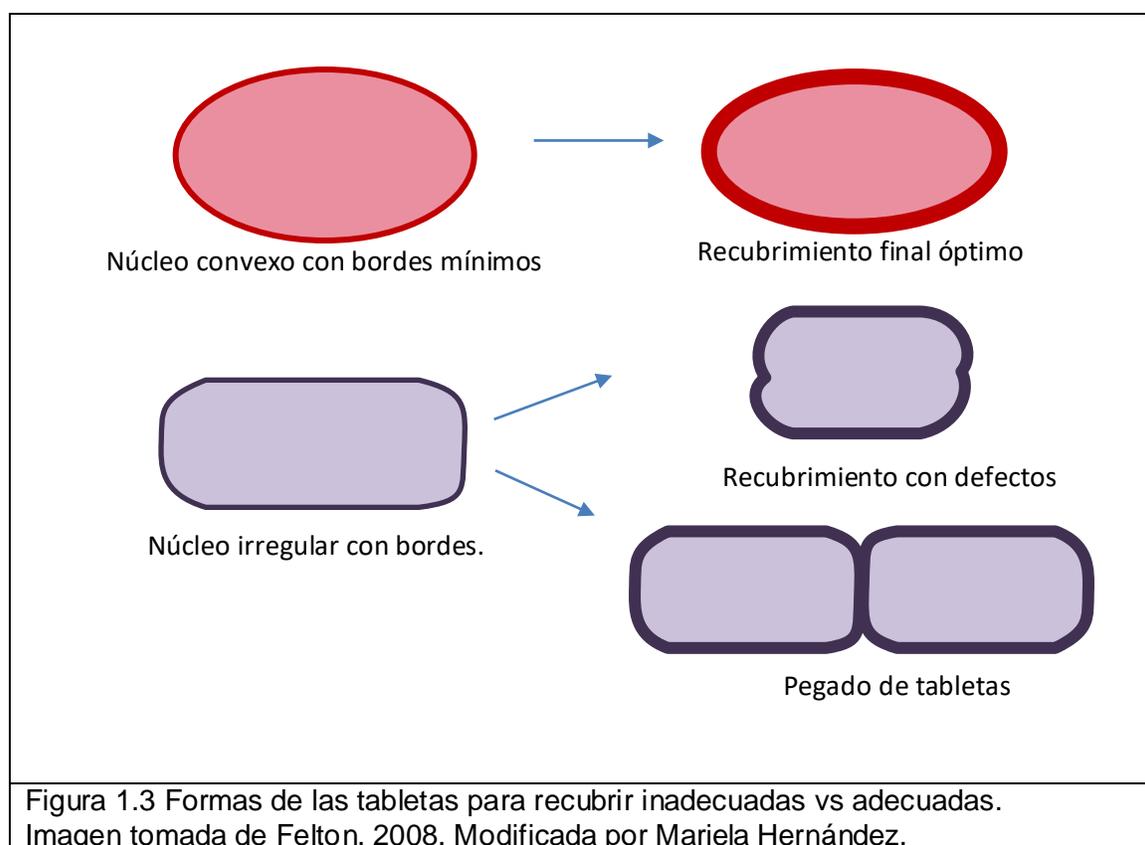
El sellado también evita que ciertos tipos de materiales migren a la superficie de la tableta y arruinen la apariencia. (4)

Por lo general las cubiertas aislantes son soluciones alcohólicas (con alrededor del 10 al 30% de sólidos) de resinas como laca, ftalato acetato de celulosa, ftalato acetato de polivinilo. (5)

La cantidad de material aplicado como cubierta dependerá sobre todo del tamaño del comprimido y del lote. Sin embargo, otro factor importante es la porosidad del comprimido, porque los muy porosos tienden a absorber la primera aplicación de la solución, lo que impide que se disemine de manera uniforme por su superficie. Así, pueden ser necesarias más aplicaciones de solución de resina para asegurarse de que los núcleos de los comprimidos queden sellados de manera efectiva. (5)

1.3.2. Engrosamiento/sub-recubrimiento

El engrosamiento o sub-recubrimiento es una operación crítica en el proceso de recubrimiento con azúcar, que puede influir mucho en la calidad del comprimido terminado. El recubrimiento con azúcar es un proceso que suele generar un aumento de peso del 50- 100%, que se produce en su mayor parte en esta etapa (5)



La subcapa sirve para conferir al núcleo de la tableta un aspecto perfectamente redondeado. (4)

La forma ideal para el recubrimiento de azúcar es un núcleo convexo con bordes mínimos para evitar el pegado de los núcleos o el mal recubrimiento de los bordes. (Figura 1.3). (4)

Esta etapa se hace con un jarabe de sacarosa al 50-65% que contiene pequeñas cantidades de aditivos como la goma arábiga, dióxido de silicio, carbonato de calcio, talco, almidón y/o gelatina. (4)

1.3.3. Suavizado (alisado)

El producto al final de la etapa de engrosamiento/sub-recubrimiento es demasiado áspero para continuar con el recubrimiento de color por lo que se lleva a cabo esta etapa. El suavizado generalmente se logra con aplicaciones de jarabe puro al 70% p / p. (4)

A menudo, los jarabes para alisado contienen un porcentaje bajo de dióxido de titanio (1-5%) que funciona como un opacificante. (5)

1.3.4. Coloración

Este es uno de los pasos más importantes en el proceso de revestimiento de azúcar, ya que tiene un impacto visual inmediato. Durante esta etapa, el jarabe de recubrimiento contiene los sólidos de color necesarios para lograr el tono deseado como óxidos de hierro o lacas de aluminio. (5)

A veces se realizan hasta 60 aplicaciones individuales de jarabe coloreado para obtener el resultado final. Este factor, combinado con la necesidad de secar lenta y completamente cada aplicación hacen que el tiempo de procesamiento se prolongue (Por ejemplo, si se efectúan 50 aplicaciones que duran entre 15 y 20 minutos cada una, el proceso de coloreado puede consumir hasta 25 horas). (5)

El sistema pigmentado más utilizado es opaco por lo que el color resultante no depende de la profundidad (o grosor) de la capa de color, el color observado se obtiene de la luz que se refleja desde la superficie de la capa de color. Siempre que se haya aplicado suficiente color para cubrir las tabletas uniformemente, el color resultante será completamente uniforme, aunque existan irregularidades en la tableta o en sus etapas anteriores. (4)

1.3.5. Pulido

Después del proceso de recubrimiento de color, las tabletas tienen un aspecto mate y opaco por lo que se requiere una etapa de pulido para darles un alto grado de brillo. (5)

Es importante que las tabletas estén secas antes de pulirlas con materiales como cera de abeja, cera carnauba, manteca de cacao o parafina. (4)

1.4. EXCIPIENTES DE RECUBRIMIENTO

Los excipientes del recubrimiento consisten típicamente en azúcares, aglutinantes y diluentes. (3)

a) Sacarosa, otros azúcares, y alcoholes de azúcar

La sacarosa se usa principalmente como material de recubrimiento en concentraciones que oscilan entre el 50 y el 60%, ya que los jarabes con un contenido de azúcar inferior al 65% son estables a temperatura ambiente sin que se produzca la cristalización. La solubilidad acuosa de la sacarosa aumenta con el uso del calor.

Debido a las principales preocupaciones en el uso de los productos en pacientes diabéticos, y el hecho de que causan caries dentales, se utilizan otros azúcares y alcoholes de azúcar para reemplazar la sacarosa. Estos incluyen glucosa, lactosa, manitol, sorbitol, xilitol y mezclas de azúcar, como azúcar invertido y azúcares de almidón. (3)

b) Aglutinantes

La función de un aglutinante es aumentar la resistencia y la elasticidad del recubrimiento formando enlaces y, por lo tanto, una matriz coherente. Los ejemplos de aglutinantes incluyen acetato de polivinilo (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), goma de acacia, gelatina, agar, alginato de sodio, carboximetil almidón, dextrinas, éteres de celulosa y almidones. (3)

c) Diluentes

Un diluyente construye la estructura y agrega masa a los recubrimientos. Los ejemplos incluyen caolín, dextrina, carbonato de calcio precipitado, acacia en polvo, almidón de maíz, talco y sulfato de calcio. (3)

d) Colorantes

Un colorante agrega color a los recubrimientos y cubre las imperfecciones que pueden aparecer en el núcleo de la tableta. Los ejemplos de colorantes incluyen pigmentos (dióxido de titanio u otros agentes colorantes inorgánicos), tintes y lacas.

e) Saborizantes

Los agentes saborizantes se utilizan para mejorar la aceptabilidad y la palatabilidad de la forma de dosificación para maximizar la adherencia terapéutica del paciente. Los ejemplos incluyen agentes derivados de manera natural y sintética (canela, sabores de frutas, etc.). (3)

f) Lubricantes, deslizantes y antiadherentes.

Estos materiales reducen la fricción entre los núcleos individuales recubiertos de azúcar y, por lo tanto, evitan la formación de polvo durante la etapa de secado. Los ejemplos de lubricantes, deslizantes y antiadherentes incluyen talco y dióxido de silicio coloidal. (3)

g) Agentes suavizantes

La función de un agente suavizante es alisar la superficie de los recubrimientos mediante la lubricación y la unión de los finos que se pueden crear durante el proceso de recubrimiento. Un ejemplo de un agente suavizante es una combinación de jarabe y goma de acacia. (3)

h) Agentes de pulido

Un agente de pulido mejora la reflectividad y la intensidad del color de los recubrimientos. Puede incorporarse al agente suavizante o aplicarse sobre las superficies lisas del producto recubierto. Los ejemplos de agentes de pulido incluyen cera de abejas y cera de carnauba. (3)

i) Estabilizador de suspensión

Un estabilizador de suspensión evita la separación de fases o la sedimentación de la suspensión de recubrimiento mientras se aplica durante el proceso de recubrimiento. Los ejemplos de estabilizantes de suspensión utilizados incluyen agentes tensioactivos (agentes emulsionantes, bentonita) o agentes espesantes. Sin embargo, la limitación de los agentes espesantes se basa en la viscosidad de la suspensión de recubrimiento. (3)

Referencias

- (1) S. Porter, G. S. (2017). Developing Solid Oral Dosage Forms. *Elsevier Inc* , 953-987.
- (2) Barkley, A (2006), The evolution and evaluation of tablet coating. *Tablets & Capsules*, 10.
- (3) O. Williams (2002), V.M FMC-07 Coating, 1-15.
- (4) Graham Cole, J. H. (2002). *Pharmaceutical Coating Technology* . Bristol : Taylor & Francis.
- (5) Gennaro, A. R. (2003). *Remington Farmacia* . Buenos Aires, Argentina : Editorial Medica Panamericana .
- (6) Linda A. Felton, J. W. (2008). *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*. New York : Informa Healthcare.
- (7) Advil. (19 de Junio del 2019). Obtenido de <https://www.advil.com/espanol/advil>
- (8) Egypt Business. (04 de Enero del 2019). Obtenido de <https://www.egypt-business.com/ticker/details/1810-global-sugar-coated-tablets-market-report-and-forecast-of-top-countries-2018-2023/234212>.

2. RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA

Los recubrimientos para tabletas pueden parecer solo como una decoración para hacer que las tabletas sean más atractivas para la vista y agradables al paladar. Sin embargo, los recubrimientos en tabletas proporcionan un medio para mejorar la estabilidad y la durabilidad del API (Principio activo) que contienen. (4)

Antes del recubrimiento de película se utilizaba el recubrimiento con azúcar. La primera referencia al recubrimiento de película para tabletas fue hasta 1954 que Abbott Laboratories produjo la primera tableta recubierta con película disponible comercialmente. Esto fue posible gracias al desarrollo de una amplia variedad de materiales, por ejemplo, los derivados de celulosa (10)

En la industria farmacéutica actual, el recubrimiento de película generalmente se conoce como un proceso por el cual se aplica una capa delgada y continua de polímero sólido a la superficie de una forma de dosificación. (6)



El recubrimiento de las tabletas ya sea a base de solvente acuoso o no acuoso, es un proceso complejo y multivariado lo que hace bastante sensible al proceso. En el proceso de recubrimiento ideal, una cantidad y distribución igual de recubrimiento se aplica constantemente a cada tableta. Esto ayuda a garantizar que todas las tabletas sean de calidad comparable y cumplan por igual con todas sus especificaciones. Esto es particularmente importante en aplicaciones de liberación controlada, donde el grosor de la capa puede afectar la seguridad y la eficacia del API. (4)



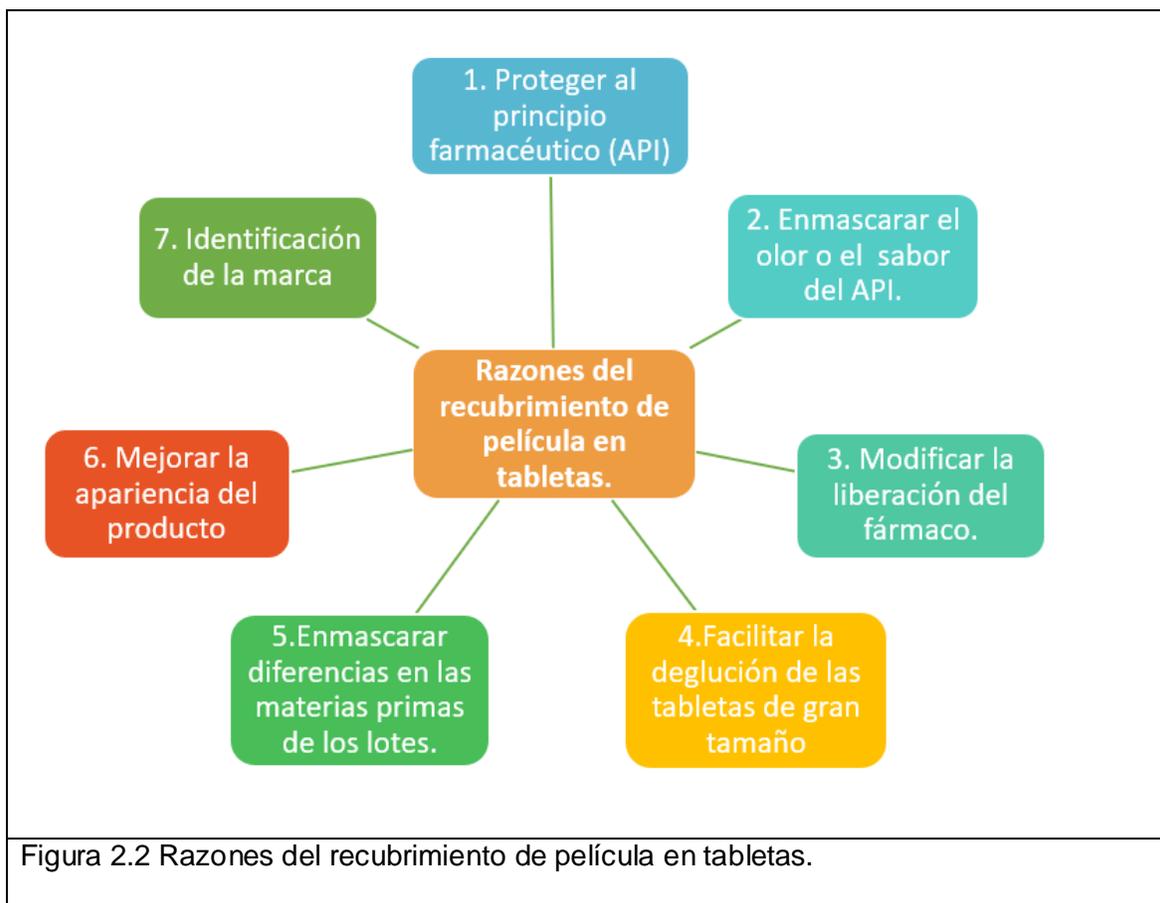
Figura 2.1 Tablet con recubrimiento de película.
Imagen tomada de <https://www.vitexpharma.com/2019/01/03/tablet-coating-basics-part-1/>, 28May2019.

Dado que, durante un proceso típico de recubrimiento de comprimidos, la pulverización de la dispersión de recubrimiento, la distribución del recubrimiento y el secado tienen lugar al mismo tiempo, el recubrimiento de comprimidos es un proceso dinámico y complejo controlado por diversas variables. En comparación con otras operaciones unitarias en la fabricación farmacéutica, el proceso de recubrimiento con película es mucho más complejo, ya que la lista de parámetros que contribuyen al éxito general es potencialmente exhaustiva. (4)

Desde la formulación del recubrimiento y el diseño del equipo, hasta las relaciones cualitativas entre los parámetros del proceso en un equipo de recubrimiento afectan la calidad del recubrimiento de película. (5)

2.1. RAZONES PARA RECUBRIR TABLETAS

Las razones más comunes para recubrir tabletas con recubrimiento de película incluyen: (6)



1. El recubrimiento de película proporciona un medio para proteger al ingrediente farmacéutico activo (API) del ambiente, especialmente la luz y la humedad, y así mejorar la estabilidad del producto.
2. Existen principios activos con sabores desagradables, generalmente amargos como los antibióticos y con olores muy fuertes como las vitaminas, es por esto que se recubren tabletas con este tipo de problemas para así enmascarar estos sabores y olores.



3. El recubrimiento de película puede proporcionar características de liberación modificada que permiten que el medicamento actúe de una manera más efectiva.
4. Mejorar la facilidad para tragar tabletas de gran tamaño. Si la tableta es muy grande, le costará trabajo al paciente la deglución, el recubrimiento de película ayuda a que la tableta sea más fácil de deglutir.
5. Si cambia el fabricante de la materia prima usada en la producción de las tabletas es posible que cambie el color o la apariencia de esta. Con el recubrimiento en las tabletas se enmascara cualquier diferencia que pueda haber en los lotes de las materias primas. Con esto, el paciente siempre verá la misma apariencia de las tabletas que consume y tendrá un mayor apego al producto.
6. El recubrimiento de tabletas proporcionar un medio estético para mejorar la apariencia del producto y ayudar en la identificación de la marca.
7. Los diferentes colores de los recubrimientos en tabletas ayudan a identificar y a diferenciar entre diferentes productos.



Figura 2.4 Tabletas recubiertas para mejorar la apariencia
Imagen tomada de <http://www.pharmtech.com>, 15Feb2019.

2.2. IMPACTO DE LA APARIENCIA Y EL COLOR DE LAS TABLETAS

La primera píldora surgió en el antiguo Egipto como una pequeña bola redonda que contenía ingredientes medicinales mezclados con arcilla o pan. Durante los siguientes cinco mil años, hasta mediados del siglo XX, las píldoras fueron redondas y blancas. El color era casi inexistente. Los medicamentos "de venta libre" solo estaban disponibles en forma de tabletas en tonos fantasmas de color blanco pastel o pastoso; Del mismo modo, los medicamentos recetados eran tabletas incoloras envueltas en frascos de color naranja claro o transparente. (12)

Hoy es un mundo diferente, gracias a los avances continuos en la tecnología, se traen constantemente al mercado productos de recubrimiento nuevos y coloridos.

Recientemente la FDA publicó guías enfocadas a la industria:

- FDA. Consideraciones de seguridad para el diseño de productos para minimizar los errores de medicación (7)
- FDA. Nueva Guía para la industria: tamaño, forma y otros atributos físicos de tabletas y cápsulas genéricas (8)

Estas guías contienen recomendaciones (tanto como medicamentos nuevos patentados como para medicamentos genéricos) para el diseño de los medicamentos y así reducir los errores de medicación y ayudar a que el paciente tenga una mejor adherencia y cumplimiento en sus tratamientos. (9)

En un estudio realizado se concluyó que las características de las tabletas, en particular la forma, el tamaño y la dimensión, influyen significativamente en que la población acepte o no el medicamento. Mientras que el color fue reconocido como los atributo clave para hacer que una tableta sea distintiva, memorable o fácil de identificar. Estos son los principales atributos o variables a considerar para ayudar al paciente a cumplir y para ayudar a reducir los errores de medicación al diseñar un nuevo medicamento. Diseñar medicamentos que sean fáciles de manejar y fáciles de tragar para el paciente es tan importante como hacerlo memorable y diferenciarlo de otros medicamentos. (9)



Figura 2.5 Distintas tabletas recubiertas y no recubiertas.
Imagen tomada de <https://munsell.com/color-blog/color-psychology-medicine-jill-morton/>, 15Feb2019.

Por otro lado, ¿el color realmente importa? Aparte del hecho obvio de que las tabletas son más atractivas para la vista, el color ha beneficiado a los consumidores, así como a las compañías farmacéuticas de varias maneras muy funcionales.

En primer lugar, el color ayuda al consumidor a distinguir los medicamentos sin receta o de prescripción de otros comprimidos. Esto es especialmente importante para las personas mayores que se confunden cuando toman varios medicamentos, la mayoría de los cuales son pequeñas tabletas blancas. (12)

Los pacientes responden mejor cuando el color de la tableta corresponde con los resultados que se desean al tomar la medicación. Las tabletas azules son los mejores sedantes. Las tabletas rojas y anaranjadas son mejores como estimulantes. Algunas tabletas se usan como antidepresivos eficaces, el verde reduce la ansiedad y el blanco (aspirina) reduce el dolor. (12)



Figura 2.6 Ejemplos de tabletas recubiertas con diferentes colores.

Imagen tomada de <https://sediceciencia.wordpress.com/2015/01/27/buscando-la-felicidad-en-un-comprimido/>, 15Feb2019

En un estudio se demostró que las probabilidades del desapego de los pacientes hacia el medicamento aumentaron en un 34% después de un cambio en el color de la tableta y el 66% después de un cambio en la forma de la tableta. Esta revelación añadió que las características de la forma, la marca y el color desempeñan un papel importante no sólo en la eficacia percibida de un medicamento en particular, sino también en la adherencia a la medicación. (9)

Además de los innumerables beneficios funcionales para el consumidor, el color ahora desempeña un papel aún más poderoso en la transformación de la tableta blanca en una imagen de marca única. En consecuencia, las compañías farmacéuticas no están dejando nada al azar. El color y la forma de las tabletas, y los nombres e imágenes utilizados para vender productos se investigan y prueban en gran medida, al igual que los medicamentos en sí.

En otras palabras, el color de una tableta tiene la capacidad única de hacer las tres cosas simultáneamente:

- ✓ Crear un atractivo emocional
- ✓ Comunicar beneficios funcionales (como el alivio confiable del dolor)
- ✓ Distinguir la marca de otras.

Las compañías farmacéuticas deben considerar las preferencias y expectativas de los consumidores cuando fabrican medicamentos para lograr el efecto completo del tratamiento prescrito.

Un ejemplo significativo del papel que juegan los colores críticos en los medicamentos es la competencia entre dos medicamentos recetados para la virilidad masculina: Viagra y Levitra.

El Viagra (sildenafil), es uno de los nombres de medicamentos recetados más conocidos en el mercado de los EE. UU. llamada "la píldora azul". El Viagra fue el primer medicamento para tratar la disfunción eréctil (DE) se introdujo en 1997 e inmediatamente se convirtió en una sensación.

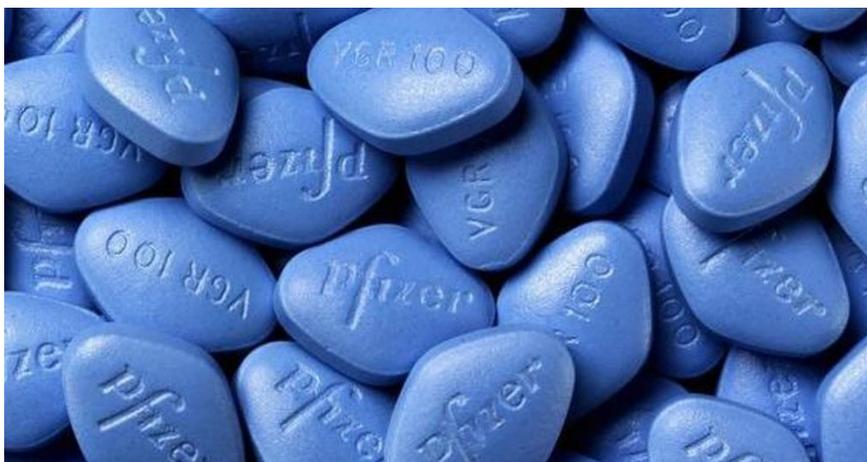


Figura 2.7 "La píldora azul".

Imagen tomada de <https://farmex.cl/products/copy-of-viagra-50mg-x-4-comprimidos>, 15Feb2019

En el 2002, los grupos de marketing de un producto rival, Levitra, hicieron una lluvia de ideas sobre el color para su marca. El propósito era descubrir "cómo vencer a los azules", refiriéndose a las tabletas celestes de Viagra. (12)

Una amplia investigación de mercado concluyó que los consumidores no "resonaban con las imágenes" de Viagra. Descubrieron que el color azul era demasiado frío y que era equivalente a estar enfermo. El objetivo era crear un color atractivo y un logotipo para Levitra. Después de pruebas exhaustivas, el equipo presentó el color de Levitra: naranja, un color extremadamente vibrante y energético. Levitra es una gran competencia del viagra y el color juega un papel importante entre estos dos medicamentos recetados para la virilidad masculina. (12)



Figura 2.8 Tabletas de Levitra (Bayer)
Imagen tomada de <https://www.onlinepharmacypills.com/product/generic-levitra-20-mg/>, 10Feb2019

2.3. CLASIFICACIÓN DE LOS RECUBRIMIENTOS RESPECTO A SU FUNCIÓN

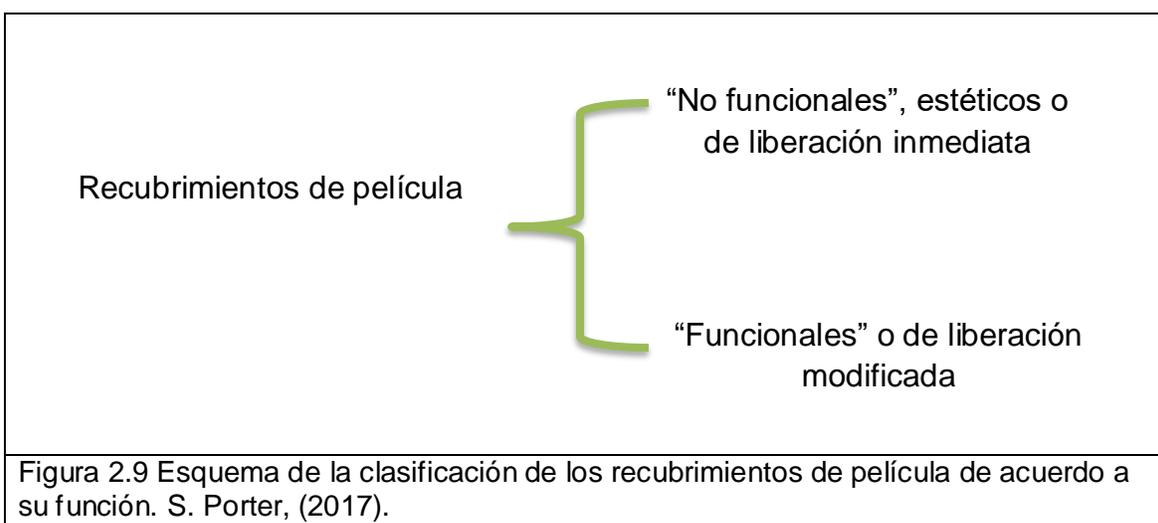


Figura 2.9 Esquema de la clasificación de los recubrimientos de película de acuerdo a su función. S. Porter, (2017).

Recubrimientos de película de liberación inmediata

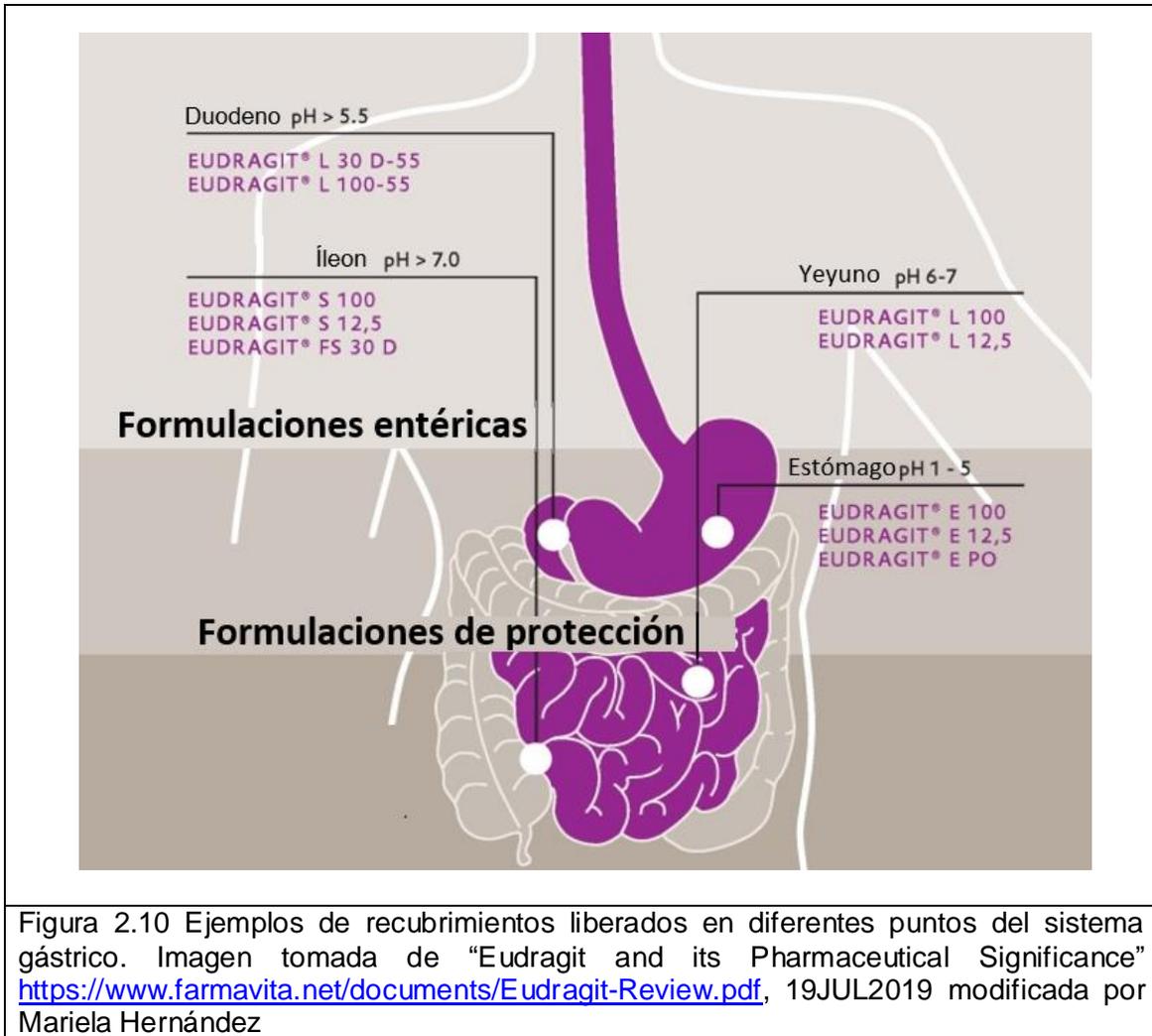
Los recubrimientos de película de liberación inmediata o estéticos también son conocidos como recubrimientos "no funcionales", este término es algo inapropiado, ya que se refiere al hecho de que el recubrimiento no tiene un efecto medible en las propiedades biofarmacéuticas; Sin embargo, los recubrimientos de liberación inmediata, que aunque a menudo se usan con fines estéticos, también se pueden utilizar para mejorar la estabilidad del producto, facilitar la identificación del producto y lograr una mejora en las características organolépticas del producto (como el sabor y el olor). Estos recubrimientos por lo general son fácilmente solubles en agua. (6)

Recubrimientos de película de liberación modificada

Los recubrimientos de película de liberación modificada, también conocidos como recubrimientos "funcionales", pueden ser categorizados entre ellos como recubrimientos de liberación retardada (como los gastrorresistentes) o de liberación prolongada. Actualmente el término más reciente "recubrimiento gastrorresistente" está reemplazando el término anterior "recubrimiento entérico" en las farmacopeas. (6)

Los recubrimientos gastrorresistentes están diseñados para proteger al principio activo mientras la tableta está en el estómago (en el caso sustancias activas lábiles al ácido) o prevenir la liberación del fármaco en el estómago (en el caso de sustancias activas que son irritantes gástricos). (6)

Los recubrimientos de película de liberación prolongada se utilizan para modificar la liberación del fármaco de tal manera que los beneficios terapéuticos deseados se pueden lograr más fácilmente y, por lo tanto, se puede mejorar la eficacia del fármaco. (6)



2.4. Clasificación de los recubrimientos de acuerdo a su formulación.

Los sistemas de recubrimiento de película también se definen por la forma en que los materiales de recubrimiento se formulan en un sistema de recubrimiento líquido, y típicamente se clasifican en:

- **Formulaciones a base de solventes orgánicos**
 - Polímeros aplicados como soluciones a base de solventes orgánicos (generalmente reservadas para aplicaciones de liberación modificada en la actualidad).
- **Formulaciones de recubrimiento acuoso**
 - Polímeros aplicados como dispersiones acuosas

Formulaciones a base de solventes orgánicos

A principios de la década de 1950 (50's), el recubrimiento con película se realizó aplicando los polímeros disueltos en solventes orgánicos que brindaron varios beneficios sobre el recubrimiento con azúcar, como un menor tiempo de procesamiento, la posibilidad de recubrir con una capa fina y un menor riesgo de hidrólisis (10)

Sin embargo, el recubrimiento con soluciones orgánicas disminuyó en popularidad debido a las restricciones relativas a los solventes peligrosos inflamables y potencialmente tóxicos. Por otro lado, las preocupaciones ambientales y los problemas regulatorios aumentaron los costos de producción, debido a la recuperación de solventes. (10)

Formulaciones con recubrimiento acuoso

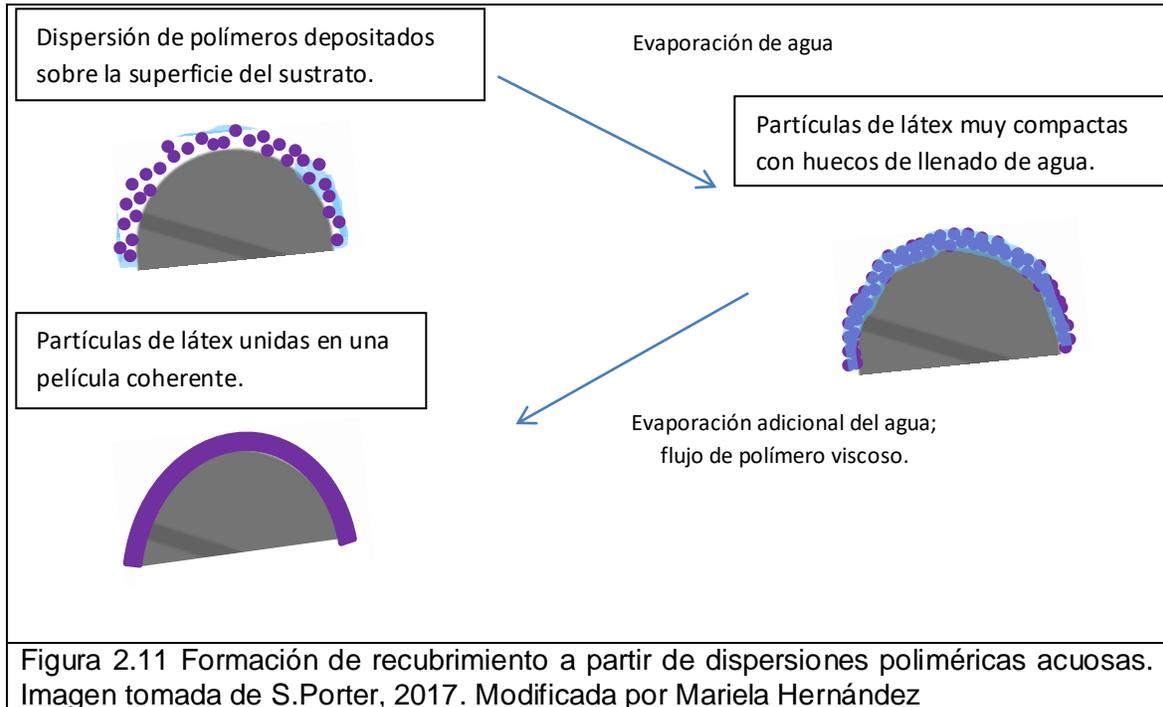
Debido a los inconvenientes con los solventes orgánicos se llevó una transición a los procesos acuosos, sin embargo, el uso de formulaciones de recubrimiento acuoso a menudo se asocia con desafíos como:

-La posibilidad de que los tiempos de procesamiento se incrementen; Sin embargo, este problema puede minimizarse utilizando sistemas de recubrimiento acuoso con alto contenido de sólidos.

- El impacto potencialmente negativo en la estabilidad del medicamento si el agua no se elimina de manera efectiva durante el procesamiento; sin embargo, las técnicas de procesamiento modernas, combinadas con el uso de sistemas de recubrimiento de sólidos más altos, ahora eliminan este problema de manera efectiva.

- La mayor probabilidad de que las condiciones del proceso más severas utilizadas puedan afectar las características de disolución del medicamento; este problema ahora se minimiza mediante el uso de formulaciones de recubrimiento especializadas que permiten minimizar las temperaturas de procesamiento. (11)

El principal problema relacionado con los sistemas de recubrimiento acuoso es el tiempo de procesamiento prolongado debido a la mayor temperatura de vaporización del agua; sin embargo, este problema se erradicó mediante el diseño de equipos modificados, como el desarrollo de pailas de recubrimiento perforadas con ventilación lateral. La automatización de procesos y el concepto de validación han dado como resultado un fuerte aumento de la productividad.



Polímeros aplicados como dispersiones acuosas

Recientemente, las dispersiones de polímeros acuosos se están utilizando en el recubrimiento de polímeros insolubles en agua debido a las crecientes preocupaciones sobre la toxicidad de los solventes orgánicos. (10)

El tamaño de las partículas de polímero en estos sistemas de dos fases está en el rango coloidal, con el límite superior alrededor de 1 μm , para garantizar una buena estabilidad de almacenamiento. La propiedad principal de estas dispersiones es su baja viscosidad a pesar de su alto contenido de sólidos, que puede alcanzar hasta el 30% de la formulación total. (10)

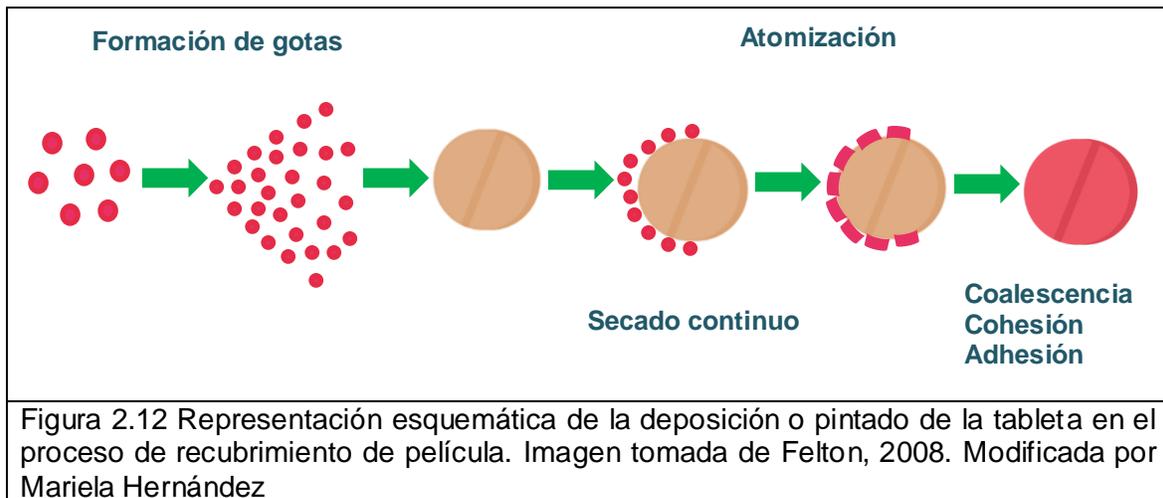
La formación de película a partir de dispersiones coloidales acuosas es un proceso complejo de múltiples etapas.

Las dispersiones de polímeros deben someterse a un proceso de "coalescencia", donde las partículas de polímero dispersadas deben fluir juntas. Figura 2.12

Para que se produzca este proceso de coalescencia, la presión se desarrolla dentro de la estructura de la película, mientras que las partículas de polímero se ablandan bajo la influencia del calor del proceso; como resultado, las partículas de polímero tienden a fluir juntas.

Las partículas de polímero se empaquetan estrechamente al aumentar la concentración de la dispersión debido a la evaporación del agua. En esta disposición ordenada, las partículas de polímero entran en contacto entre sí por primera vez.

El recubrimiento de la película implica la deposición, generalmente mediante un método de rociado, de una película delgada de polímero que rodea el núcleo de la tableta. (1)



El desarrollo de la presión resulta de la evaporación del agua; a medida que se reduce la porosidad de la membrana durante el proceso de evaporación se forma una red capilar dentro de la estructura del recubrimiento, lo que resulta en el desarrollo de fuerzas capilares que juntan a las partículas entre sí.

La capacidad de las partículas de polímero para suavizarse lo suficiente depende de estos factores:

- Calor proporcionado por el proceso de recubrimiento.
- La temperatura de transición vítrea del sistema de recubrimiento (dictada por las propiedades del polímero, y las propiedades y la concentración del plastificante).

Referencias

- (1) Linda A. Felton, J. W. (2008). *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*. New York : Informa Healthcare.
- (2) Graham Cole, J. H. (2002). *Pharmaceutical Coating Technology*. Bristol: Taylor & Francis.
- (3) Charles Cunningham, J. C. (2015). Evaluation of a continuous-cycled film coater in applying a high-solids coating formulation . *Tablets & capsules* .
- (4) Naveen K Thakral, S. T. (2009). Continuous Tablet Coaters: Developments, Advantages and Limitations. *Innovations in Pharmaceutical Technology*, 70-74.
- (5) Gennaro, A. R. (2003). *Remington Farmacia* . Buenos Aires, Argentina : Editorial Medica Panamericana .
- (6) Michael E. Aulton, K. M. (2013). *Aulton´s Pharmaceutics, The desing and manufacture of medicines* . London: Elsevier
- (7) FDA. Safety Considerations for Product Design to Minimize Medication Errors, 2013;7
- (8) FDA. New Guidance for Industry: Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules, 2014
- (9) Steven Yoder, J. R. (2014). Physical Appearance Preferences for Oral Solid Dosage Formulations. *Colorcon* .
- (10) Praveen Kumar Gaur, S. M. (2014). Film Coating Technology: Past, Present and Future. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacology* , 57-67.
- (11) S. Porter, G. S. (2017). Developing Solid Oral Dosage Forms. *Elsevier Inc* , 953-987.
- (12) Colormatters. (23 de Abril del 2019). Obtenido de <https://www.colormatters.com/color-symbolism/the-color-of-medications>.
- (13)Munsell Color. (23 de Abril del 2019). Obtenido de <https://munsell.com/color-blog/color-psychology-medicine-jill-morton/>.
- (14) Se dice ciencia (23 de Abril del 2019). Obtenido de <https://sediceciencia.wordpress.com/2015/01/27/buscando-la-felicidad-en-un-comprimido/>
- (15) Colorcon. (15 de Enero del 2019). Obtenido de <https://www.colorcon.com/products-formulation/all-products/film-coatings>.
- (16) Vitex Pharma. (28 de Mayo del 2019). Obtenido de <https://www.vitexpharma.com/-/2019/01/03/tablet-coating-basics-part-1/>.
- (17)MIMS. (29 de Mayo del 2019). Obtenido de <http://www.mims.com/philippines-/image/info/klaricid%20tab%20250%20mg/250%20mg>.
- (18) Eudragit. (19 de Julio del 2019). Obtenido de <https://www.farmavita.net/-documents/Eudragit-Review.pdf>.

3. FORMULACIÓN DEL RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA

En la actualidad, la mayoría de los procesos de recubrimiento involucran la aplicación de un líquido de recubrimiento donde una proporción significativa del componente principal (el solvente / vehículo) se elimina por medio de un proceso de secado y evaporación que es concurrente con la aplicación del recubrimiento. (2)

Las formulaciones de recubrimiento de película comprenden típicamente: (2)



Generalmente, es necesario usar plastificantes con dispersiones de polímeros cuando el polímero en el que se basa la dispersión tiene una alta temperatura de transición vítrea (como la etilcelulosa), Siempre se debe evitar el uso innecesario o excesivo de plastificantes, de lo contrario se experimentará una excesiva adherencia. (1)

Al diseñar formulaciones de recubrimiento, hay varios aspectos importantes a considerar. Estos generalmente implican la necesidad de optimizar: (1)

- Las características visuales del producto final.
- Las características funcionales del recubrimiento.
- La “procesabilidad” del sistema de recubrimiento (por ejemplo, cuestiones relacionadas con la preparación y aplicación del líquido de recubrimiento, así como las relacionadas con el tiempo y los costos de proceso).

Cabe mencionar que todos los ingredientes utilizados en las formulaciones de recubrimiento de película deben cumplir con los requisitos regulatorios y farmacopeicos pertinentes al área donde se comercializará el producto. (2)

La interacción entre el polímero y la superficie de la tableta se basa en la formación de enlaces de hidrógeno y en algunas interacciones dipolo-dipolo. Además, el agente plastificante reduce las fuerzas intermoleculares poliméricas, lo que disminuye su temperatura de transición vítrea a una película más elástica y adherente. Se pueden agregar surfactantes para mejorar la humectabilidad del sustrato y hacer que sea más adherente, o estabilizar las suspensiones y proporcionar una emulsión de polímeros insolubles en agua. Otros aditivos opcionales son los colorantes (lacas y pigmentos), utilizados, por ejemplo, con fines estéticos y para la estabilidad del fármaco; saborizantes, antiadherentes y agentes formadores de poros. (6)

3.1. Polímeros.

Los polímeros son el bloque de construcción esencial de las formulaciones de recubrimiento, que proporcionan las características principales para la formulación de recubrimiento final (1)

Las características de un polímero de recubrimiento de película son:

- Solubilidad
- Viscosidad
- Permeabilidad
- Propiedades mecánicas

3.1.1. Solubilidad.

La solubilidad del polímero es importante por dos razones:

- Determina el comportamiento del producto recubierto en el tracto gastrointestinal (es decir, la velocidad a la que se liberará el medicamento y si habrá algún retraso en el inicio de su liberación).
- Determina la solubilidad del recubrimiento en un sistema de solvente elegido (un factor que puede tener una gran influencia en las propiedades funcionales del recubrimiento final).

Los recubrimientos de película que se utilizan en productos de liberación inmediata deben utilizar polímeros que tengan una buena solubilidad en líquidos acuosos para facilitar la rápida disolución del ingrediente activo de la tableta después de la ingestión. (3)

Sin embargo, los recubrimientos de película utilizados para modificar la velocidad de la liberación tienden a tener una solubilidad limitada o nula en medios acuosos. (2)

3.1.2. Viscosidad.

La viscosidad es un factor limitante en lo que respecta a la facilidad con la que se puede aplicar un recubrimiento de película. (2)

En general, los polímeros aplicados en un solvente seleccionado deben tener una baja viscosidad para una concentración dada. Esto permitirá una fácil atomización de la suspensión de recubrimiento especialmente en equipos de recubrimiento a gran escala. (3)

Una alta viscosidad (que suele exceder los 500 mPas) complica la transferencia del líquido de recubrimiento desde el recipiente donde se encuentra la suspensión de recubrimiento a las pistolas de aspersión, y la posterior atomización del líquido de recubrimiento en gotas finas. (2)

3.1.3. Permeabilidad.

El recubrimiento de película se puede utilizar para mejorar la estabilidad del principio activo contenido en la tableta, ya que algunos polímeros son eficientes barreras contra la permeabilidad del vapor de agua u otros gases atmosféricos. (3)

La permeabilidad apropiada (a la que el polímero elegido hace una contribución significativa) es un atributo clave al considerar las diversas propiedades no funcionales que se espera que posean los recubrimientos de película. (2)

Por ejemplo, la permeabilidad del recubrimiento es de importancia significativa cuando el recubrimiento de película está destinado a:

- Enmascarar el sabor desagradable del principio activo en la tableta.
- Mejorar la estabilidad de la forma farmacéutica limitando la exposición al oxígeno y a la humedad.
- Modificar la velocidad a la que se liberará el ingrediente activo de la tableta.

Estas propiedades varían ampliamente entre los diversos polímeros que podrían considerarse para la formulación del recubrimiento de película. (2)

3.1.4. Propiedades mecánicas.

Con el fin de cumplir de manera efectiva o con el propósito previsto, un recubrimiento de película debe existir como una capa continua y discreta alrededor de la superficie del producto a recubrir, y debe estar libre de defectos causados generalmente por las tensiones a las que está expuesto el recubrimiento durante el proceso, durante el acondicionamiento del producto ya recubierto y durante la posterior distribución del producto final. (2)

En consecuencia, los polímeros de recubrimiento de película deben poseer características adecuadas con respecto a:

- La resistencia de la película, que afecta en gran medida la capacidad del recubrimiento para resistir las tensiones mecánicas a las que estará expuesto durante el proceso de recubrimiento y durante el manejo posterior del producto recubierto. (2) La resistencia insuficiente del recubrimiento se demostrará mediante el desarrollo de grietas y otros defectos (3)

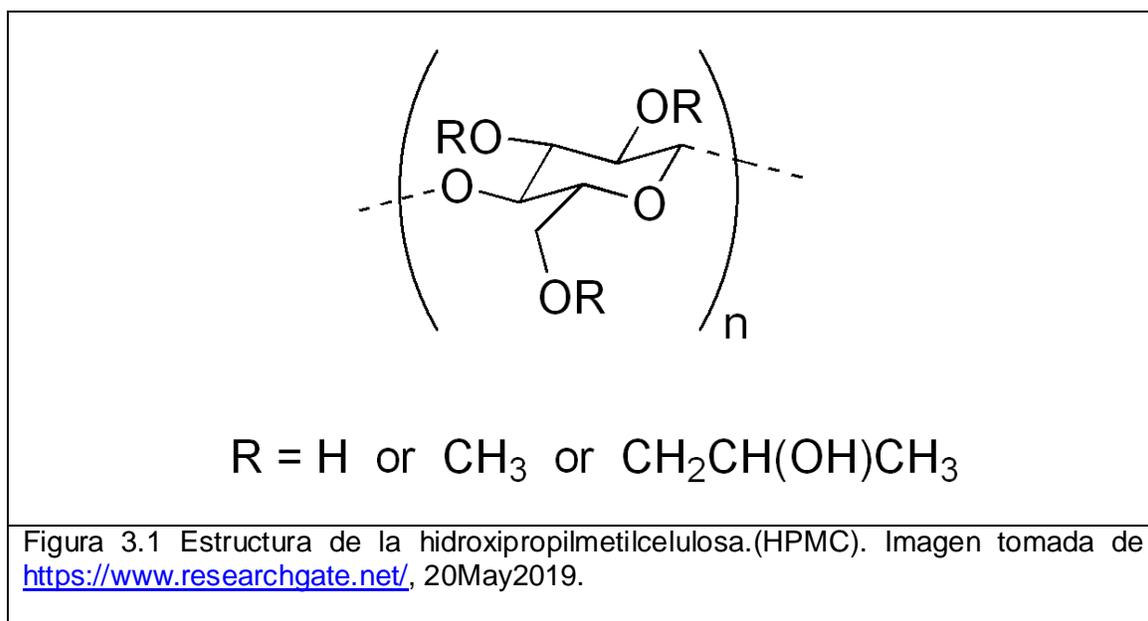
- La flexibilidad de la película, que proporciona beneficios similares a la resistencia de la película y minimiza el agrietamiento de la película durante la manipulación o el almacenamiento posterior
- Adherencia de la película, que es necesaria para garantizar que el recubrimiento permanezca adherido a la superficie de la tableta hasta el punto en que el paciente lo tome.

3.1.5. Polímeros para recubrimientos de liberación inmediata.

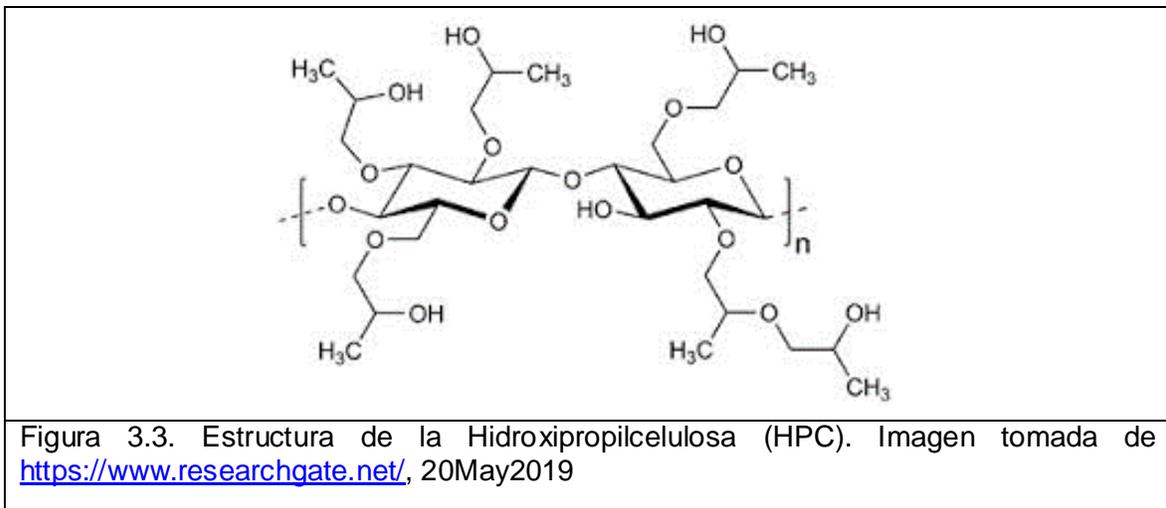
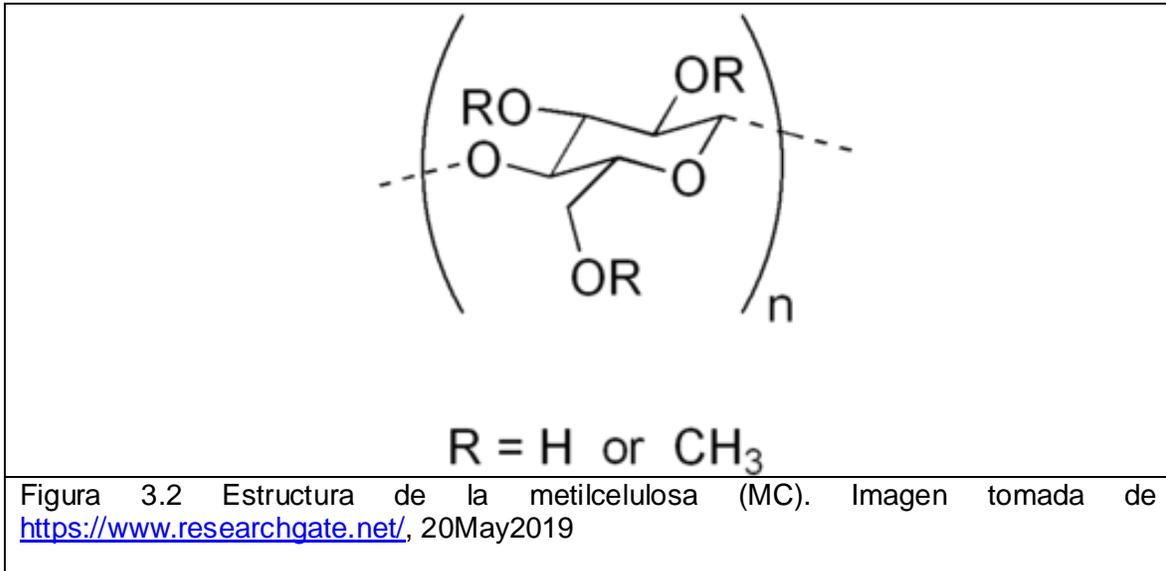
Derivados de Celulosa.

La mayoría de los polímeros celulósicos utilizados en las formulaciones de recubrimiento de película son éteres sustituidos de celulosa. (2)

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) es la más utilizada de los polímeros celulósicos. Su estructura molecular se muestra en la Figura 3.1, es fácilmente soluble en medios acuosos y forma películas que tienen propiedades mecánicas adecuadas y recubrimientos que son relativamente fáciles de aplicar. Los recubrimientos que utilizan este polímero pueden ser transparentes o coloreados con pigmentos permitidos. (2)



Otros derivados celulósicos utilizados en los recubrimientos de película, que tienen propiedades similares a la HPMC incluyen la metilcelulosa (MC) y la hidroxipropilcelulosa (HPC). (2)

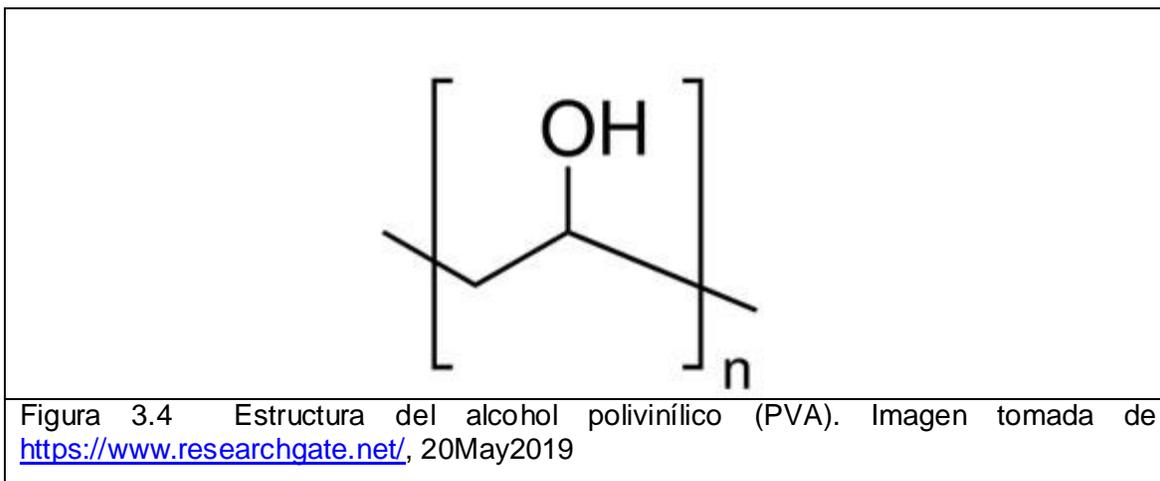


Derivados de vinilo

El polímero de vinilo más utilizado en las aplicaciones farmacéuticas es la polivinilpirrolidona (PVP). (2)

Desafortunadamente, este polímero tiene un uso limitado en las formulaciones de recubrimiento de película debido a su pegajosidad inherente.

Un copolímero de vinil pirrolidona y acetato de vinilo, la copovidona, se considera una mejor película que la PVP. Otro polímero vinílico útil es el alcohol polivinílico (PVA), un hidrolizado parcial de acetato de polivinilo, que se puede usar para producir recubrimientos de película que tienen propiedades mecánicas adecuadas y son altamente adherentes a las tabletas farmacéuticas. Además, el PVA presenta buenas propiedades para generar barrera contra el oxígeno y la humedad.



Recubrimientos de película que utilizan PVA como el polímero primario se han usado principalmente como recubrimientos de barrera especial, ayudando a mejorar la estabilidad de los medicamentos que son sensibles a la humedad (especialmente en países con climas húmedos) o que se oxidan fácilmente cuando se exponen al oxígeno de la atmósfera. (2)

Los recubrimientos de película de liberación inmediata han utilizado tradicionalmente estrategias de formulación relativamente simples, que típicamente combinan un solo polímero en combinación con otros ingredientes, como plastificantes y colorantes. La introducción de recubrimientos acuosos creó un desafío importante para los formuladores, especialmente con respecto al manejo de la viscosidad de la formulación de recubrimiento y al logro de una adhesión aceptable del recubrimiento a la superficie de los comprimidos que están siendo recubiertos. Tales desafíos se han enfrentado típicamente, a lo largo del tiempo, utilizando mezclas de polímeros, tales como mezclas de: (1)

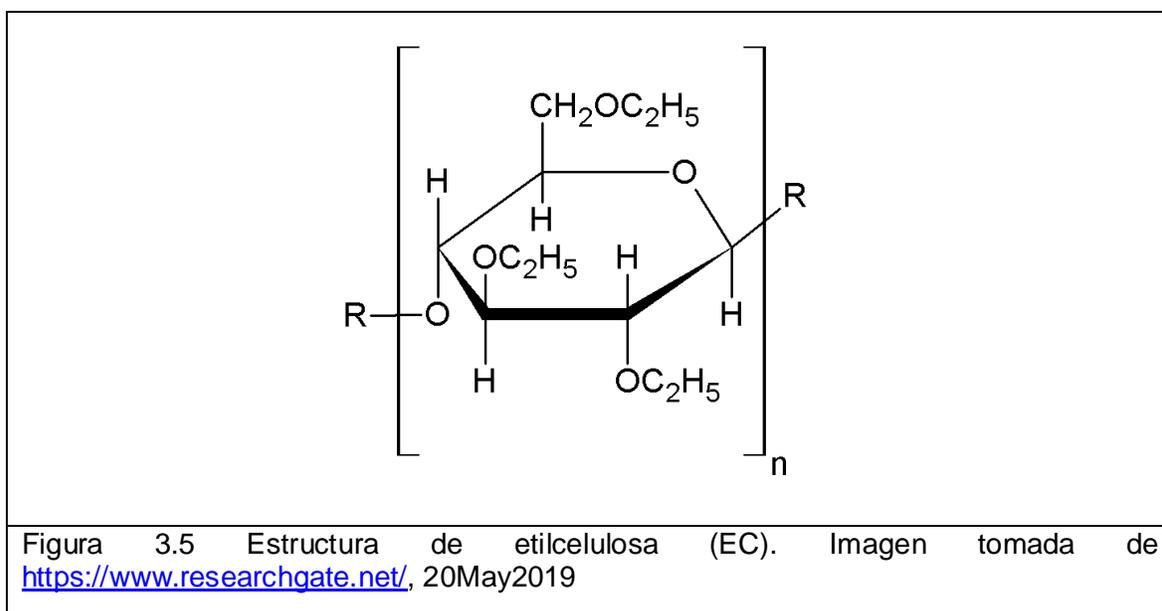
- Diferentes calidades de peso molecular del mismo polímero (como una mezcla de HPMC 6 cP y HPMC 3 cP)
- Polímeros similares (como HPMC + HPC)
- Polímeros celulósicos con otros materiales de carbohidratos (como HPMC con maltodextrina, povidona, o lactosa).

3.1.6. Polímeros de recubrimiento liberación modificada.

Derivados de celulosa.

Como es el caso de los polímeros celulósicos utilizados en aplicaciones de liberación inmediata, los polímeros celulósicos utilizados con los fines de liberación modificada son típicamente éteres sustituidos de celulosa. Sin embargo, el nivel de sustitución en este caso suele ser mucho más alto, lo que hace que el polímero sea insoluble en agua. Un ejemplo típico de dicho polímero celulósico es la etilcelulosa. (2)

Históricamente, la etilcelulosa (EC) se ha aplicado como soluciones en disolventes orgánicos, aunque las dispersiones poliméricas acuosas están disponibles comercialmente. Otros derivados de celulosa usados en la liberación modificada incluyen ésteres de celulosa tales como acetato de celulosa. (2)



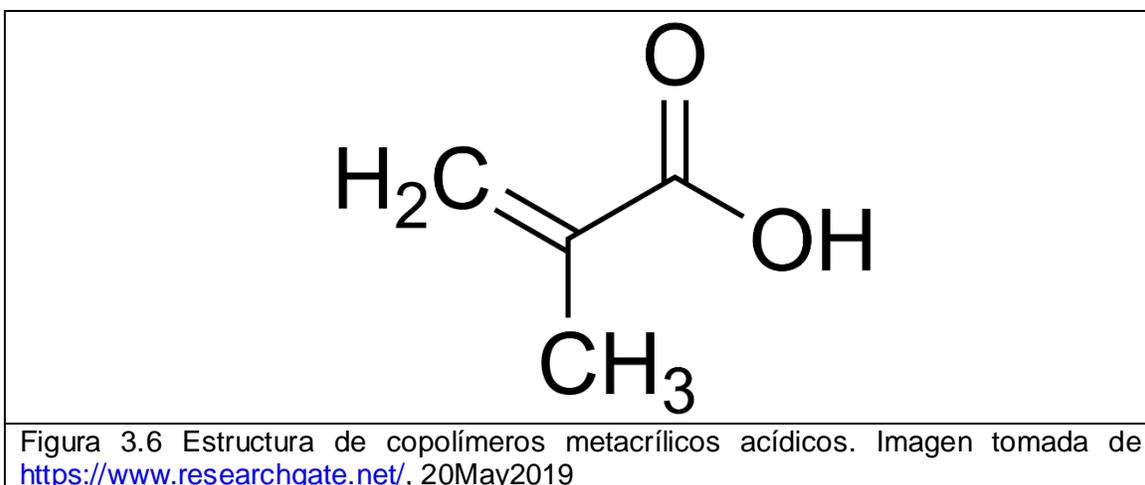
Polímeros de metilmetacrilato.

Los polímeros de ésteres acrílicos son típicamente insolubles en agua, pero pueden prepararse con diversos grados de permeabilidad para hacerlos adecuados o una variedad de aplicaciones de liberación prolongada. (2)

Originalmente destinados o utilizados como soluciones en disolventes orgánicos, estos polímeros se utilizan comúnmente hoy en día como dispersiones poliméricas acuosas.

Copolímeros metacrílicos ácidos.

La funcionalidad especial confirmada por la presencia de grupos ácido carboxílico permite que esta clase de polímeros se usen como recubrimientos gastrorresistentes. Esto se debe a que el polímero es insoluble en agua a un pH bajo que se caracteriza por las condiciones en el estómago, pero gradualmente se vuelve soluble a medida que el pH se eleva hacia la neutralidad, una condición que es más típica de la parte superior o del intestino delgado. Actualmente, los copolímeros de ácido metacrílico también se usan comúnmente como dispersiones poliméricas acuosas. En la Figura 3.6 se muestra un ejemplo de la estructura molecular de este tipo de polímero acrílico.



Ésteres de ftalato.

En términos de funcionalidad, los polímeros de ftalato éster exhiben propiedades similares a los copolímeros de ácido metacrílico, ya que son más adecuados para aplicaciones de liberación retardada. Químicamente, se combinan mediante la sustitución de grupos de ácido ftálico (o similares) en polímeros que se han utilizado comúnmente en otras aplicaciones de recubrimiento de película. Por lo tanto, los ejemplos comunes de polímeros de ftalato éster son ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de acetato de celulosa (CAP) y ftalato de acetato de polivinilo (PVAP). Los polímeros de ftalato éster se pueden aplicar como soluciones en disolventes orgánicos o como dispersiones poliméricas acuosas. (2)

La solubilidad de los polímeros depende del número de grupos ácido carboxílico. Las formulaciones entéricas deben tener menos del 10% de liberación de fármaco en 2 horas durante la etapa ácida. La finalización de la liberación del fármaco en las pruebas de continuación en la etapa de amortiguación debe realizarse dentro de los 45 minutos. Clasificación de polímeros basados en derivados (4)

La selección de los sistemas de polímeros correctos es muy crítica para el éxito de la formulación de recubrimiento acuoso. Seleccionando los polímeros de viscosidad más baja, el contenido sólido en la formulación de recubrimiento puede aumentarse, lo que dará como resultado una menor cantidad de agua requerida que a su vez puede aumentar la velocidad de recubrimiento. (3)

3.2. Plastificantes.

Después de los polímeros, los plastificantes son los componentes más importantes de la formulación de recubrimiento. (3)

Los plastificantes son otro ingrediente común agregado a las formulaciones de recubrimiento. Se suelen utilizar para reducir la temperatura de transición vítrea (Tg) (ver Figura 3.7) y aumentar la flexibilidad del recubrimiento. (1)

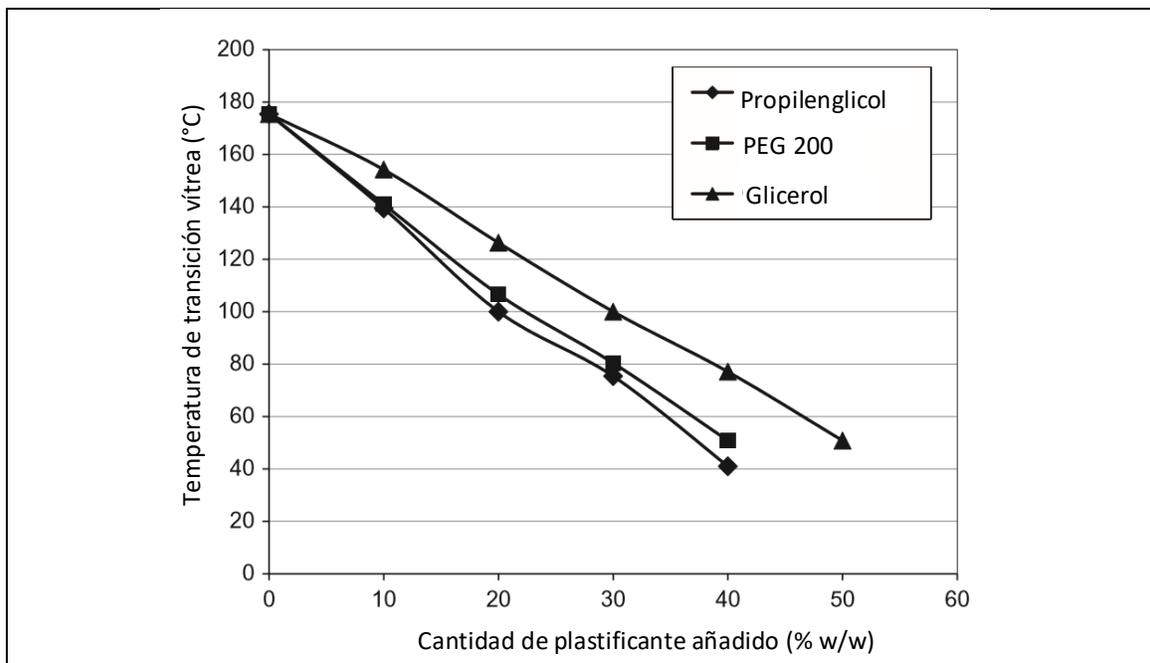


Figura 3.7 Gráfica de los efectos de los plastificantes + HPMC sobre la temperatura de transición vítrea.

Imagen de S.Porter (2017), Editada por Mariela Hernández, 20Feb2019

Para la mayoría de los sistemas de recubrimiento, es deseable que la temperatura de transición vítrea de ese sistema se optimice para las condiciones de proceso de recubrimiento utilizadas. (1)

Por lo tanto, es necesario lograr un equilibrio entre los efectos deseados y no deseados de los plastificantes y optimizar su concentración en las formulaciones de recubrimiento. Muchas veces el uso de la combinación de plastificantes se hace necesario para lograr los mejores resultados. (3)

Los plastificantes actúan debilitando la atracción molecular entre las cadenas de polímeros y facilitando la coalescencia de los sistemas dispersos acuosos durante la formación de la película. Las propiedades adhesivas y mecánicas del recubrimiento y la posterior liberación del fármaco dependen en gran medida de la concentración de plastificantes.

Los plastificantes son componentes no volátiles y por lo tanto son responsables del aumento de peso de las formas de dosificación durante el recubrimiento. Un plastificante debe ser miscible y cumplir con todos los parámetros de compatibilidad con el polímero que se está utilizando. (4)

Los factores importantes que deben considerarse aquí son:

- Solubilidad en agua de los plastificantes: los plastificantes hidrófobos crearán un problema en la preparación de la solución y pueden afectar el perfil de desintegración y disolución del producto terminado.
 - Velocidad de transmisión del vapor de agua a través de la película: las concentraciones más altas de plastificantes en la película generalmente tienden a aumentar la permeabilidad al vapor de agua.
 - Concentraciones en las formulaciones de recubrimiento: las concentraciones más altas de plastificantes reducen la capacidad de elasticidad (un efecto deseado) y, por lo tanto, reducen la posibilidad de que el logotipo se acople, pero también reducen la resistencia a la tracción de la película (efecto no deseado). La adhesión de la película generalmente tiende a aumentar cuando se incrementa la concentración de plastificantes.
 - Volatilidad de los plastificantes: el recubrimiento acuoso generalmente necesita una mayor capacidad de secado durante el ciclo de recubrimiento debido a la menor volatilidad del agua, si los plastificantes son más volátiles.
- (3)

Los plastificantes se clasifican en diversos grupos, a continuación, se muestra una lista de los plastificantes comunes utilizados en las formulaciones de recubrimiento.

(4)

Clase	Ejemplos
Alcohol polihidroxilado	Glicerol Propilenglicol Polietilenglicoles
Esteres de acetato	Triacetato de glicerina (Triacetin) Citrato de trietilo Citrato de acetil trietilo
Ésteres de ftalato	Ftalato de dietilo
Glicéridos	Monoglicéridos acetilados
Aceites	Aceite de ricino Aceite mineral

Tabla 1. Clasificación de los plastificantes. S. Porter (2017)

Cuando se trata de seleccionar un plastificante adecuado para una formulación de recubrimiento, algunos aspectos clave a considerar son:

- ✓ La eficiencia, que define la cantidad de plastificante que se debe agregar para producir el efecto deseado.
- ✓ La compatibilidad, que indica la eficacia con la que el plastificante interactúa con el polímero, y el nivel hasta el cual se produce esa interacción.
- ✓ La permanencia, que se relaciona tanto con la compatibilidad de plastificante-polímero como con la volatilidad del plastificante. (1)

Los efectos generales comunes de los plastificantes utilizados en las formulaciones de revestimiento de película se muestran en la tabla 2.

Propiedad	Efecto del incremento de la concentración del plastificante.
Resistencia a la tracción	Disminuye
Elasticidad	Disminuye
Adherencia de la película	Variable, pero aumenta en condiciones de uso óptimas
Viscosidad del líquido de recubrimiento	Generalmente aumenta, con un efecto mayor a medida que aumenta el peso molecular del plastificante
Permeabilidad de la película	Variable, dependiendo de las propiedades fisicoquímicas del plastificante.
Temperatura de transición vítrea de la película	Disminuye, con la magnitud del efecto influenciado por la compatibilidad con el polímero.

Tabla 2. Propiedades de los plastificantes y sus propiedades. S. Porter (2017).

3.3. Colorantes.

Los colorantes se usan generalmente en formulaciones de recubrimiento de película para mejorar la apariencia de las tabletas, ayudar a identificarlas y potencialmente, mejorar su estabilidad. (1)

Los colorantes farmacéuticamente aceptables están disponibles tanto en formas solubles en agua (conocidos como tinturas) como en formas insolubles en agua (conocidos como pigmentos). Los pigmentos (insolubles en agua) son los colorantes más utilizados en las formulaciones de recubrimiento con película, ya que los pigmentos tienden a ser más estables químicamente a la luz, proporcionan una mejor opacidad y poder de cobertura, y proporcionan un medio para optimizar las propiedades de permeabilidad del recubrimiento aplicado. (2)

Los pigmentos aportan elegancia y estabilidad a la tableta. Las lacas y los óxidos de hierro son los pigmentos más utilizados en las formulaciones del recubrimiento.

La migración de color y los problemas de estabilidad han disminuido el uso de los tintes solubles en agua en el recubrimiento de película. Los pigmentos pueden afectar significativamente las propiedades mecánicas y de permeabilidad de la película. (4)



Figura 3.8 Ejemplo visual de diferentes lacas.
Imagen tomada de <https://www.organicdye.com/dyes/lakes/>, 20Abr2019

Si bien es posible usar colorantes solubles en agua (tinturas) o colorantes insolubles en agua (pigmentos), los cuales se muestran en la Tabla 3, el uso de pigmentos tiene varias ventajas porque: (1)

- El pigmento puede reemplazar parte del polímero, lo que permite aumentar el contenido de sólidos del líquido de recubrimiento de la película mientras se mantiene la viscosidad de la suspensión de recubrimiento.
- Puede actuar como un agregado sólido en el recubrimiento final, a menudo mejorando las propiedades de barrera contra la humedad del recubrimiento.
- Tienen una mejor estabilidad a la luz que los colorantes solubles en agua.
- Son menos propensos a la migración de color.
- Tienen un comportamiento protector de la luz, mejorando así la estabilidad de las sustancias farmacológicas foto-lábiles.

Para ejercer estas propiedades de manera efectiva, es deseable que el recubrimiento de película coloreada sea capaz de enmascarar completamente el sustrato. La capacidad para lograr este objetivo generalmente se expresa como el poder de ocultación (o relación de contraste) del recubrimiento. Las consecuencias

de un poder oculto deficiente incluyen el hecho de que se deberán emplear niveles de recubrimiento más altos para lograr una apariencia uniforme de tableta a tableta, y de lote a lote, y si las tabletas tienen un logotipo, niveles más altos de recubrimiento puede causar un mayor riesgo del defecto de puenteo de logotipo.

(1)

Clase	Ejemplo
Tinturas solubles en agua	FD&C Amarillo No. 5 FD&C Azul No. 2
FD&C Lacas	FD&C Laca Amarillo No. 5 FD&C Laca azul No. 2
D&C Lacas	D&C Laca amarillo No. 10 D&C Laca rojo No. 30
Pigmentos inorgánicos	Dióxido de titanio Óxidos de hierro
Colorantes naturales	Rivoflavina Betacaroteno

Tabla 3. Clases de colorantes y sus ejemplos. S. Porter (2017).

FD&C (Food, Drug and Cosmetic) es el término general para cualquier aditivo de color considerado seguro y aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para uso en alimentos, medicamentos y cosméticos. Cuando un color FD&C es seguido por la palabra "laca", significa que el color se ha mezclado con un mineral (generalmente calcio o aluminio) para hacer que el color sea insoluble (no se vea afectado por el agua). Por ejemplo, "FD&C Azul No. 1 –Laca" significa que el color FD&C Azul No. 1 se ha combinado con el aluminio. (5)

Las lacas D&C (Drug & Cosmetic) están aprobadas por la FDA para medicamentos y cosméticos, pero no para el uso en alimentos. (5)



Figura 3.9 Apariencia de la laca FD&C Azul no. 1
Imagen tomada de <https://www.tabletpressclub.com/product-p/blu50.htm>, 20Abr2019.

Existe una relación inversa entre la adhesión de la película a la tableta y el tamaño de partícula del pigmento. Los estudios han demostrado que la forma de la partícula de pigmento y el grado de interacción polímero-partícula influyen en la elasticidad de las películas y la polaridad de la superficie de los pigmentos influye en la liberación del fármaco. Además, también hay incompatibilidades químicas entre el pigmento y el polímero, relacionadas principalmente con el tamaño y la carga superficial de los componentes y el pH del medio. (4)

Un concepto importante relevante para los pigmentos es la concentración crítica de volumen de pigmento (CPVC); Esta es la concentración máxima (basada en el volumen) del material insoluble que puede incorporarse a una película sin comprometer las propiedades de la película. Si se supera el CPVC, no hay suficiente polímero para rodear todas las partículas insolubles, lo que produce cambios notables en diferentes propiedades de la película. (4)

Si bien la selección de un colorante generalmente se basa en la necesidad de lograr un cierto efecto visual y, en menor medida, el potencial de las propiedades mecánicas de la película, un criterio de selección subyacente es la aceptación regulatoria. Si bien hay muchos colorantes que se pueden usar, estos necesitan la total aceptación normativa requerida para su uso. (2)

De acuerdo a la FDA, a continuación, se muestra una tabla de los nombres comunes para los aditivos de color certificados.

Nombre Común:	Certificado como:
Rojo Allura AC	FD&C Rojo No. 40
Azul brillante FCF	FD&C Azul No. 1
Eritrosina	FD&C Rojo No. 3
Verde Rápido FCF	FD&C Verde No. 3
Indigotina	FD&C Azul No. 2
Amarillo atardecer FCF	FD&C Amarillo No. 6
Tartrazina	FD&C Amarillo No. 5

Tabla 4. Nombres comunes para los aditivos de color certificados según la FDA. Manish Kumar, (2017).

El grupo actual de colores FD&C ha sido ampliamente estudiado, y muchos están clasificados como "aprobados permanentemente" para su uso en medicamentos. Algunos colores FD&C, como el azul 1, el azul 2 y amarillo 5 pueden causar reacciones alérgicas, por lo que el uso de estos colorantes en el recubrimiento de tabletas debe ser colocado en la etiqueta del producto final para información del paciente. (FDA) (5)

3.4. Solventes.

Inicialmente, los procesos de revestimiento con película dependían en gran medida del uso de disolventes orgánicos (como combinaciones de metanol / diclorometano o acetona) para lograr las características de secado rápido exigidas por el proceso. Desafortunadamente, los solventes orgánicos tienen muchas desventajas que están relacionadas con los siguientes problemas: (2)

1. Cuestiones ambientales: La emisión no tratada de vapores de solventes orgánicos a la atmósfera es ecológicamente inaceptable, mientras que la remoción eficiente de vapores de solventes de los procesos de recubrimiento es muy costosa.
2. Problemas de seguridad: los disolventes orgánicos pueden ser inflamables (peligros explosivos) y/o exponen a los operadores de plantas a peligros tóxicos.

3. Problemas financieros: Los altos costos asociados con el uso de solventes orgánicos están relacionados con la necesidad de construir áreas de proceso a prueba de explosiones y proporcionar áreas de almacenamiento adecuadas para materiales peligrosos. Además, debe considerarse el gasto de los disolventes orgánicos como materia prima.

4. Problemas con los residuos de solventes: Para un proceso dado, debe investigarse la cantidad de solvente orgánico retenido en el recubrimiento de la película de la tableta y la cantidad que se evapora ya que existen regulaciones para cuantificar y limitar los niveles de residuos.

Tales desventajas han proporcionado el impulso o la utilización actual de las formulaciones de recubrimiento acuoso. Sin embargo, como resultado de la mejora de la eficiencia y la reducción de los costos asociados con la recuperación del solvente, ha habido un aumento en el interés por el recubrimiento del solvente, pero casi exclusivamente en las aplicaciones de recubrimiento de liberación modificada. (2)

Actualmente, la mayoría de las formulaciones de recubrimiento que se aplican a formas de dosificación oral sólidas son líquidas. Por lo tanto, el aditivo clave que se usa para hacer que la formulación de revestimiento se convierta en un líquido es un solvente. (1)

A continuación, se proporciona una lista de los solventes comunes utilizados en las formulaciones de recubrimiento.

Clase	Ejemplo
Agua	-
Alcohol	Metanol Propanol Isopropanol
Ésteres	Acetato de etilo Lactato de etilo
Cetonas	Acetona
Hidrocarburos clorados	Cloruro de metileno Cloroformo

Tabla 5. Ejemplos de solventes comunes usados en las formulaciones de recubrimiento con película. S. Porter (2017)

Claramente, en las prácticas modernas de recubrimiento con película, el agua es a menudo el disolvente preferido. No obstante, el agua es un solvente a considerar por estas razones: (1)

- El agua tiene un mayor calor latente de vaporización, por lo que requiere una mayor entrada de energía al proceso de recubrimiento para garantizar que se produzca un secado efectivo (lo que a menudo impide el uso de equipos de recubrimiento convencionales).
- Los sistemas de recubrimiento acuoso tienen tensiones superficiales más altas que sus contrapartes basadas en disolventes orgánicos, lo que afecta la humectación y la adhesión en muchos tipos de tabletas farmacéuticas (por ejemplo, vitaminas).
- Los sistemas de recubrimiento acuoso son más viscosos que los sistemas basados en solventes orgánicos, lo que tiene cierto impacto en la eficiencia de bombeo y atomización de la dispersión de recubrimiento.

3.5. Otros aditivos.

Mientras que los polímeros, plastificantes y colorantes constituyen los principales ingredientes en las formulaciones de recubrimiento de película.

Otros materiales que podrían usarse por una variedad de razones incluyen: (1)

- Agentes antiadherentes, especialmente cuando el polímero es algo pegajoso.
- Agentes aromatizantes (típicamente en aplicaciones nutraceuticas).
- Surfactantes (para facilitar la humectación de materiales insolubles dispersos en la formulación de recubrimiento).
- Agentes formadores de poros (especialmente en formulaciones de recubrimiento de película de liberación prolongada).
- Se agregan sabores y edulcorantes para enmascarar olores desagradables o para desarrollar el sabor. (4)
- Se incorporan antioxidantes para proteger a los recubrimientos de la oxidación y evitar que cambien de color, por ejemplo, oximas, fenoles, etc. (4)

3.5.1. Antiadherentes.

Los antiadherentes se utilizan como aditivos para evitar la aglomeración de los sustratos durante el proceso de recubrimiento y en el almacenamiento posterior. Uno de los antiadherentes más comunes que se utilizan en los recubrimientos farmacéuticos es el talco, pero debido a que debe usarse a una alta concentración, crea desafíos de procesamiento, incluida la obstrucción de la boquilla de rociado durante el recubrimiento y la sedimentación de partículas. Tiende a disminuir la permeabilidad al vapor de agua y también a la velocidad de disolución de los medicamentos debido a su naturaleza hidrófoba. También afecta las propiedades mecánicas y adhesivas de las películas de polímeros, por lo que ahora se ha encontrado al monoestearato de glicerol como una alternativa al talco. (4)

3.5.2. Surfactantes.

Los surfactantes son auxiliares para estabilizar los ingredientes inmiscibles o insolubles en el recubrimiento. Facilitan la humectación del sustrato y promueven la coalescencia del material polimérico sobre la superficie del sustrato. Por ejemplo Span 120, Span 80, Tween 20 y Tween 80. (4)

3.5.3. Antimicrobianos.

Se agregan antimicrobianos para inhibir el crecimiento microbiano en la composición de recubrimiento. Por ejemplo carbamatos y benzotiazoles.

3.6. Ejemplo de fórmula de recubrimiento.

Un ejemplo de una fórmula de recubrimiento estético es el siguiente: (7)

Ingrediente	% p/p (% peso/peso)
HPMC 5mPa (polímero)	7.5
PEG 400 (plastificante)	1.6
Óxido de hierro amarillo (pigmento/opacificante)	0.6
Dióxido de titanio (pigmento/opacificante)	3.0
Agua purificada (vehículo)	87.3

3.7. TENDENCIAS ACTUALES EN RECUBRIMIENTO.

Actualmente ya existen formulaciones de recubrimiento que se encuentran preparadas en un polvo para adicionarlas a un solvente mientras se encuentra en agitación, son recubrimientos de un solo paso.



Estas formulaciones brindan numerosas ventajas en comparación con el uso de las materias primas individuales como: (4)

- Reducción del número de materias primas para las pruebas de control de calidad
- Reducción del tiempo de preparación
- Colores fiables
- Resultado de un recubrimiento excelente
- Parámetros del proceso reproducibles

En Brasil se realizó un estudio a las industrias farmacéuticas que venden tabletas recubiertas en donde se encuestaron el tipo de recubrimiento que utilizaban. (6)

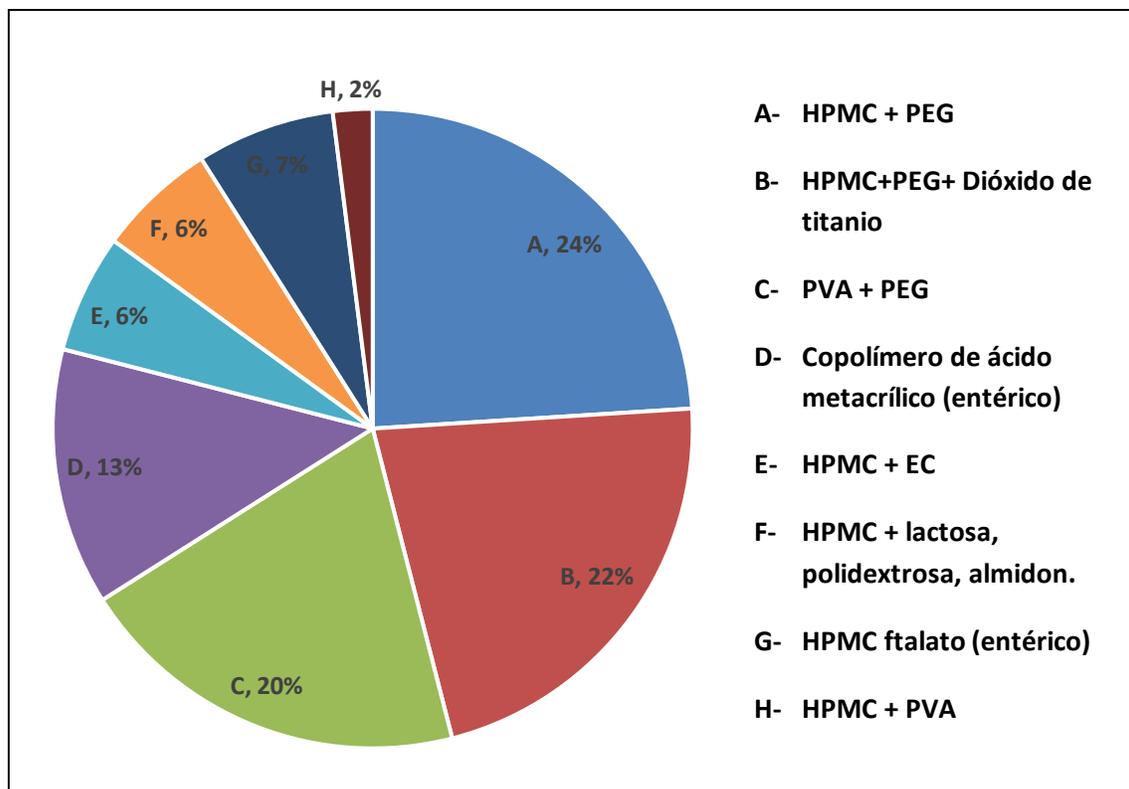


Figura 3.11 Gráfica de los tipos de recubrimiento que utilizan diferentes industrias en Brasil. Imagen tomada de Quality Deviation Handling on the Polymeric Coating of Pharmaceutical Tablets, 02May2019.Modificada por Mariela Hernández

- Hidroxipropilmetilcelulosa con polietilenglicol (HPMC / PEG) se destacó como la opción de recubrimiento para tabletas más utilizada en las empresas estudiadas, con casi un cuarto del total de resultados. Es un recubrimiento estético, con protección mecánica y baja protección contra la humedad.
- El HPMC / PEG con dióxido de titanio (TiO_2) fue el segundo más frecuente (21,74%), con la misma función que el primero, además del color blanco. Las películas que contienen dióxido de titanio también pueden proteger al fármaco de la degradación inducida por la luz, dependiendo de su concentración y el grosor de la película resultante. El HPMC presenta una forma de curva molecular similar a la del PEG, que confiere una buena mezcla de polímero y plastificante, lo que proporciona una mejor movilidad para el recubrimiento de la película, además de la temperatura de

cristalización más baja. Además, la flexibilidad para elegir alcohol o agua como disolvente y las bajas temperaturas de la aplicación permiten que este sistema se use en diferentes formulaciones de medicamentos. El etanol facilita este proceso industrial, con períodos de secado más cortos, pero el agua es la opción preferida debido a problemas medioambientales y también solo cuando la humedad no es un problema para el sustrato.

- El tercer recubrimiento más votado fue la película de base acuosa de alcohol polivinílico con polietilenglicol (PVA / PEG). Es un recubrimiento estético con aspecto liso y brillante, protección mecánica y mayor protección contra la humedad. El polímero PVA es biodegradable, tiene buena resistencia y confiere recubrimientos uniformes con una mayor adhesión de la película en diferentes formulaciones.
- Los recubrimientos de liberación prolongada aparecieron con una frecuencia significativamente menor. El recubrimiento entérico basado en el copolímero de ácido metacrílico es el más común (el 4º más votado), este recubrimiento proporciona liberación retardada.
- La mezcla de dos polímeros para aumentar el rendimiento de la película aparece como menos común, con 3 representantes: el HPMC con hidroxipropilcelulosa (HPMC / HPC), lo que hace que una película más resistente tenga más adherencia;
- La HPMC con etilcelulosa (HPMC / EC) proporciona una liberación retardada debido a la insolubilidad de la EC.
- El HPMC con PVA tiene los beneficios de ambos polímeros, como temperaturas de aplicación más bajas y protección contra la humedad; La HPMC con etilcelulosa (HPMC / EC) proporciona una liberación retardada debido a la insolubilidad de la EC.

En la tabla siguiente se muestran algunos ejemplos de sistemas de recubrimiento ya preparados.

Función Marca	Liberación inmediata	Liberación controlada	Liberación entérica
COLORCON (12)	Opadry® Opadry® II Opadry® QX Opadry® SGR Opadry® amb II Opadry® fx™ Opalux® Opadry® EZ	Surelease® ETHOCEL™ ETHOCEL™ HP Opadry® CA Opadry® EC	Acryl-EZE® Acryl-EZE® II ENTERACT™ Opadry® Enteric Nutrateric® Sureteric®
DVA (13)	Easy Coat® ST Easy Coat® MT	Easy Coat® NT	Easy Coat® NT
ASHLAND (14)	Aquarius® Preferred Aquarius® Prime Aquarius® Protect	Aquarius® Control SRX	Aquarius® Control ENA
EVONIK HEALTH CARE (15)	Eudracolor® Eudragit® E100	Eudragit® NE 30D Eudragit® RL100 Eudragit® RL 30 D Eudragit® RS 100 Eudragit® RS 30 D	Eudragit® FS 30 D Eudragit® L 100 Eudragit® L 100-55 Eudragit® S 100
SEPPIC (16)	SEPISPERSE™ Sepifilm™ LP Sepifilm™ PW Sepifilm™ SN Sepifilm™ GLOSS		

Tabla 6. Ejemplos de sistemas de recubrimiento ya preparados.

Un producto recubierto con película y su proceso de fabricación asociado deben diseñarse y controlarse para garantizar que las características del recubrimiento sean evidentes:

- Mostrar una cobertura uniforme y el color del recubrimiento a lo largo de cada unidad de dosificación dentro de un lote y de un lote a otro
- Mostrar la ausencia de defectos que resten valor a la apariencia del producto acabado o que afecten a la dosis o la funcionalidad y estabilidad.
- Cumplir con las especificaciones de productos terminados y cualquier requisito de compendio relevante.



3.12 Tabletas recubiertas con película.

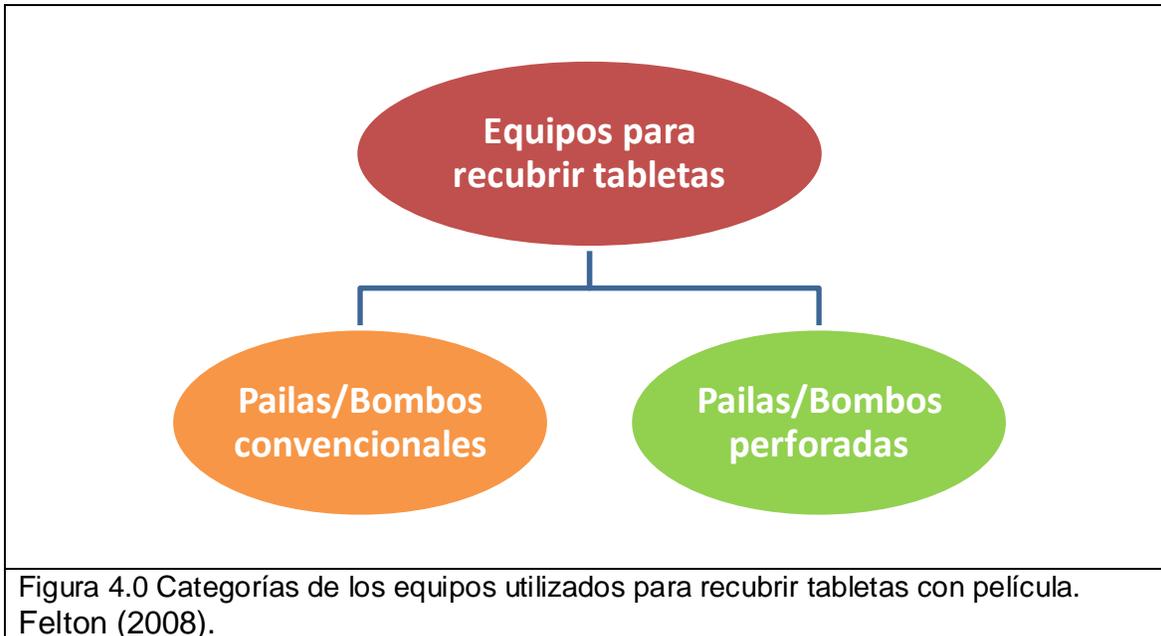
Imagen tomada de <https://www.indiamart.com>, 12Abr2019.

Referencias

- (1) S. Porter, G. S. (2017). Developing Solid Oral Dosage Forms. *Elsevier Inc*, 953-987.
- (2) Michael E. Aulton, K. M. (2013). *Aulton's Pharmaceuticals, The design and manufacture of medicines*. London: Elsevier.
- (3) DR.P.H. Sharma, S. K (2013), Review on Polymers Used For Film Coating, *Asian Journal of Pharmaceutical Technology & Innovation*, 01-16.
- (4) Praveen Kumar Gaur, S. M. (2014). Film Coating Technology: Past, Present and Future. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacology*, 57-67.
- (5) Manish Kumar, M. P. (2017). Colourants and Additives: Existing and Emerging Safety Concerns. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 525-533.
- (6) Erica Costa Fernandes, Nathalia Rondolfo, Viviane Beraldo-de-Araújo, Laura Oliveira-Nascimento, Quality Deviation Handling on the Polymeric Coating of Pharmaceutical Tablets, Springer Science+Business Media, LLC, Springer Nature 2018.
- (7) Graham Cole, J. H. (2002). *Pharmaceutical Coating Technology*. Bristol: Taylor & Francis.
- (8) ResearchGate GmbH, (20 de Mayo del 2019). Obtenido de <https://www.researchgate.net/>.
- (9) Organic dyes and pigments (20 de Abril del 2019). Obtenido de <https://www.organicdye.com/dyes/lakes/>.
- (10) Tablet press club (20 de Abril del 2019). Obtenido de <https://www.tabletpressclub.com/product-p/blu50.htm>.
- (11) IndiaMART (12 de Abril del 2019). Obtenido de <https://www.indiamart.com>.
- (12) Colorcon (15 de Mayo del 2019). Obtenido de <https://www.colorcon.com/>.
- (13) DVA (15 de Mayo del 2019). Obtenido de <https://www.dva.mx/>.
- (14) Ashland (15 de Mayo del 2019). Obtenido de <https://www.ashland.com/>.
- (15) Evonik (15 de Mayo del 2019). Obtenido de <https://healthcare.evonik.com/>.
- (16) SEPPIC (15 de Mayo del 2019). Obtenido de <https://www.seppic.com>.

4. EQUIPO PARA RECUBRIMIENTO DE TABLETAS

Los equipos utilizados para recubrir tabletas con película se pueden clasificar en dos categorías generales. (1)



Estos sistemas se utilizan para contener los materiales que se están recubriendo y proporcionan un entorno para que el recubrimiento se seque, así como proporcionar un medio para asegurar que la misma cantidad de material de recubrimiento se aplique uniformemente a cada tableta transportándose de una manera controlada y deseada. (1)

Actualmente es posible utilizar equipos de recubrimiento convencionales, pero generalmente se emplean equipos especializados (bombos perforados) para aprovechar un proceso más rápido y eficiente, así como un alto grado de automatización. (2)

4.1. Bombos no perforados/Bombos convencionales.

Hace aproximadamente 100 años, se inventó la paila de recubrimiento. Una gran cantidad de productos fueron y algunos aún están siendo recubiertos en bombos convencionales. Utilizado principalmente para el recubrimiento de azúcar, este sistema utiliza aire de secado soplado sobre la superficie de los núcleos que están en el bombo, el aire de escape es retirado por un colector situado en el perímetro exterior de la abertura de la paila. (1)

Inicialmente, se colocó una paila profunda al final de un eje giratorio inclinado. El eje se giraba a una velocidad constante por medio de una manivela, y se aplicaba calor colocando fuego abierto debajo de la paila mientras giraba, las tabletas se colocaban dentro de la paila una vez que este estaba caliente y se giraban en la paila para asegurar que el azúcar se pegara a las tabletas, Figura 4.1. (1)



Figura 4.1 Bombo convencional de recubrimiento de tabletas, Francia 1915-1925. Imagen tomada de <https://wellcomecollection.org/>, Museo de Ciencia de Londres, 04Abr2019.

Hasta hace aproximadamente 25 años, las únicas mejoras reales de este diseño fueron el reemplazo de la manivela con un motor y el uso de aire caliente forzado en lugar de una llama abierta. Este tipo de equipo de recubrimiento era adecuado para el tipo de recubrimiento que se estaba haciendo: el recubrimiento de azúcar. (1)

Cuando se introdujo el recubrimiento de película para sustituir el recubrimiento de azúcar, se hicieron mejoras en el diseño del equipo de manejo de aire caliente y se instalaron mejores sistemas de escape para aumentar el flujo de aire en las bandejas. (Figura 4.2)



Figura 4. 2 Bombo de recubrimiento con sistema de entrada y escape.
Imagen tomada de <https://www.sbmachtech.com/conventional-coating-pan-1778339.html>, 20Abr2019.

Estas modificaciones demostraron ser adecuadas para recubrimientos de película basados en solventes orgánicos altamente volátiles, y este tipo de recubrimiento se convirtió en el estándar de la industria y se mantuvo así durante muchos años.

Sin embargo, a medida que la necesidad de reducir el uso de disolventes orgánicos se hizo importante, se encontró que estas modificaciones no proporcionaban condiciones de secado adecuadas para recubrimientos que utilizan agua como disolvente debido al alto calor latente de vaporización del agua (539 kcal/kg), que es mucho mayor que el de los disolventes orgánicos utilizados popularmente (alrededor de 200 kcal/kg para etanol).

Para mejorar la utilización del aire de secado, se desarrollaron paletas de inmersión (Fig. 4.3). Este dispositivo consistía en un colector de aire de suministro y escape, que se sumerge en la cama de las tabletas. La eficiencia de secado se mejora, pero hay algunas desventajas. La espada estacionaria, que desplaza algún producto (reduciendo el tamaño del lote), puede afectar la mezcla en la paila. Además, a medida que las tabletas caen en cascada en el dispositivo, puede producirse un desgaste del núcleo o abrasión del recubrimiento. (1)



Figura 4.3 Paletas de inmersión.

Imagen de IMA tomada de <https://ima.it/pharma/machine/gs-ht-he-hp/#productGallery-1>, 20Feb2019

Actualmente estos equipos se siguen utilizando en algunos medicamentos a pesar de las dificultades de automatización del equipo y los largos tiempos de proceso requeridos debido a una baja capacidad de secado. (3)

Las principales desventajas asociadas con estas pailas convencionales son: (3)

- Un tiempo de proceso muy largo comparado con los bombos perforados
- Una baja reproducibilidad del proceso
- Un alto costo operacional
- Un gran requerimiento de espacio en el piso y, por lo tanto, una mayor inversión de capital
- Debido a la ausencia de automatización de las pailas convencionales, es difícil controlar todos los parámetros de recubrimiento.

Actualmente las pailas convencionales más modernas y su sistema de recubrimiento con paletas de inmersión se pueden observar en las figuras 4.4 y 4.5 correspondientemente.



Figura 4.4. Pailas no perforadas usadas actualmente.

Imágenes tomadas de <http://www.gskoating.com/ita/line/1>, 02Abr2019



4.2. Bombos perforados

Los bombos perforados fueron desarrollados para mejorar la reproducibilidad y en consecuencia la calidad y seguridad del producto con recubrimiento final (3) aumentando la eficiencia de secado, lo que hace al extraer el aire a través de la cama en lugar de suministrar aire a la superficie de la cama solamente, Figura 4.6.

(1)



Figura 4.6 Bombo perforado

Imagen tomada de <http://unitedpharmatek.com/>, 02Abr2019

Según el tipo de proceso, las pailas/bombos de recubrimiento perforados se pueden clasificar en: (4)

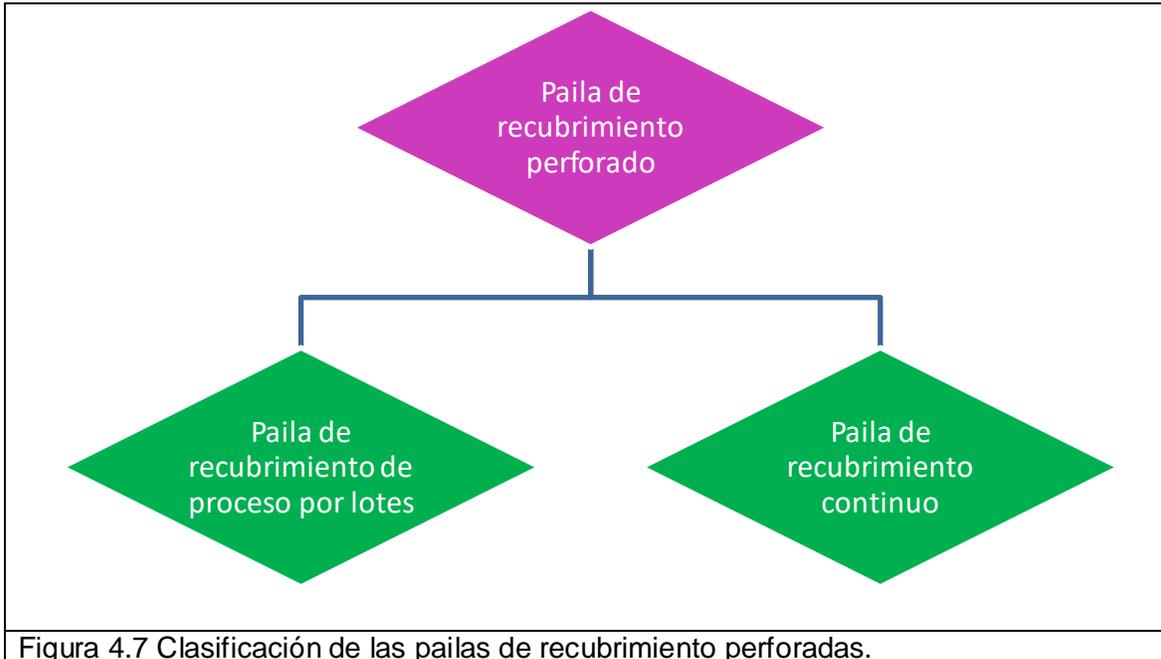


Figura 4.7 Clasificación de las pailas de recubrimiento perforadas.

4.3. Equipos de recubrimiento por lotes

Los equipos modernos de recubrimiento usados para el recubrimiento por lotes son bombos perforados y algunos ejemplos típicos incluyen: (2)



Figura 4.8 Ejemplos de equipos de recubrimiento por lotes, Accela Cota y Premier Coater. Imágenes tomadas de <https://www.thomaseng.com/> y <https://www.bosch.com>, 02Abr2019



Figura 4.9 Ejemplos de equipos de recubrimiento por lotes, Hi-Coater y Driacoater. Imágenes tomadas de <https://www.vector.com/> y <https://www.driam.de/en/home-e/>, 02Abr2019



Figura 4.10 Ejemplos de equipos de recubrimiento por lotes, BCF Coater, IDAC. Imágenes tomadas de <https://www.bohle.com/es-es> y <https://www.dumoulin.fr/>, 02Abr2019.



Figura 4.11 Ejemplos de equipos de recubrimiento por lotes, Fast Coat, HDC 50/600. Imágenes tomadas de <https://www.oharatech.com> y <https://www.diosna.com/uk/the-pharma-experts/products/tablet-coater/>, 02Abr2019



Figura 4.12 Ejemplos de equipos de recubrimiento por lotes, GCC y Technicota 400. Imágenes tomadas de <https://www.glatt.com/en/home/> y <https://www.coatingsystems.co.uk/>, 02Abr2019

Los tamaños de lote en estos sistemas varían para las diferentes marcas de pailas y para las diferentes necesidades (laboratorio, piloto o planta de producción), algunos ejemplos se presentan en la Tabla 7.

CAPACIDAD DE LAS PAILAS DE RECUBRIMIENTO			
Marca	Equipo para lotes de laboratorio	Equipo para lotes piloto	Equipo para planta de producción
Diosna	MINILAB RC 50.0 – 3200.0 g	MINILAB RC 1.7 - 12.0 Kg	HDC 50-600 5.0 – 500.0 Kg
Glatt	GC1 100.0 g - 2.5 Kg	GC2 1.3 Kg – 12.0 Kg	GCS 125.0 – 700.0 Kg
Ohara	LABCOAT BENCHTOP 0.25 Kg- 0.5 Kg	PILOT LABCOAT 3.0 Kg- 130 Kg	FAST COAT 50.0 Kg- 544 Kg
Vector	LDCS- HI COATER 0.8 Kg – 6.4 Kg	LDCS- PILOT HC 2.2 Kg – 44.0 Kg	VHC HI COATER 40.0 Kg – 1200.0 Kg

Tabla 7. Comparación de la capacidad de los tamaños de lote para las diferentes pailas de recubrimiento de diferentes marcas. (6), (17), (19), (20).

En la Figura 4.13 se muestra un diagrama del equipo de recubrimiento por lotes.

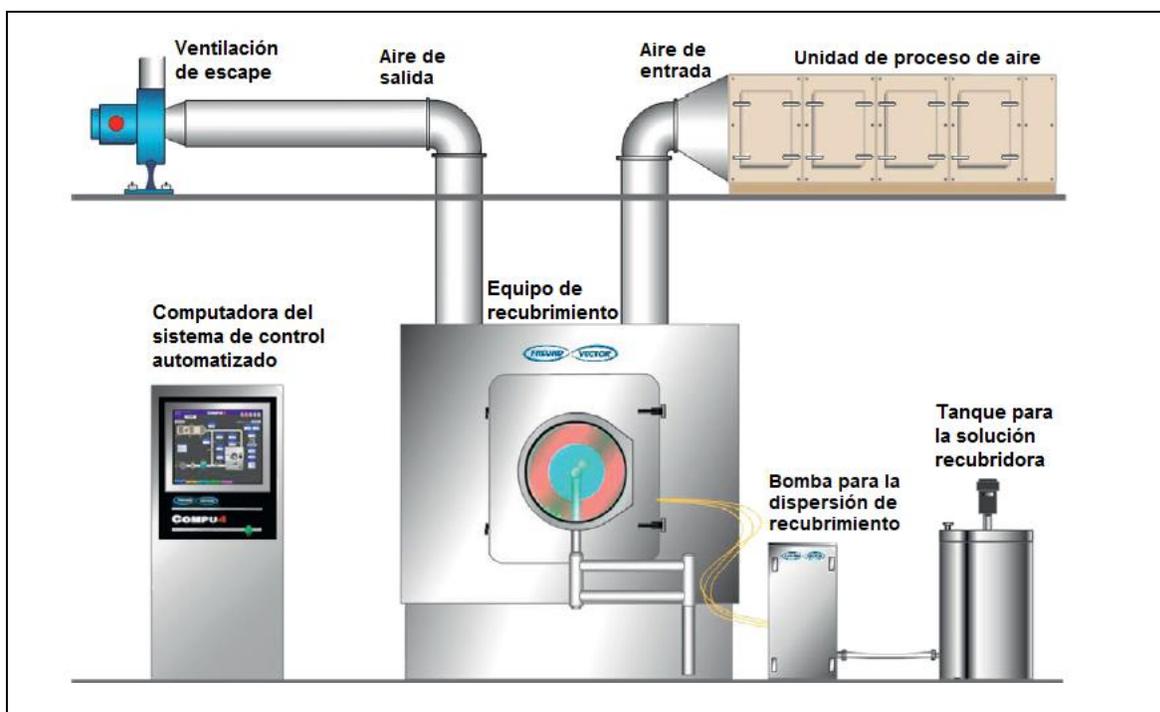


Figura 4.13 Diagrama del proceso del equipo de recubrimiento por lotes. Imagen tomada de S. Porter (2017). Editada por Mariela Hernández

Un típico equipo de recubrimiento de tabletas con paila perforada, como se muestra en la Figura 4.13 consta de los siguientes componentes básicos:

1. Una unidad de proceso de aire.
2. Una paila de recubrimiento (bombo o tambor) con deflectores internos. (Figura 4.14)
3. Un sistema de rociado que consiste en una o más pistolas rociadoras ajustadas dentro de la paila de recubrimiento y conectadas a través de una manguera y bomba peristáltica hacia un tanque que contiene la dispersión de recubrimiento.
4. Un sistema de manejo de aire de escape, que incluye un ventilador o soplador y un filtro de escape.

Durante el recubrimiento, un operador carga un lote de tabletas en la bandeja de recubrimiento, que gira sobre un eje horizontal.

A medida que la bandeja gira, los deflectores ayudan a mezclar las tabletas, creando un movimiento en cascada en la cama de las tabletas.

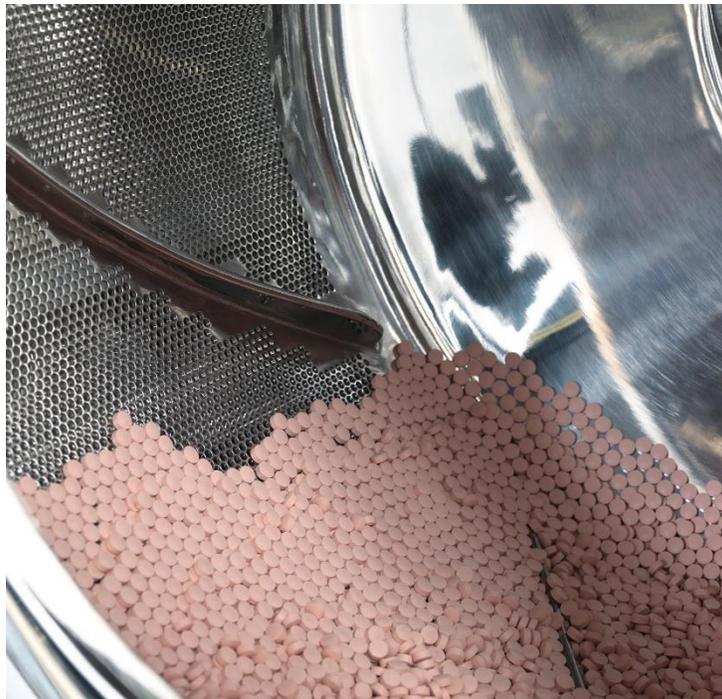


Figura 4.14 Deflectores/ Baffles dentro de un bombo perforado.
Imagen tomada de <https://ima.it/>, 05May2019

Las pistolas rociadoras atomizan y dirigen la suspensión de recubrimiento a las tabletas en cascada, cubriéndolas uniformemente a medida que pasan a través de la zona de rociado. Al mismo tiempo, el ventilador de aire de proceso fuerza el aire caliente y acondicionado en la paila para secar las tabletas recubiertas, y el ventilador de extracción extrae el aire de proceso a través de la cama de la tableta y eliminando la humedad evaporada del solvente. (5)

4.4. UNIDAD DE PROCESO DE AIRE

El manejo del aire del proceso es un aspecto crítico del proceso de recubrimiento de la tableta. (5)

Todos los equipos de recubrimiento, incluidos los del proceso de recubrimiento continuo, requieren aire acondicionado para lograr que los solventes (acuosos u orgánicos) se evaporen rápidamente.

El aire de proceso generalmente debe:

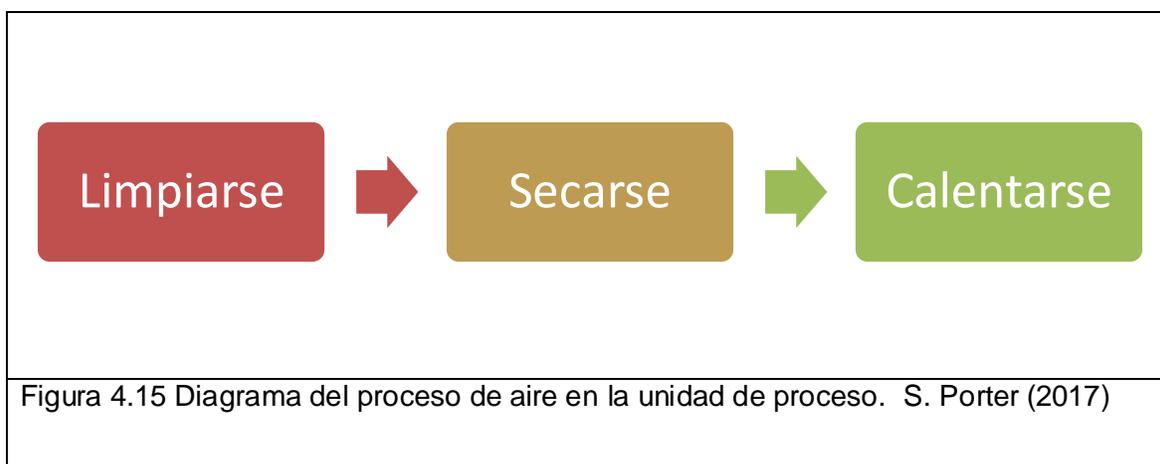
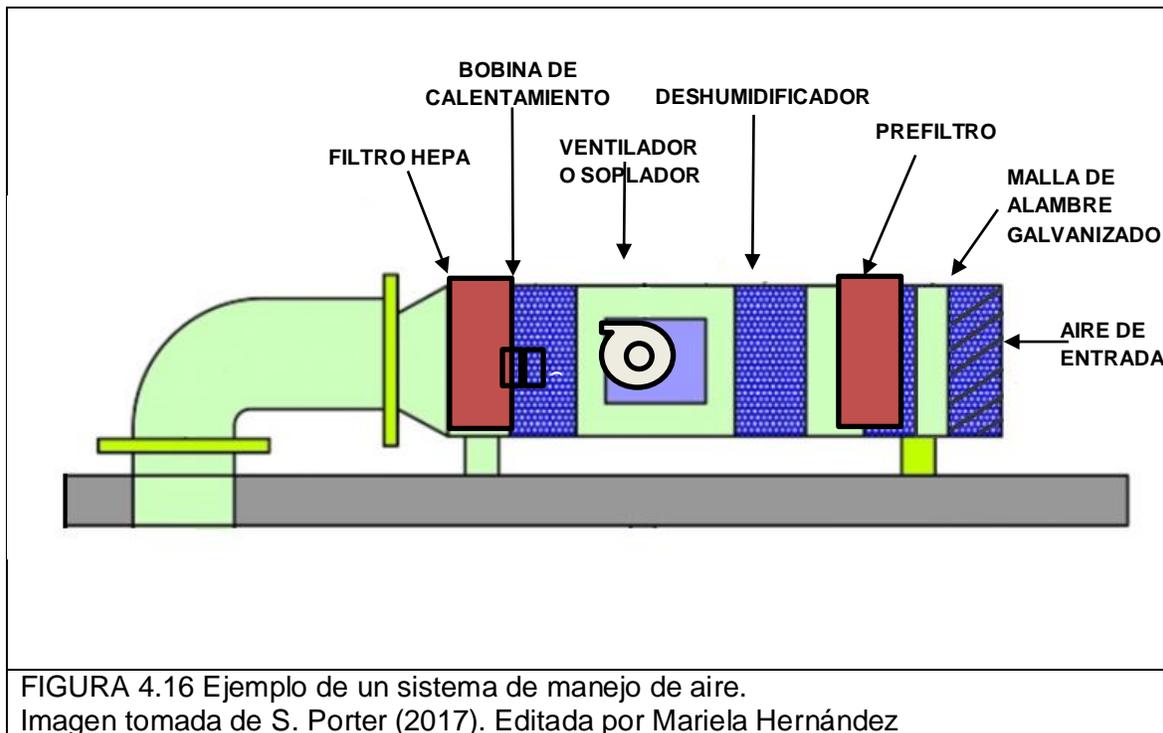


Figura 4.15 Diagrama del proceso de aire en la unidad de proceso. S. Porter (2017)

Un controlador de aire se utiliza para realizar estas funciones. Un sistema típico de manejo de aire está formado por diferentes secciones funcionales, como se muestra en la Figura 4.16



La unidad de proceso de aire incluye un ventilador o soplador, un filtro de entrada, elementos de calentamiento y una unidad de deshumidificación con bobinas de enfriamiento y / o desecante. (5)

La primera sección generalmente estará compuesta de dos filtros: una pantalla de malla de alambre galvanizado seguida de un prefiltro. (4)

Normalmente, el producto terminado se enfría antes de retirarlo de la paila de recubrimiento una vez que se completa la aplicación del recubrimiento por pulverización, por lo que el sistema de aire comprende un ventilador para la cantidad adecuada de aire de proceso y facilitar la transferencia de calor al producto.

La etapa final de un sistema de aire debe ser un filtro de aire de partículas de alta eficiencia (HEPA) para proporcionar aire limpio con una eficiencia del 99.97%.

El conducto de aire de salida del proceso se debe conectar a un colector de polvo para recolectar los sólidos que no se adhirieron al producto o el polvo que se genera cuando el producto se carga en la bandeja de recubrimiento.

El colector de polvo también debe diseñarse con un respiradero de explosión que alivie la presión en caso de una explosión de polvo. Cuando el recubrimiento de la película se realiza con un solvente orgánico, todo el sistema debe diseñarse para contener una explosión o permitir que la explosión se ventile de manera segura. (4)

Un ejemplo de un sistema de aire de entrada son los sistemas de manejo de Thomas Air los cuales están diseñados para brindar alta eficiencia y total flexibilidad. Estas unidades de tratamiento de aire de grado industrial incluyen prefiltro, soplador de entrada, intercambiadores de calor y filtros HEPA opcionales.

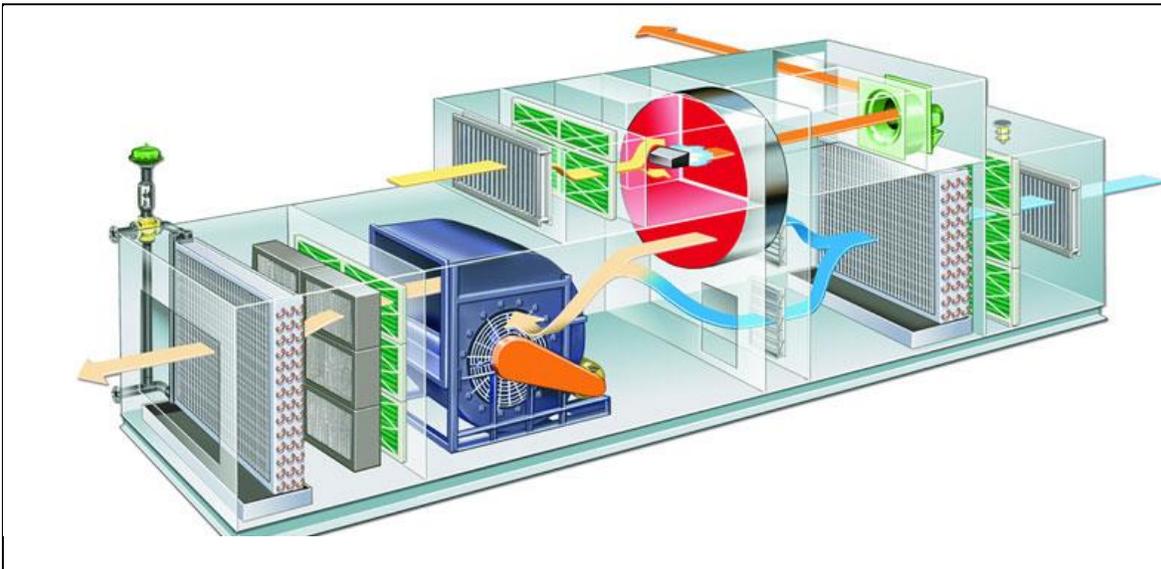


Figura 4.17 Sistema de proceso de aire, Thomas Air. Imagen tomada de thomaseng.com, 07May2019.

4.5. SISTEMA DE PULVERIZACIÓN/ATOMIZACIÓN

Para proporcionar la dispersión de recubrimiento a la tableta generalmente se usan pistolas de pulverización neumática y actualmente se están desarrollando las pistolas de pulverización ultrasónica de las cuales se hablará más adelante.

Cuando se está aplicando el recubrimiento a las tabletas se debe emplear un agitador en el tanque de la dispersión de recubrimiento para evitar la precipitación de los sólidos.

4.5.1. Pistolas de pulverización neumáticas

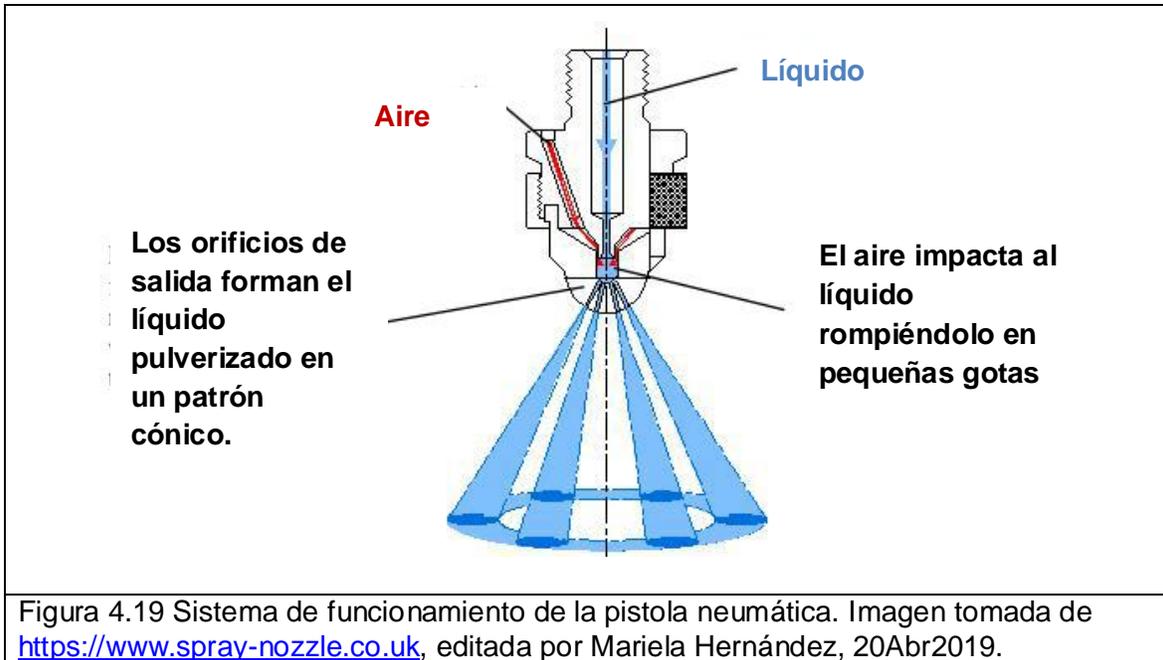
En las pistolas de pulverización neumáticas la atomización se genera mediante una corriente de aire comprimido que incide en la corriente de líquido a medida que emerge de la boquilla.



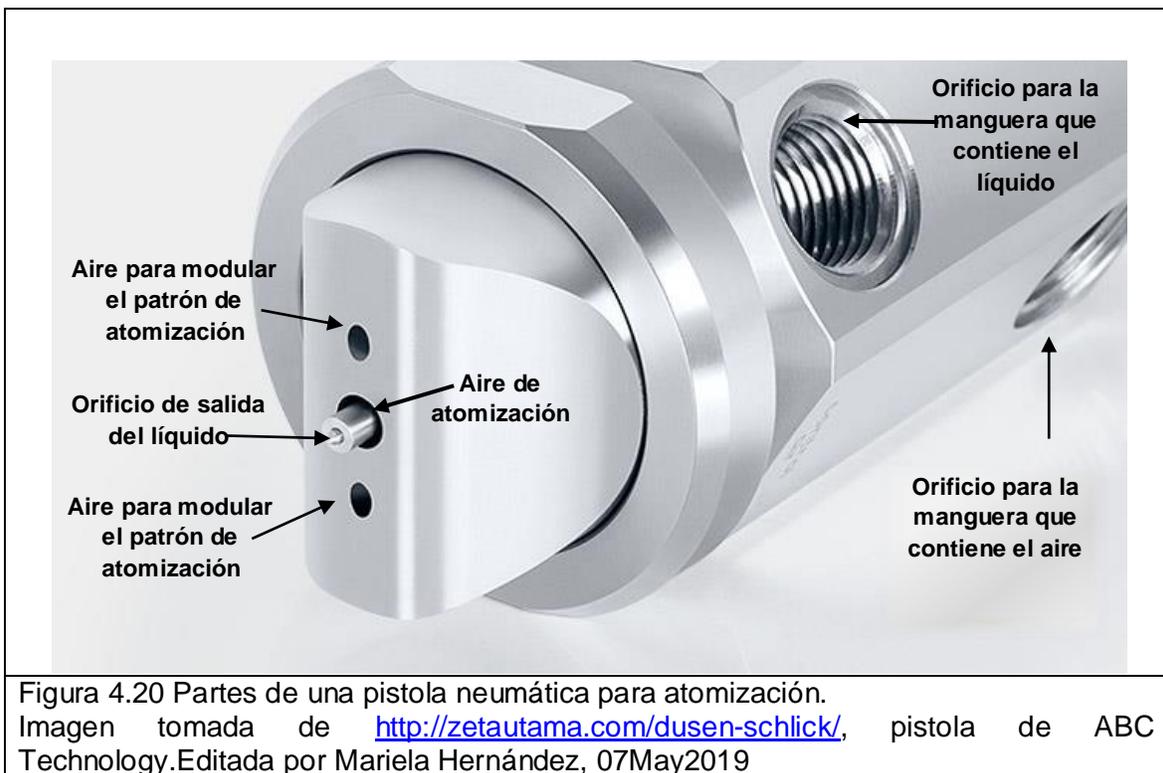
Figura 4.18 Ejemplo de pistola neumática.

Imagen tomada de <http://cronimo.com/Cronimo2010/index2.html>, 07May2019

La pistola neumática lleva al líquido a través de un orificio, que luego se somete a una corriente de aire comprimido y al pasar a través de un orificio estrecho el líquido que viene de la boquilla se pulveriza y se convierte en pequeñas gotas. (Figura 4.19)



El tamaño de las gotas, la distribución de las gotas y el tipo de patrón están determinados por la cantidad de flujo de aire comprimido, la presión y la configuración física de la pistola rociadora. En la Figura 4.20 se proporciona una ilustración de una pistola de pulverización neumática.



En todos los tipos de pistolas rociadoras, al cambiar el caudal de aplicación, también cambiarán el patrón, el tamaño de la gota, la distribución de la gota y la velocidad de la gota. La pistola neumática proporciona una gran flexibilidad porque el aire de atomización se puede variar para obtener las características de gota de pulverización deseadas sin cambiar la boquilla.

4.5.2. Pistolas de pulverización ultrasónica

La técnica de atomización ultrasónica donde la vibración de sonido de alta frecuencia genera una niebla fina de solución, se utiliza para el recubrimiento por pulverización y actualmente para tabletas se utiliza en investigación y desarrollo.

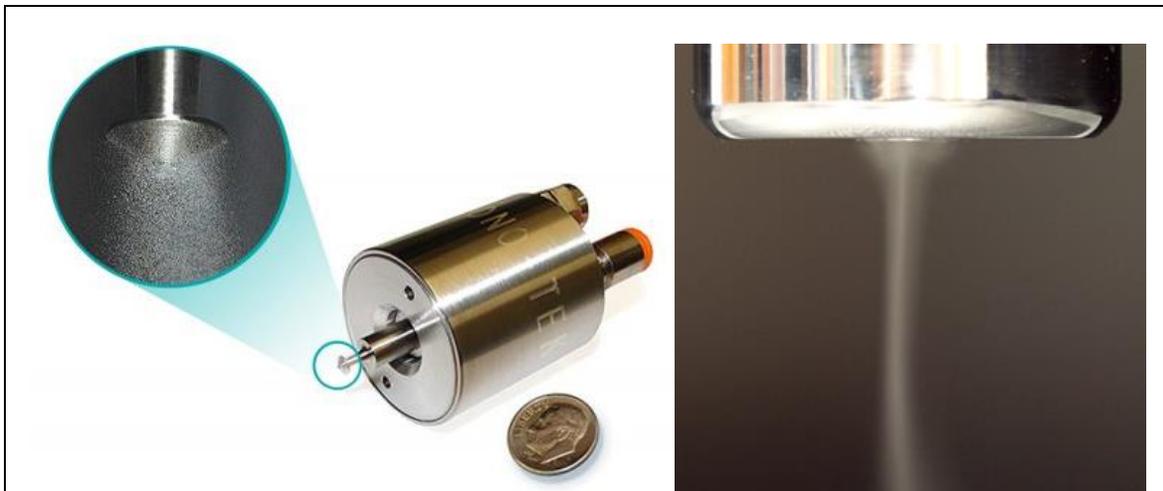


Figura 4.21 Pistolas de pulverización ultrasónica
Imágenes tomadas de <https://www.sono-tek.com/>, 05Abr2019.

Estas pistolas se utilizan con sus respectivos equipos de pulverización ultrasónica como el que podemos observar en la figura, y actualmente las tabletas se recubren directamente y no en pailas de recubrimiento.



Figura 4.22 Equipo de pulverización ultrasónica
Imagen tomada de <https://www.sono-tek.com/>,05Abr2019

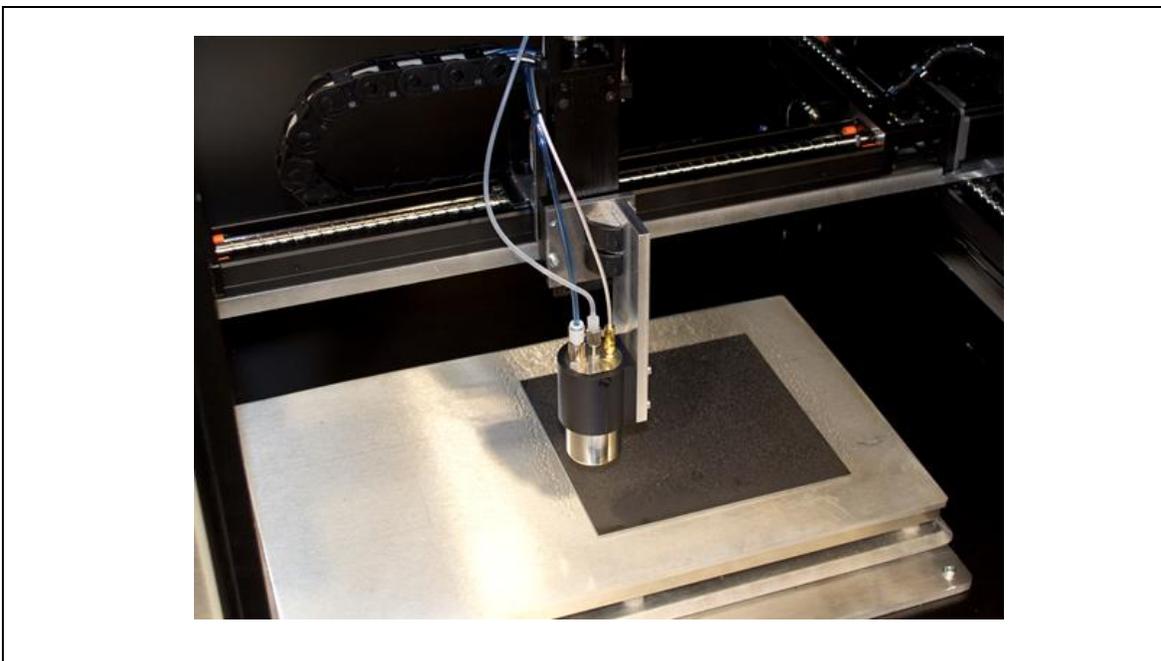
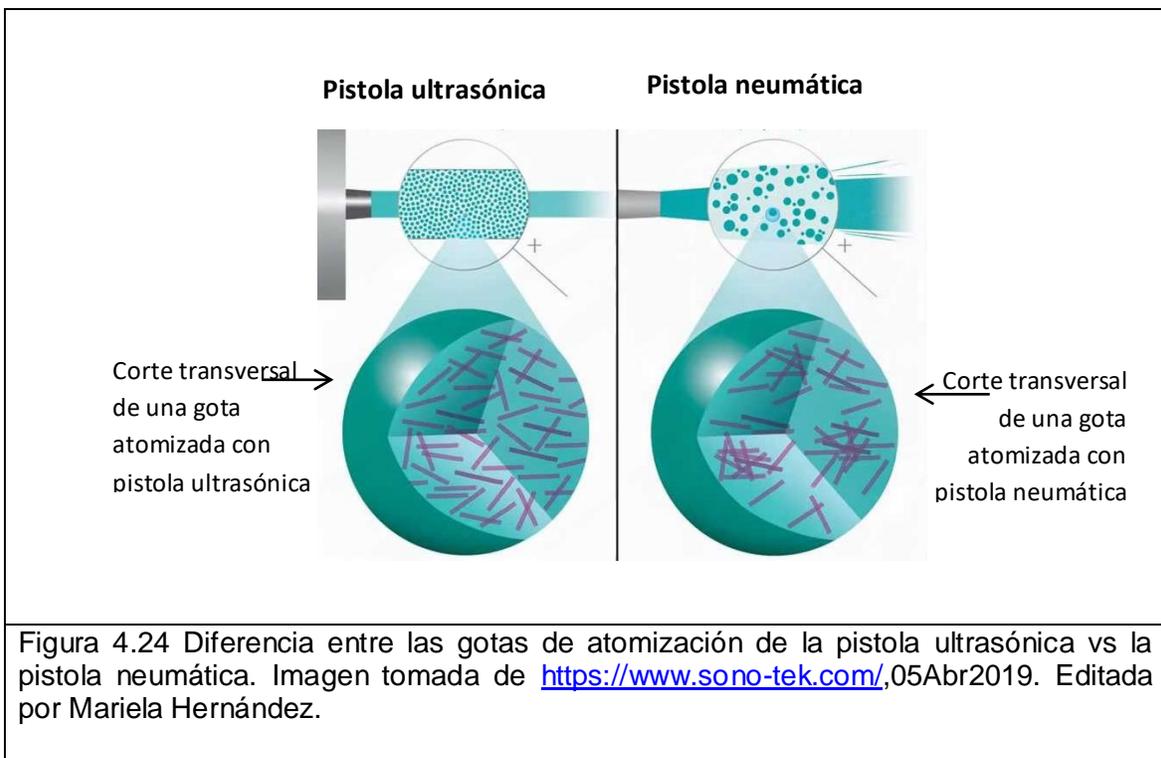


Figura 4.23 Pulverización ultrasónica
Imagen tomada de <https://www.sono-tek.com/>,05Abr2019

Las boquillas ultrasónicas funcionan al convertir ondas de sonido de alta frecuencia en energía mecánica que se transfiere a un líquido, creando ondas estacionarias. A medida que el líquido sale de la superficie de atomización de la boquilla, se rompe en una fina niebla de gotitas de tamaño micrométrico uniforme.

A diferencia de las boquillas de presión, las boquillas ultrasónicas no fuerzan los líquidos a través de un pequeño orificio que usa alta presión para producir un rociado. El líquido se alimenta a través del centro de una boquilla con un orificio relativamente grande, sin presión, y se atomiza debido a las vibraciones ultrasónicas en la boquilla.

El rociado no presurizado a baja velocidad se controla fácilmente y reduce significativamente la cantidad de exceso de rociado, ya que las gotas se depositan en el sustrato, en lugar de rebotar en él. Esto se traduce en ahorros sustanciales de material y reducción de emisiones al medio ambiente.



Las boquillas de pulverización ultrasónicas abren una amplia gama de nuevas posibilidades de aplicación. Las boquillas son ideales, por ejemplo, cuando se requieren caudales de aplicación muy bajos. Y ofrecen beneficios únicos al rociar partículas en suspensión, manteniendo las partículas uniformemente suspendidas durante todo el proceso de rociado a través de la acción ultrasónica de la boquilla. Esto da como resultado una dispersión más uniforme de partículas funcionales en capas más delgadas.

4.6. BRAZOS DE SOPORTE PARA PISTOLAS DE PULVERIZACIÓN

En los equipos para planta de producción se necesita más de una pistola de recubrimiento dentro de la paila debido a su tamaño y profundidad, por lo que se utilizan brazos de soporte.

Los brazos de soporte son sistemas integrados de recubrimiento diseñados para reducir costos, simplificar la instalación y reducir el mantenimiento.

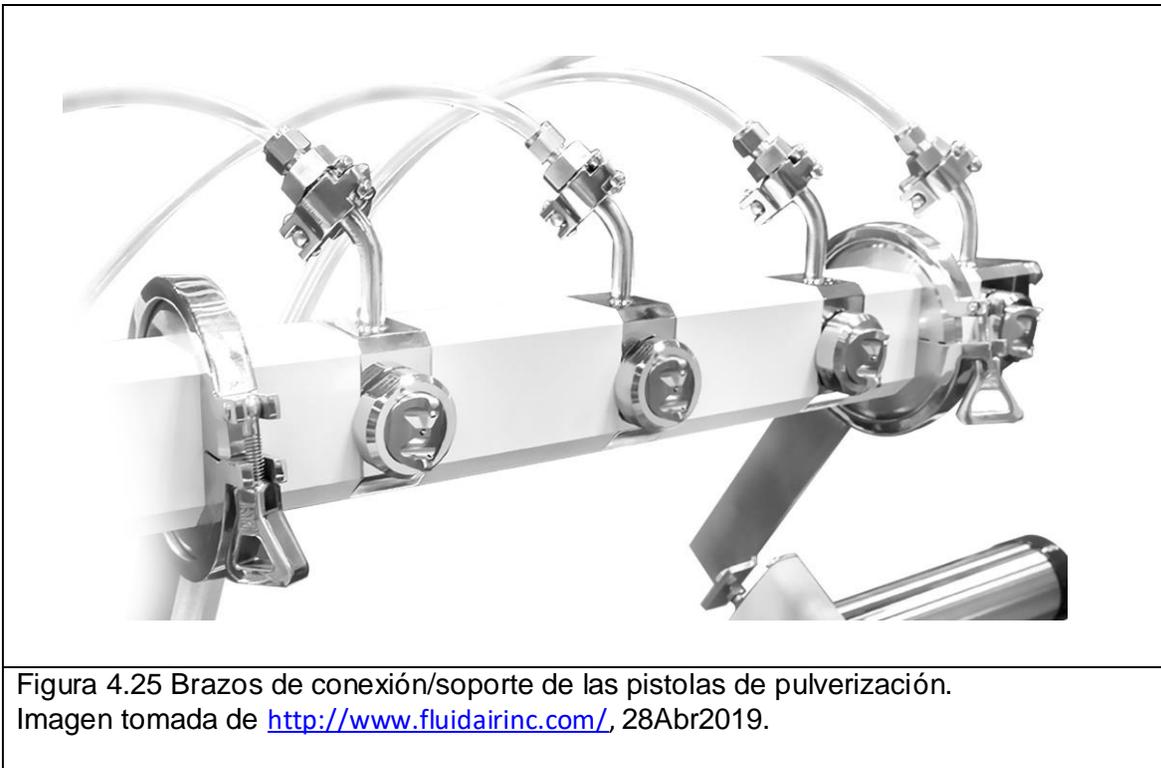
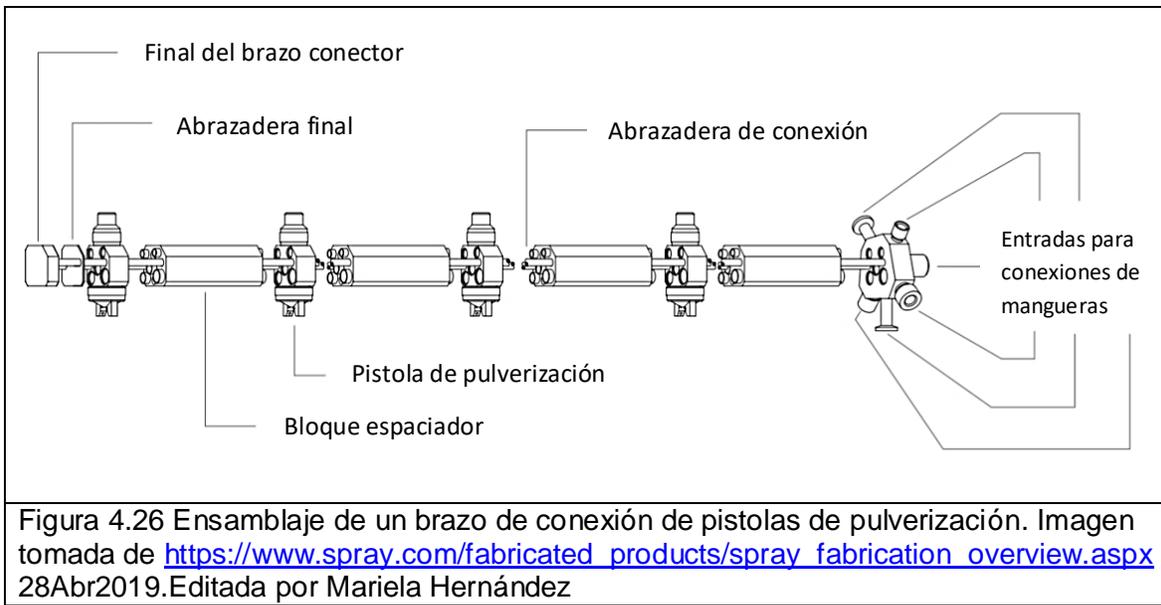


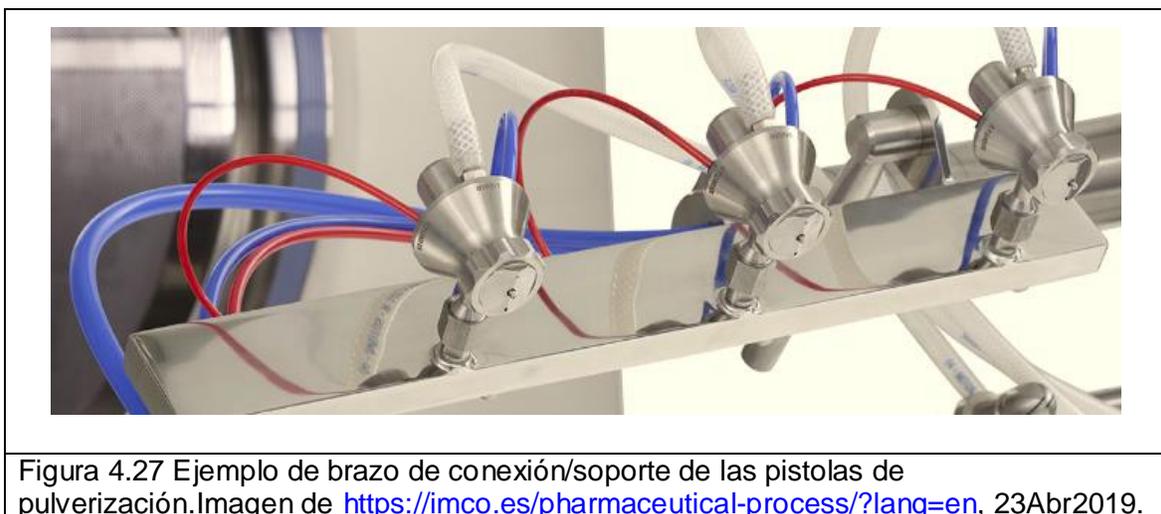
Figura 4.25 Brazos de conexión/soporte de las pistolas de pulverización.
Imagen tomada de <http://www.fluidairinc.com/>, 28Abr2019.

Cada brazo consta de una abrazadera final, una abrazadera de conexión, bloques espaciadores y de 2 o más boquillas de rociado, todas configuradas para satisfacer las necesidades de proceso. (10)



El flujo continuo de la dispersión de recubrimiento es significativo en los procesos de recubrimiento de tabletas porque muchos sistemas de recubrimiento son suspensiones (es decir, sólidos suspendidos en un líquido). Se debe tener mucho cuidado de agitar el líquido y dosificarlo hacia la boquilla a una velocidad de flujo suficientemente alta para evitar que los sólidos se sedimenten, lo que puede ocurrir si el líquido deja de fluir o si la velocidad de flujo es demasiado baja.

Al proporcionar un mecanismo para permitir que el líquido continúe fluyendo a través del sistema cuando la aguja cierra el flujo hacia la boquilla, un puerto de recirculación en el brazo de soporte mantiene la agitación de la solución de recubrimiento, permitiendo que los sólidos permanezcan en suspensión y, por lo tanto, reduciendo el riesgo de obstrucción / asentamiento.



4.7. BOMBA DE SUMINISTRO DE LA DISPERSIÓN DE RECUBRIMIENTO

Se puede usar una bomba individual para cada pistola rociadora o una sola bomba conectada a través de un cabezal múltiple para alimentar a todas las pistolas rociadoras.

El cabezal múltiple puede crear diferentes presiones en cada pistola debido a las caídas de presión en el tubo del colector, que a su vez causarían diferentes tamaños y distribuciones de gotas en cada pistola; un sistema múltiple también tiene la desventaja adicional de causar que se alimente líquido adicional a las pistolas de pulverización restantes en caso de que una o más boquillas se bloqueen. Muchos sistemas de pulverización utilizan una configuración de bomba múltiple para evitar el problema de caída de presión.

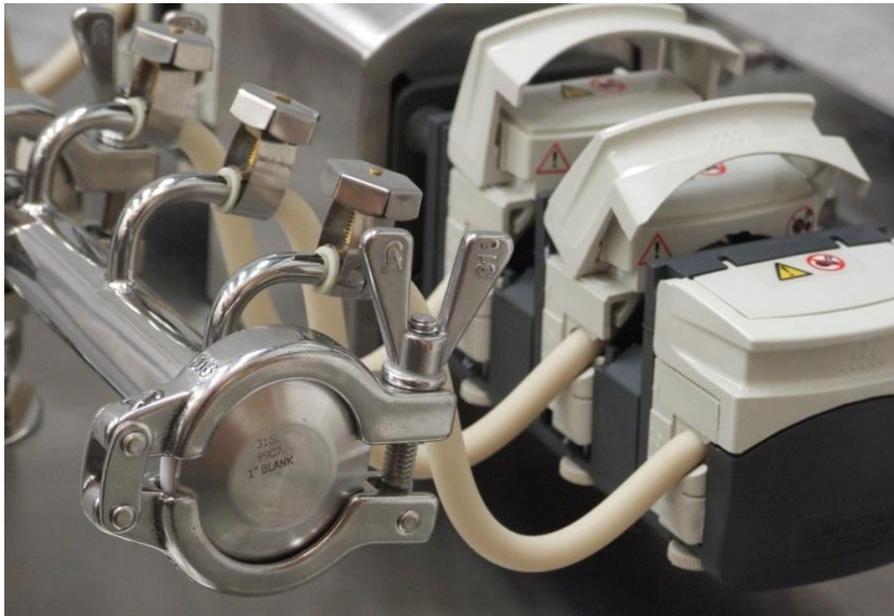


Figura 4.28 Ejemplo bomba con cabezal múltiple.

Imagen tomada de <https://www.coatingsystems.co.uk/gallery/>, 22Abr2019.

La disposición de circuito abierto descrita anteriormente para el sistema de aplicación por aspersion generalmente se usa con bombas peristálticas.



Figura 4.29 Ejemplo de bomba con cabezal múltiple.
Imagen tomada de <https://www.fishersci.ca/shop/products/watson-marlow>, 22Abr2019.

Para asegurar que se suministre el flujo y la presión adecuados a cada pistola rociadora, muchos de los sistemas de rociado incorporan una bomba separada (o un cabezal de bomba accionado desde un sistema de accionamiento común) para cada pistola rociadora. (4)



Figura 4.30 Proceso del paso de la solución a través de la manguera con la bomba de suministro peristáltica. Imágenes de <https://dosingsolutions.com/articles/peristaltic-pumps>, 22Abr2019.

Las conexiones para el sistema de rociado son muy críticas y se deben instalar con cuidado. Si hay una fuga en el tubo en el lado de entrada de la bomba, se crean burbujas de aire en la suspensión que se desplazan a las cabezas de rociado y causan distorsión en el patrón de rociado y la distribución del tamaño de las gotas.

Cualquier fuga en el tubo, la tubería o las conexiones provocará que el producto gotee porque todas las pistolas de rociado están montadas dentro de la paila de recubrimiento sobre el producto causando defectos en las tabletas. (4)

4.8. CONTROLES DEL SISTEMA DE RECUBRIMIENTO

Los controles del sistema pueden tomar una de varias formas y deben elegirse según la tolerancia requerida para el producto, el nivel de conocimiento técnico del operador y el grado de control deseado.

Hay básicamente tres tipos de sistemas: (4)

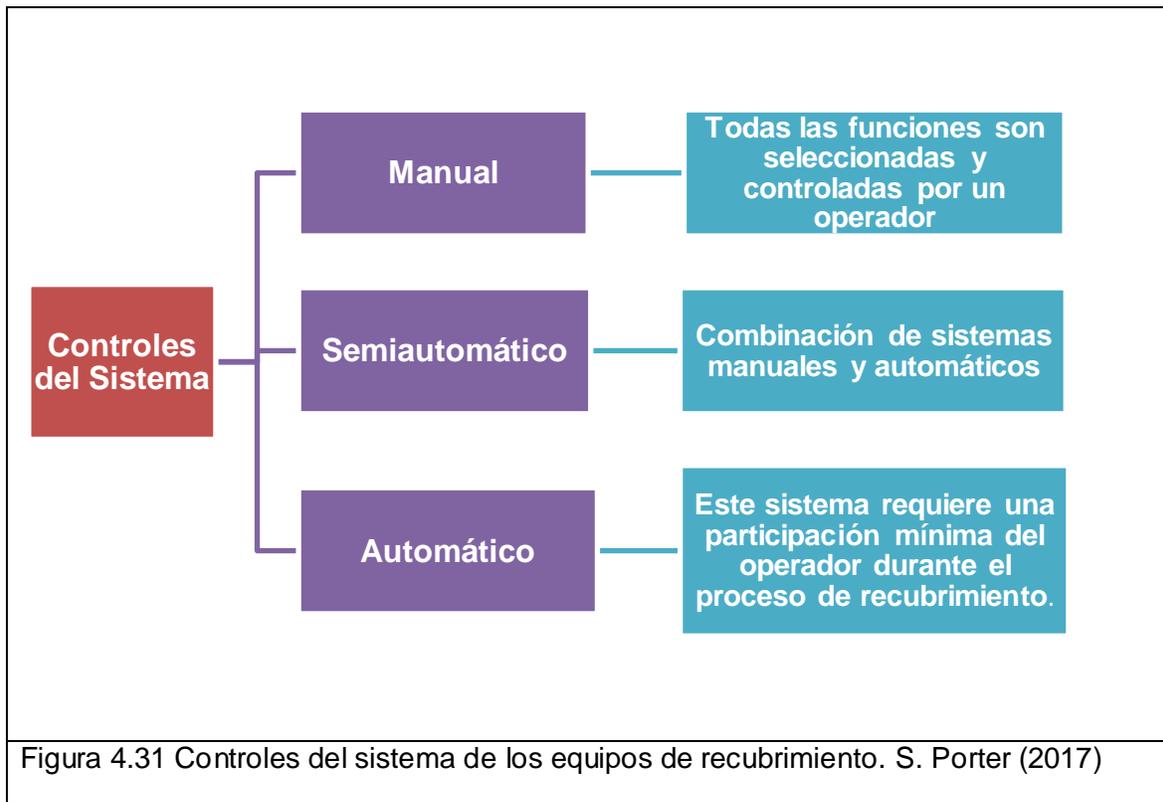


Figura 4.31 Controles del sistema de los equipos de recubrimiento. S. Porter (2017)

Típicamente, el diseño de un proceso de recubrimiento se basa en el equipo utilizado y las condiciones que se consideran críticas para su éxito. Idealmente, para cualquier proceso dado, estas condiciones deben mantenerse constantes: (4)

- Flujo de aire del proceso
- Temperatura del aire del proceso de entrada
- Humedad (o punto de rocío) en el aire de proceso que ingresa a la bandeja de recubrimiento
- Velocidad del bombo de recubrimiento
- Caudal de aplicación de la solución de recubrimiento

Los tres sistemas de control mencionados anteriormente requerirán la medición de ciertos parámetros para que cualquier sistema de recubrimiento funcione con resultados consistentes.

El sistema manual solo tendrá instrumentos que proporcionen lecturas locales, que son utilizadas por el operador para ajustar los controles. Ambos tipos de automatización requerirán salidas que puedan ingresarse en un controlador lógico programable (PLC) o computadora. Estas medidas representan el mínimo requerido para que cualquiera de los sistemas de recubrimiento proporcione una operación de recubrimiento consistente:

- Temperatura del aire del proceso de entrada
- Temperatura del aire del proceso de escape del bombo de recubrimiento
- Volumen de flujo de aire de proceso o tasa de flujo en el conducto de entrada a la bandeja de recubrimiento
- Velocidad de la bomba o tasa de pulverización de la suspensión.
- Rotación del bombo de recubrimiento (RPM)

4.9. EQUIPOS DE RECUBRIMIENTO CONTINUO

La industria farmacéutica está presenciando un cambio de proceso de recubrimiento por lotes a recubrimiento continuo en respuesta al mercado cambiante y sus necesidades. En vista de esta tendencia, el proceso de recubrimiento de tabletas también ha sido testigo de la introducción de distintos tipos de equipos de recubrimiento continuo de tabletas, que prometen una mayor eficiencia y productividad. (3)

Un sistema de recubrimiento continuo difiere de un sistema por lotes en que las tabletas se introducen continuamente en el proceso, pasan a través de la zona de rociado en un corto período de tiempo (generalmente 15 a 20 minutos), y luego son continuamente descargadas del equipo.

A diferencia, en un proceso por lotes, las tabletas residen dentro de la paila de recubrimiento durante la duración del proceso de recubrimiento (potencialmente 1 a 4 horas dependiendo del tamaño del lote), y solo emergen una vez que se completa el proceso. A pesar de estas diferencias, los principios de recubrimiento, así como la termodinámica del proceso, son esencialmente similares. (4)

Las diferentes tecnologías permiten una amplia gama de capacidades de producción; ofreciendo equipos diseñados para tasas de rendimiento nominal de hasta 500 a 1200 kilogramos por hora. (6)

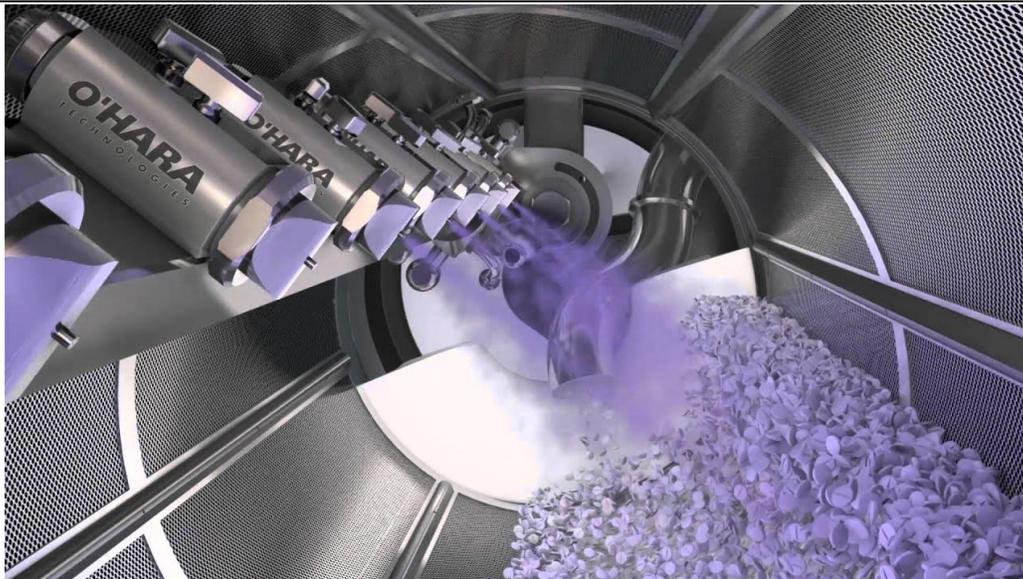


Figura 4.32 Bombo de recubrimiento continuo de Ohara Technology.
Imagen tomada de <https://www.oharatech.com/>, 29Abr2019



Figura 4.33 Equipo de recubrimiento continuo U- Fast Coat, Ohara Technology. Imagen tomada de <https://www.oharatech.com/>, 29Abr2019

Los procesos continuos de recubrimiento de película pueden acortar el tiempo del proceso y proporcionar excelente uniformidad de color, ya que utilizan lechos de tabletas más bajos que el proceso de recubrimiento por lotes y las tabletas pasan a través de la zona de rociado con mayor frecuencia (7)

Los equipos de recubrimiento continuo están revolucionando el proceso de recubrimiento en aplicaciones de alto volumen, como con los suplementos alimenticios y los productos de venta libre en el mercado masivo. (3)

En los equipos tradicionales de recubrimiento por lotes, a medida que aumenta la escala del proceso de recubrimiento, aumenta el diámetro de la paila de recubrimiento, al igual que la profundidad del lecho de la tableta y el número de tabletas aisladas de la zona de rociado en un momento dado. Esta es una limitante de los procesos de revestimiento por lotes. (7)

Sin embargo, los equipos de recubrimiento continuo alargados (de hasta 5 metros) utilizan pailas que tienen la mitad del diámetro (o menos) de los equipos de recubrimiento de lotes a escala de fabricación. Además, la profundidad de los bombos alargados es más cercana a la de los bombos de recubrimiento por lotes a escala piloto y de laboratorio. (7)



Figura 4.34 Equipo de recubrimiento continuo, Continuous Coater koco. Imagen de <https://www.bohle.com/es-es>, 28May2019.

4.9.1 Diseño de los sistemas de recubrimiento continuo

Los sistemas de recubrimiento continuo funcionan de la siguiente manera:

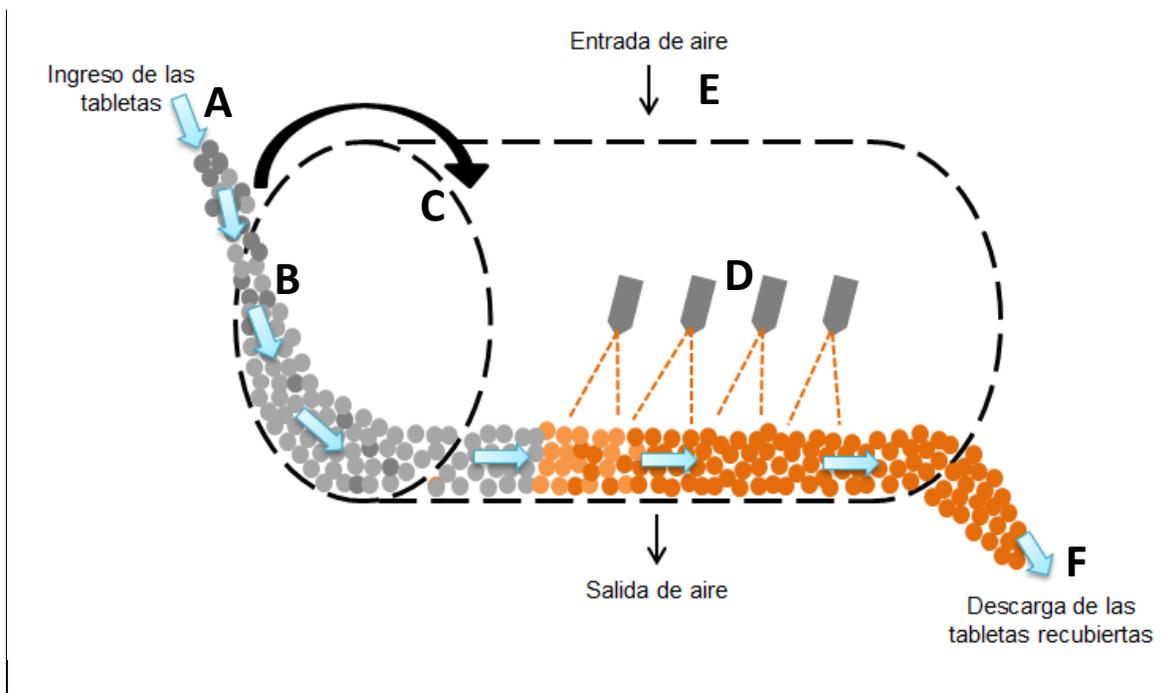


Figura 4.35 Proceso de los equipos de recubrimiento continuo. Imagen tomada de Naveen K. (2009). Modificada por Mariela Hernández.

- A. Se alimenta un flujo continuo de comprimidos desde un extremo de la paila perforada (entrada de los núcleos)
- B. Los núcleos entran a la paila alargada que gira lentamente, y se mueven desde el extremo superior de la paila al extremo inferior conforme gira.
- C. A medida que la paila gira, los baffles o deflectores dentro de la paila trasladan a los comprimidos a través de la paila formando una cascada.
- D. La solución de recubrimiento se pulveriza a través de varias boquillas para recubrir eficazmente cada uno de los comprimidos.
- E. El aire caliente seca el solvente de recubrimiento sobre los comprimidos y sale inmediatamente de la paila, de modo que el recubrimiento se seca al mismo tiempo que se aplica a los núcleos.
- F. Se descarga un flujo continuo de comprimidos recubiertos en el otro extremo (salida de los núcleos)

La paila se monta en un soporte, con el ángulo de inclinación ajustable de modo que la duración del tiempo de alimentación en el tambor y el número de capas o el espesor del recubrimiento en cada núcleo se puedan ajustar según se desee.

Los sistemas de recubrimiento continuo usan un sistema de “primeras entradas primeras salidas”, por lo que las primeras tabletas que entran en el extremo de entrada de la paila también son las primeras tabletas en salir de la paila.

Con esto se garantiza que todos los núcleos de material se traten de manera uniforme y consistente, y que se aplique la misma cantidad de material de recubrimiento y espesor de recubrimiento a cada núcleo.

Los primeros equipos de recubrimiento continuo proporcionaron un mayor rendimiento modificando las pailas de ventilación lateral tradicionales y alargando las pailas a una longitud de 3 a 5 metros. Estas pailas generalmente (dependiendo del equipo) procesan entre 500 - 1000 kg comprimidos por hora. (5)

El recubrimiento continuo se utilizó inicialmente en la fabricación de suplementos dietéticos a granel y productos de consumo de venta libre (OTC). Para producción para muchos medicamentos recetados, la escala del equipo ahora se está modificando para que oscile entre 50 y 500 kg por hora debido a las necesidades para menores volúmenes de recubrimiento (5)

Varios equipos de recubrimiento basados en tecnologías de recubrimiento de película continuo están disponibles en el mercado internacional. Algunos de los modelos más populares son los siguientes:

4.9.2 Thomas Engineering

El proceso de recubrimiento propuesto por Thomas Engineering se ha utilizado para recubrir productos OTC de gran volumen como el ibuprofeno y los productos farmacéuticos neutrales. (9)

El recubrimiento de tabletas continuo Thomas FLEX CTC extiende la tecnología de recubrimiento de película del proceso por lotes a un proceso continuo rápido y eficiente. Con 22 boquillas de rociado y una paila tambor totalmente perforada de 24 pulgadas (61 cm) de diámetro, el equipo de recubrimiento continuo Thomas CTC logra el mismo alto rendimiento demostrado en los equipos de recubrimiento por lotes Thomas pero en mucho menos tiempo. El Flex CTC también ofrece la flexibilidad de volumen de productos líder de la industria de 100 - 1500+ kg / hr.



Figura 4.36 Equipo de recubrimiento continuo Thomas Flex.
Imagen tomada de <http://thomaseng.com> , 08Abr2019

En un estudio (Colorcon) usando el equipo de recubrimiento continuo Thomas Flex CTC, se recubrió en aproximadamente 15 minutos para una carga total de 120 kg de tabletas de placebo con una excelente apariencia libre de defectos. Con una paila de recubrimiento por lotes la operación toma al menos 40 minutos, usando condiciones de proceso óptimas. (5)

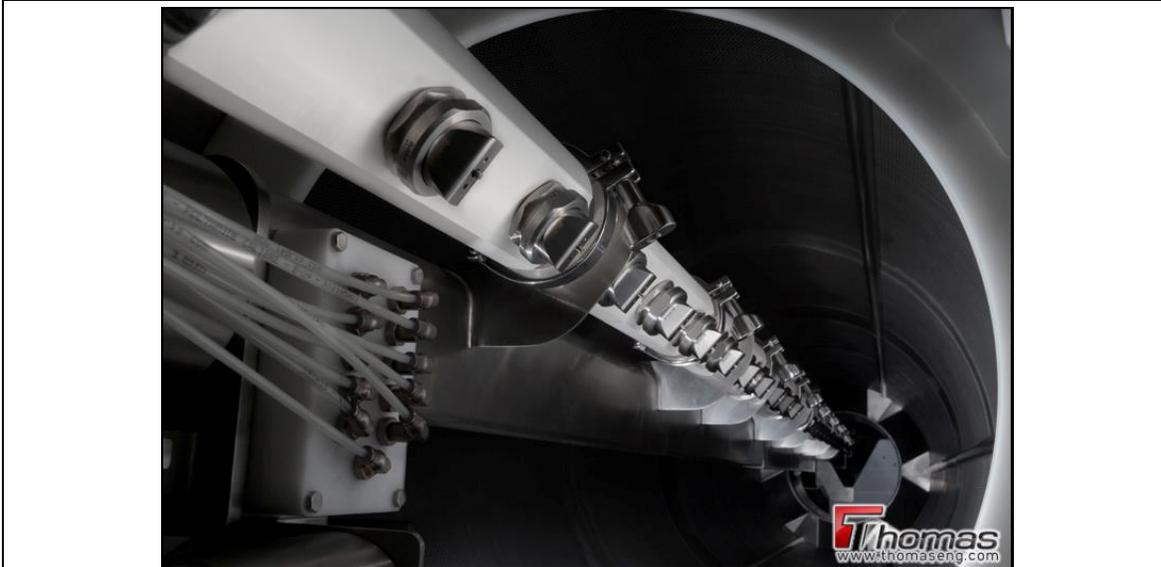


Figura 4.37 Brazo de pistolas del equipo de recubrimiento continuo Thomas Flex. Imagen tomada de <http://thomaseng.com> , 08Abr2019

4.9.3 O'Hara Technologies

Este es el equipo de recubrimiento más recientemente introducido. El proceso de recubrimiento se divide en cuatro zonas de aire y seis zonas de recubrimiento, que facilitan el calentamiento inicial de la tableta, la aplicación de recubrimiento y el secado final. (9)

- A. Alimentación de la paila con un caudal suficiente de tabletas para iniciar la primera secuencia de rociado.
- B. Encendido secuencial de cada etapa de atomización conforme el producto se mueve gradualmente.
- C. El proceso se ejecuta de manera continua una vez que toda la paila está llena.
- D. Cuando la alimentación se detiene se inicia la secuencia de apagado a través de un sensor.



Figura 4.38 Equipo de recubrimiento continuo O'Hara Technologies
Imagen tomada de <https://www.oharatech.com/>, 08Abr2019

Durante más de quince años, O'Hara Technologies ha perfeccionado la tecnología de recubrimiento continuo para tabletas. Los equipos de recubrimiento continuo O'hara acortan significativamente los tiempos de ciclo de producción y mejoran la productividad.

La naturaleza del recubrimiento continuo requiere un lecho de tabletas menos profundas, lo que ocasiona menos daño al producto y permite que las tabletas pasen por debajo de las boquillas de rociado antideslizantes a una mayor frecuencia. Como resultado, se observa una uniformidad de recubrimiento notablemente mejorada, a menudo con un aumento de peso significativamente menor que el recubrimiento por lotes tradicional. Esta tecnología patentada permite una amplia gama de capacidades de producción; ofreciendo equipos diseñados para tasas de rendimiento de 75, 500 y 1200 kilogramos por hora. El sistema de control de recetas Zero Waste de O'Hara permite que cada tableta se recubra según sus especificaciones, desde la primera hasta la última.

El equipo de recubrimiento también se puede utilizar como un equipo de recubrimiento por lotes totalmente automatizada, que se completa con la carga, el recubrimiento y la descarga de tabletas, lo que le brinda la máxima versatilidad. Los procesos a tamaño piloto, de escalado y de producción pueden finalmente

realizarse en una sola máquina, ya que el tamaño del lote ahora está determinado por el tiempo en lugar del tamaño físico de la bandeja de revestimiento.



Figura 4.39 Equipo de recubrimiento continuo O'Hara Technologies
Imagen tomada de <https://www.oharatech.com/>, 08Abr219

4.9.4 Driam Driaconti



Figura 4.40 Equipo de recubrimiento continuo Driam Driaconti-T
Imagen tomada de <https://www.driam.de/en/home-e/>, 08Abr2019

El equipo Driam Driaconti-T es un equipo de recubrimiento cíclico continuo de múltiples cámaras.

La paila de recubrimiento Driam Driaconti-T consiste en una paila alargada, segmentada a lo largo en siete cámaras individuales, lo que permite un rendimiento óptimo entre 50 y 120 kg / h. Las tabletas avanzan entre las secciones a través de una compuerta puerta que se abre en la pared divisora de la paila y luego las tabletas pasan a la siguiente sección. (5)

Una ventaja clave de este diseño es la capacidad de ejecutar los parámetros de recubrimiento de desarrollo en una sola cámara para determinar los ajustes óptimos para los lotes de escala de producción, lo que permite una fácil versatilidad.

En un estudio de caso (colorcon), las tabletas de placebo se recubrieron a una velocidad de 110-180 kg por hora; el rendimiento resultante fue un producto final sin defectos con un brillo excepcional y un acabado de color uniforme.

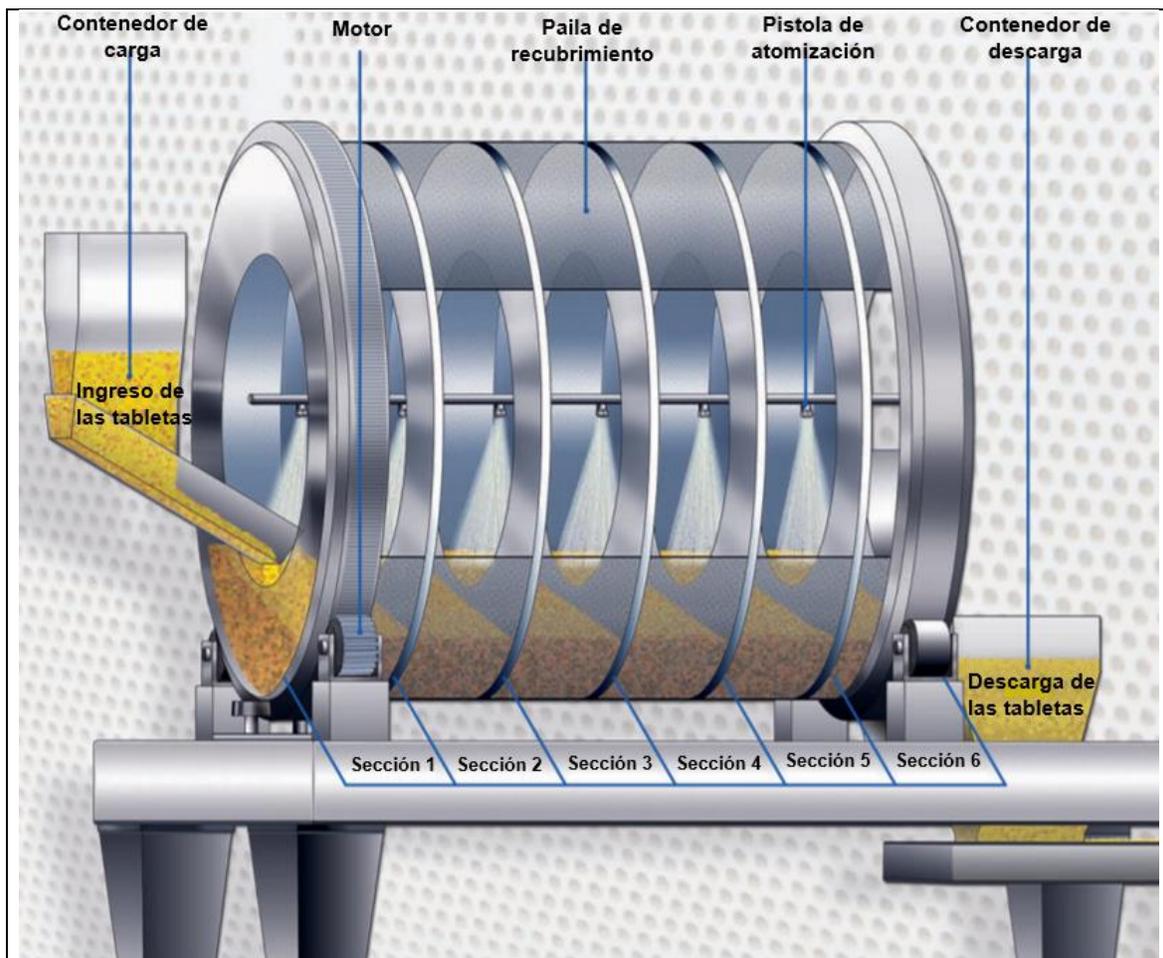


Figura 4.41 Proceso del equipo de recubrimiento continuo Driam Driaconti-T
Imagen tomada de <https://www.driam.de/en/home-e/>, 20Abr2019, Editada por Mariela Hernández

El principio funcional de este dispositivo se muestra en la Figura 4.41 y 4.42. En este equipo de recubrimiento continuo, una paila cilíndrica se divide en varias cámaras o secciones, en las que los pasos de procesamiento seleccionados se realizan de acuerdo con los requisitos del producto final (etapa "recubrimiento de película"). Tan pronto como finaliza una operación de proceso individual, los contenidos de cada sección se mueven a la siguiente cámara mediante una compuerta (etapa "transferencia de producto"). Como resultado, se logra una aplicación continua de la película de recubrimiento de película. Conceptualmente, el dispositivo combina las ventajas de la producción por lotes a pequeña escala y una cadena de suministro de productos continua. (5)

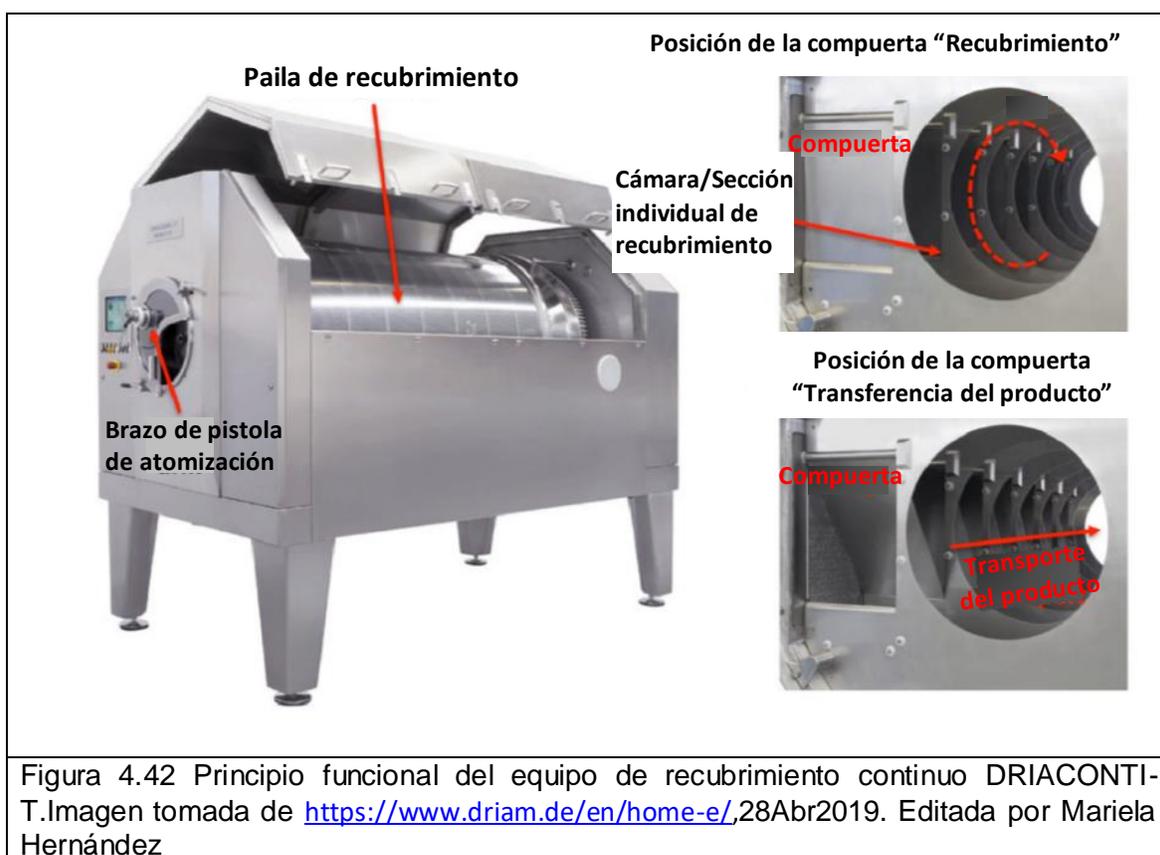


Figura 4.42 Principio funcional del equipo de recubrimiento continuo DRIACONTI-T. Imagen tomada de <https://www.driam.de/en/home-e/>, 28Abr2019. Editada por Mariela Hernández

4.9.5 VENTAJAS DEL RECUBRIMIENTO CONTINUO

- **Uniformidad de recubrimiento mejorada**

El proceso de recubrimiento continuo pretende proporcionar una mejor uniformidad de recubrimiento que el recubrimiento por lotes. Esto se puede atribuir a: el diámetro de la paila poco profunda que, por lo tanto, expone a la pulverización a un gran número de comprimidos y al mayor número de pistolas pulverizadoras, lo que aumenta la uniformidad de la deposición del recubrimiento.

- **Mayor rendimiento, sobre una base continua**

Con los procesos por lotes, se pierde un tiempo considerable en cargar la paila, precalentar las tabletas, secar las tabletas al final del proceso y enfriarlas y descargarlas. Los procesos continuos pueden recuperar gran parte de este tiempo perdido, especialmente en el caso de recubrimientos de película transparente que se aplican a bajas ganancias de peso.

- **Reducción sustancial de la tensión en el producto recubierto.**

Los procesos de recubrimiento de película, particularmente los acuosos, pueden exponer el producto a condiciones bastante duras; estos incluyen desgaste mecánico durante el volteo, alta temperatura de proceso (temperatura de entrada de 50-80 ° C) y alta humedad por períodos de hasta cuatro horas. En un revestimiento de película continuo, la exposición a estas condiciones puede durar de 10 a 20 minutos.

Sin embargo, el proceso de recubrimiento continuo también tiene limitaciones importantes, y estos deben ser monitoreados cuidadosamente.

-Se necesita un monitoreo y control exhaustivos de varios parámetros cruciales del proceso para lograr una mejor uniformidad de recubrimiento.

-El material producido durante el inicio y el cierre del proceso debe ser desechado o reelaborado, ya que es poco probable que haya recibido los niveles de recubrimiento específicos.

-Por su propia naturaleza, el proceso es ideal para revestir solo grandes volúmenes de productos.

4.10. FUTUROS DESARROLLOS DE LOS EQUIPOS DE RECUBRIMIENTO

Es probable que los desarrollos futuros en esta área permitan que las ventajas de este tipo de proceso se realicen al mismo tiempo que abordan y eliminan las desventajas actuales. Los desarrollos reflejan tanto la demanda como el deseo de producir recubrimientos que sean de una calidad mejorada y constante, que no impidan la liberación del fármaco activo, y que se puedan producir de manera más económica a través de tiempos de recubrimiento más rápidos y una mejor utilización del equipo. Los esfuerzos de investigación deben dirigirse hacia el desarrollo de sistemas de recubrimiento mejorados, mejores pistolas rociadoras que puedan reducir la resistencia, mejores sensores de interfaz de proceso y mejor interfaz de hombre / máquina. Esto permitirá a los equipos de recubrimiento continuo alcanzar su máximo potencial. (7)

Referencias

- (1) Linda A. Felton, J. W. (2008). *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*. New York : Informa Healthcare.
- (2) Michael E. Aulton, K. M. (2013). *Aulton's Pharmaceuticals, The desing and manufacture of medicines* . London: Elsevier .
- (3) Graham Cole, J. H. (2002). *Pharmaceutical Coating Technology*. Bristol: Taylor & Francis.
- (4) S. Porter, G. S. (2017). Developing Solid Oral Dosage Forms. *Elsevier Inc* , 953.
- (5) Colorcon. (2016). Continuous Coating Performance with Opadry QX.
- (6) Ohara. (02 de Abril del 2019). Obtenido de <https://www.oharatech.com/>.
- (7) Charles Cunningham, J. C. (2015). Evaluation of a continuous-cycled film coater in applying a high-solids coating formulation . *Tablets & capsules* .
- (8) Naveen K Thakral, S. T. (2009). Continuous Tablet Coaters: Developments, Advantages and Limitations. *Innovations in Pharmaceutical Technology*, 70-74
- (9) Manish Kumar, M. P. (2017). Colourants and Additives: Existing and Emerging Safety Concerns . *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 525-533.
- (10) Spraying Systems Co. (02 de Abril del 2019). Obtenido de <https://www.spray.com/>.
- (11) Wellcome Collection. (04Abr2019). Obtenido de <https://wellcomecollection.org/>.
- (12) IMA. (20 de Febrero del 2019). Obtenido de <https://ima.it/>.
- (13) GS Coating. (02 de Abril del 2019). Obtenido de <http://www.gscoating.com/>.
- (14) United Pharmatek. (02 de Abril del 2019). Obtenido de <http://unitedpharmatek.com/>.
- (15) Thomas Engineering. (02 de Abril del 2019). Obtenido de <https://www.thomaseng.com/>.
- (16) Bosch. (02 de Abril del 2019). Obtenido de <https://www.bosch.com/>.
- (17) Freund Vector. (02 de Abril del 2019). Obtenido de <https://www.vector.com/>.
- (18) Driam GmbH. (02 de Abril del 2019). Obtenido de <https://www.driam.de/en/home>.
- (19) Diosna. (02 de Abril del 2019). Obtenido de <https://www.diosna.com/uk/the-pharma-experts/products/tablet-coater/>.
- (20) Glatt. (02 de Abril del 2019). Obtenido de <https://www.diosna.com/uk/the-pharma-experts/products/tablet-coater/>.

5. PROCESO DE RECUBRIMIENTO

Si bien los procesos de recubrimiento se han utilizado durante muchas décadas, aún existen serios desafíos, ya que no se comprende del todo cómo el material y los parámetros operativos impactan la calidad del producto y causan problemas y defectos en las tabletas. (1)

Muy a menudo, el pobre escalamiento del proceso y / o la comprensión insuficiente del producto son la causa de los problemas de producción y fallas en los lotes. Aunque las razones de estos problemas de fabricación son más o menos entendidas, todavía es un desafío predecir la aparición de tales efectos para nuevos sistemas de recubrimiento o nuevos productos. (1)

El recubrimiento de película implica la aplicación de formulaciones líquidas basadas en polímeros hacia la superficie de las tabletas. El líquido de recubrimiento (solución, suspensión o emulsión) contiene un polímero en un medio líquido adecuado, junto con otros ingredientes como pigmentos y plastificantes. Esta dispersión se pulveriza sobre los comprimidos, en donde cada núcleo pasa a través de la zona de rociado antes del secado. (2)

Las condiciones de secado empleadas en el proceso resultan en la eliminación del solvente, dejando una capa delgada de material de recubrimiento alrededor de cada núcleo de la tableta. (2)

5.1. Requisitos fundamentales del proceso de recubrimiento

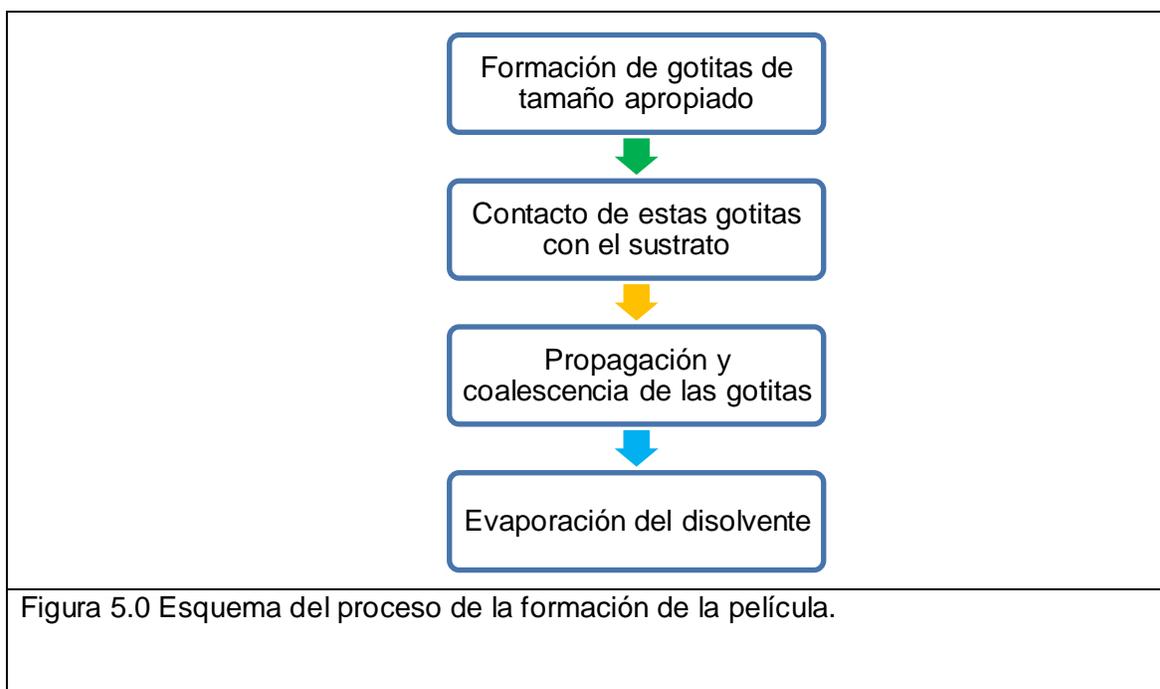
Los requisitos fundamentales de un proceso de recubrimiento de película para cualquier equipo que se utilice incluyen: (2)

- Medios adecuados de atomización del líquido de rociado o aplicación a los núcleos de la tableta.
- Mezclado adecuado del lecho de comprimidos.
- Entrada de energía suficiente en forma de aire de secado caliente para evaporar el solvente. Esto es particularmente importante cuando se aplican recubrimientos con base acuosa, que requieren una mayor entrada de energía como resultado del mayor calor latente de vaporización o agua.
- Buenas capacidades de extracción de aire para eliminar el polvo y aire cargado de solvente.

5.2. Descripción del proceso de recubrimiento de película

El proceso de recubrimiento con película requiere un ambiente delicadamente equilibrado (Figura 5.0). (3)

La formación de una capa de película aceptable sobre el sustrato requiere lo siguiente: (3)



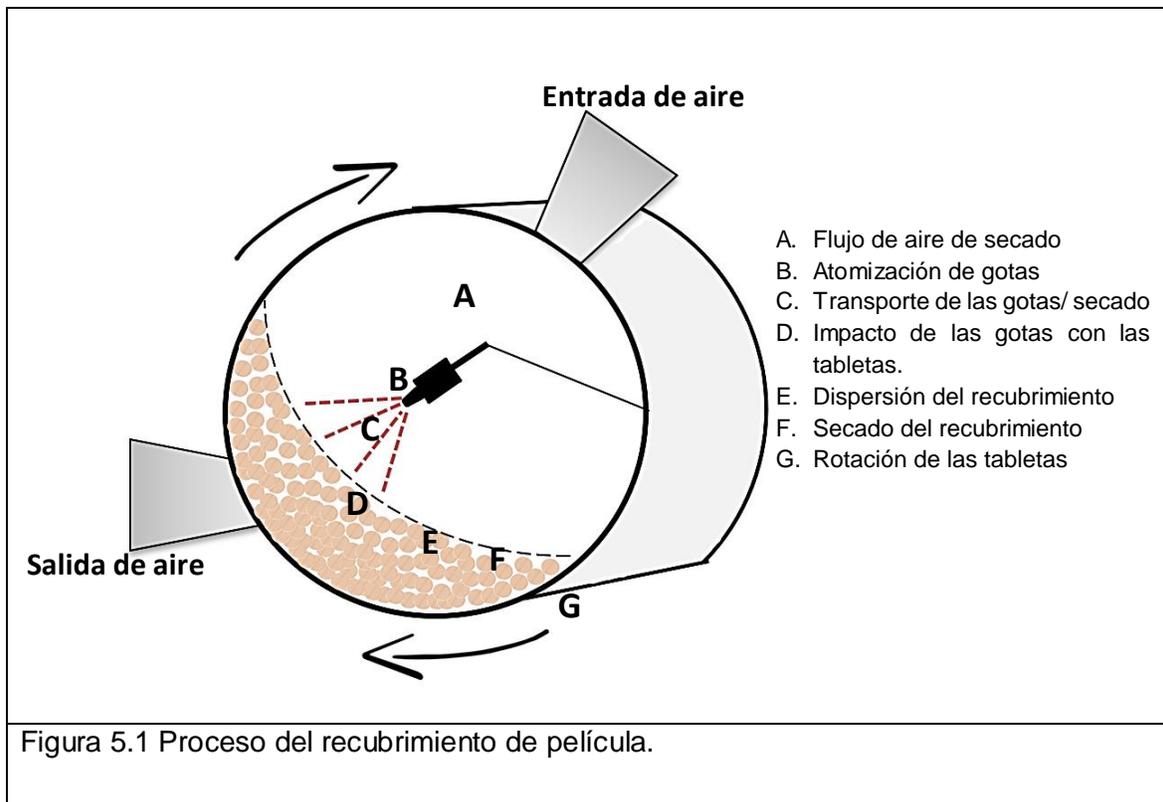
Se debe establecer un equilibrio de modo que el material de recubrimiento se adhiera a la tableta y se disperse adecuadamente al entrar en contacto con la superficie del sustrato, pero también debe secarse rápidamente para que la penetración del solvente y el material de recubrimiento disuelto se minimice y se evite la aglomeración en el núcleo.

Para crear el entorno necesario para que ocurra un proceso de este tipo, son adecuados el uso de los equipos de recubrimiento especializados y las condiciones de proceso óptimas.

Conceptualmente, se muestra un moderno sistema de recubrimiento en la Figura 5.1, donde la suspensión de recubrimiento se rocía sobre un lecho móvil de la forma de dosificación sólida. Las pistolas rociadoras generalmente se montan en un brazo dentro de la paila y se dirigen hacia el lecho de las tabletas. Mientras la cama se

mueve, una tableta pasa una fracción de segundo en la zona de pulverización. La superficie húmeda de la tableta debe secarse para evitar que la tableta se pegue a las tabletas vecinas. Sin embargo, un secado demasiado rápido también es contraproducente, ya que pueden ocurrir otros problemas, como la formación de una película heterogénea. (1)

El aire de secado se dirige hacia la superficie del lecho de las tabletas para lograr una buena transferencia de calor y masa (es decir, para el secado inmediato de la solución pulverizada). El aire exhausto sale del bombo a través de la abertura lateral, desde el interior del lecho de tabletas (a través de un sistema de tubos de inmersión) o a través de una paila giratoria perforada. (1)



Hay una serie de diferentes fenómenos físicos que ocurren en la paila de recubrimiento (Figura 5.1): (4)

- ✓ La paila de recubrimiento tiene paredes perforadas para permitir que el aire de secado fluya a través del lecho de las tabletas para secarlas rápidamente(A).

- ✓ Una o más boquillas de pulverización ubicadas a lo largo del eje central de la paila atomizan la formulación de recubrimiento en gotitas finas (B) que se rocían hacia el lecho de la tableta en cascada y pueden secarse en cierta medida (C).
- ✓ La mayoría de las gotas impactan la cara de la tableta y se extienden por la superficie de la tableta (D).
- ✓ Mientras aún está en fase líquida, puede haber transferencia de recubrimiento entre las tabletas (E) antes de que el recubrimiento se seque sobre la superficie de la tableta (F).
- ✓ Las pailas de recubrimiento también suelen contener una serie de deflectores destinados a mejorar la mezcla de tabletas (G) y la uniformidad del recubrimiento.

Si bien todos los fenómenos representados en la Figura 5.1 afectan el proceso de recubrimiento y la calidad de los comprimidos recubiertos acabados, tres de estos tienden a ser más importantes que los otros:

- La termodinámica del sistema (influenciada por el aire de secado y condiciones de pulverización).
- La atomización por pulverización.
- La rotación de las tabletas.

En los casos en que los parámetros termodinámicos y de atomización por pulverización no son satisfactorios, pueden surgir problemas con el exceso de humedad o secado. Estos problemas afectan la calidad de la tableta a través de un aumento en la aparición de defectos y rugosidad en la superficie de la película.

La rotación insuficiente de las tabletas que se ve afectada por una serie de parámetros de proceso y factores de diseño del equipo dará lugar a una pobre uniformidad del recubrimiento en las tabletas. El impacto de estos problemas puede incluir las ineficiencias del proceso, la variabilidad de la disolución y la falla potencial del lote. (4)

Como se muestra en la Figura 5.2, el proceso de recubrimiento se puede dividir en tres fases, es decir, pulverización, humectación y secado.

En un proceso ideal, cada tableta pasa a través de la zona de rociado por un número predefinido de veces, donde las partículas de rociado impactan la superficie y mojan la tableta. La película adherida se seca antes de aplicar la siguiente

cantidad de dispersión. Este proceso continúa hasta que la partícula está totalmente cubierta. La estructura final de la película típicamente no es homogénea ni regular debido a la presencia de ingredientes insolubles, tales como pigmentos, y a la naturaleza del proceso de recubrimiento.

En la Figura 5.2 también se muestra una imagen típica de microscopio electrónico de barrido (MEB) de un recubrimiento de película-tableta que ilustra la falta de homogeneidad de la película de recubrimiento.

Un factor importante en el proceso de recubrimiento de la película es la calidad del rociado, ya que la interacción de las gotas con la superficie de las tabletas afecta fuertemente el comportamiento de secado y la uniformidad de la capa de polímero final.

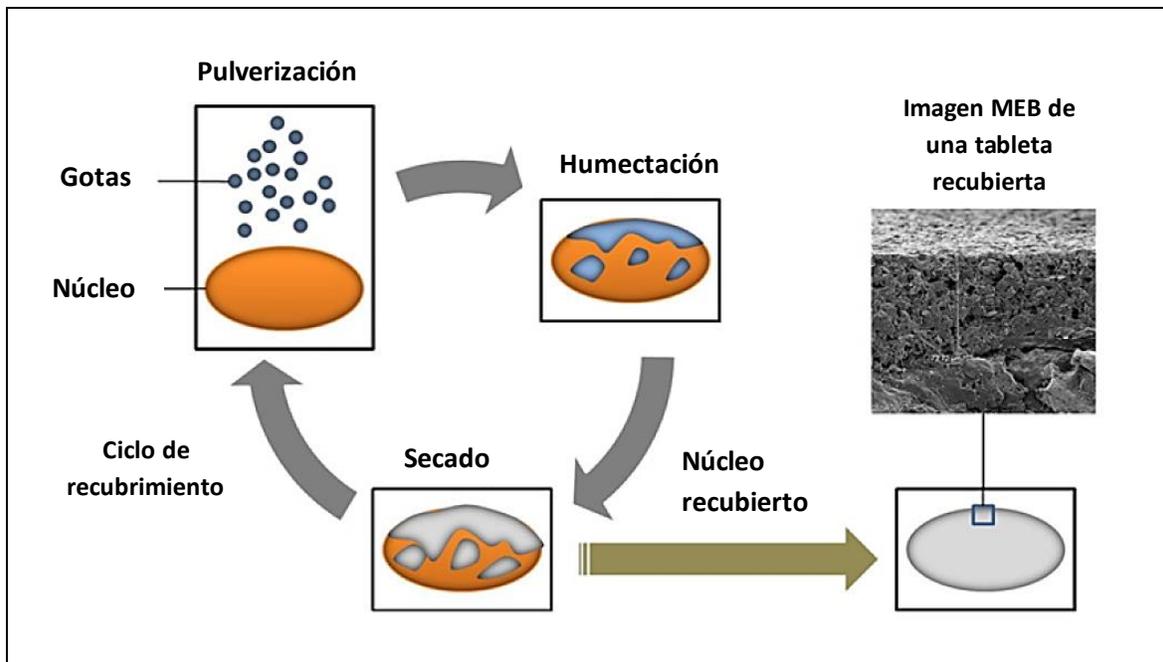
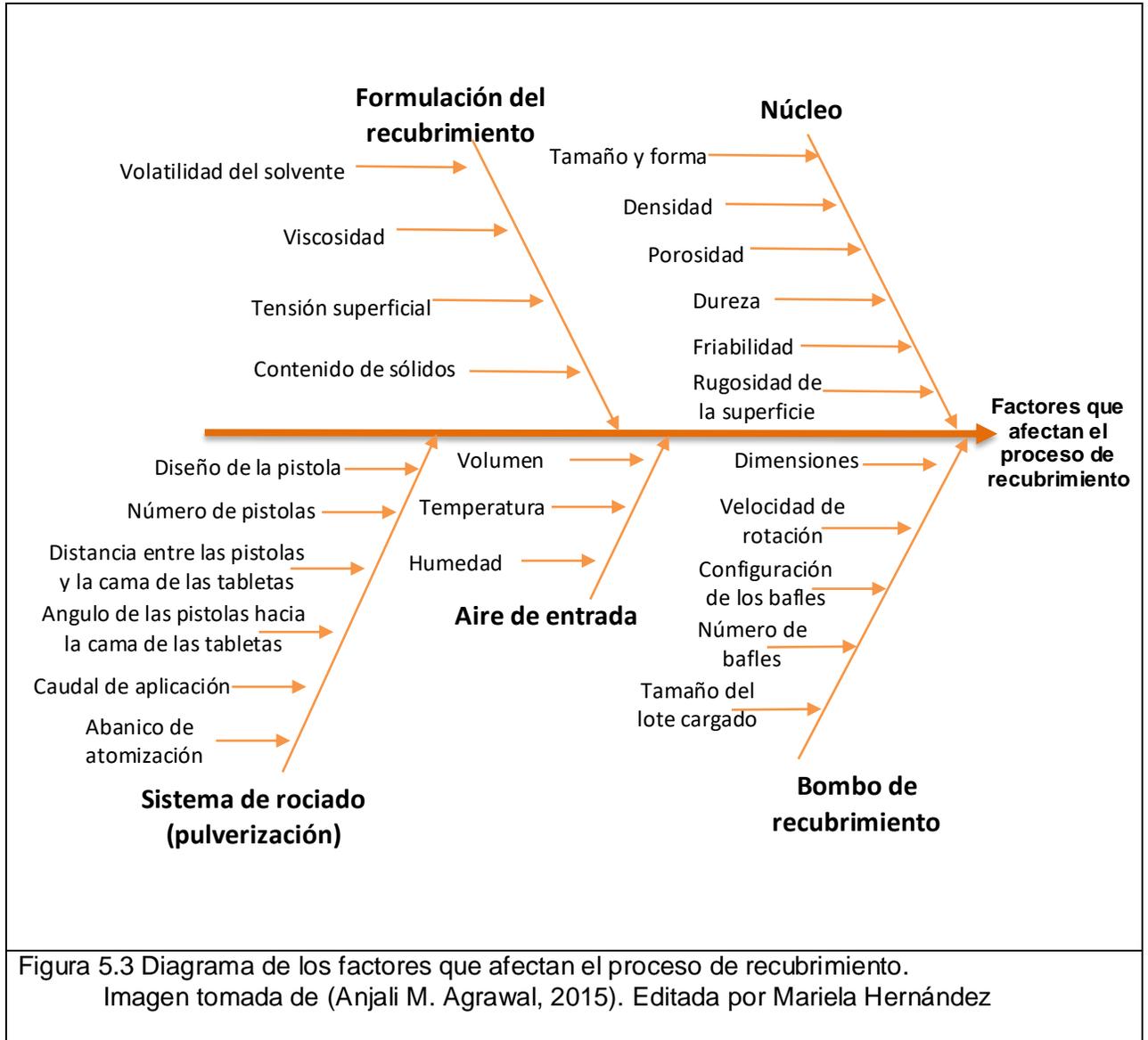


Figura 5.2 Fases del proceso de recubrimiento e imagen de Microscopio Electrónico de Barrido (MEB) de la película no homogénea de la tableta recubierta. Imagen de Suzzi (2010). Editada por Mariela Hernández.

5.3. Factores del proceso de recubrimiento

El proceso de recubrimiento es un proceso complejo y no es linealmente escalable. Hay varios factores que afectan el proceso de recubrimiento.

En la Figura 5.3 se muestra un diagrama de espina de pescado de los diversos factores de recubrimiento que juegan un papel importante en el proceso de recubrimiento. (5)



Al realizar análisis de riesgo y diseñar estudios, los factores de recubrimiento pueden clasificarse en general en las siguientes categorías: (5)

- Factores de formulación del recubrimiento: Variados para lograr la liberación deseada del fármaco, la facilidad de aplicación del recubrimiento y la estabilidad del producto.
- Factores del sustrato/núcleo: Afectan el desgaste, la rotación de las tabletas y la calidad del recubrimiento.
- Los factores de recubrimiento de la paila: Afectan las condiciones de la rotación de las tabletas en la paila
- Los factores termodinámicos: Afectan la formación y el secado de la película.
- Los factores del sistema de pulverización: Afectan la calidad y uniformidad de la película

Los factores que pueden afectar el proceso de recubrimiento y el rendimiento del producto recubierto se muestran en la Figura 5.3 y los detalles sobre estos factores se proporcionan a continuación:

5.3.1 Factores de formulación del recubrimiento

Una formulación de película de recubrimiento es a menudo una solución, suspensión o emulsión a base de polímero con o sin ingrediente farmacéutico activo (API) y otros excipientes.

Los factores de formulación que pueden afectar el proceso de recubrimiento en la paila y los atributos del producto en el escalamiento son el tipo y los niveles de excipientes, la volatilidad del solvente, la viscosidad de la solución o suspensión, el contenido de sólidos y la tensión superficial. Se desea un mayor contenido de sólidos en la formulación de recubrimiento para reducir el tiempo de recubrimiento, pero un contenido de sólidos demasiado alto puede resultar en una mayor viscosidad de la solución o suspensión, lo que puede resultar en desafíos durante el proceso de recubrimiento. Además, un contenido demasiado alto de sólidos podría afectar la rugosidad de la superficie si las gotas de pulverización y las condiciones de secado no se ajustan adecuadamente.

La concentración de un polímero en solución influye significativamente en la viscosidad del líquido. Desde un punto de vista práctico, ya que los materiales de recubrimiento se deben atomizar en una neblina fina para los procesos de recubrimiento, la viscosidad del material generalmente debe ser inferior a 400 cP, ya que el líquido puede suministrarse a la pistola de pulverización y atomizarse en gotitas más fácilmente. Por otro lado, una mayor concentración de polímero puede reducir el tiempo total de recubrimiento necesario para lograr la misma ganancia de peso del recubrimiento y, por lo tanto, es más rentable. Además, los tiempos de procesamiento más cortos son ventajosos si los núcleos de las tabletas son algo friables, ya que más material de recubrimiento depositado más rápido puede mejorar la resistencia mecánica de dichas tabletas. (6)

5.3.2 Factores del sustrato / núcleo

Los factores del sustrato / núcleo, como el tamaño, la forma, la densidad, la porosidad, la dureza, la friabilidad, la rugosidad de la superficie y la hidrofobicidad de la superficie pueden afectar diversos aspectos del proceso de recubrimiento de película.

El tamaño y la forma de las tabletas / sustrato pueden afectar la dinámica de mezclado dentro de la paila, el nivel de defectos y la facilidad de recubrimiento.

Una tableta pequeña y redonda es más fácil de recubrir en comparación con una tableta de forma ovalada. Los núcleos de forma irregular generalmente requieren altos niveles de recubrimiento para cubrir los bordes de manera adecuada para asegurar la uniformidad del recubrimiento y el rendimiento de liberación deseado. (5)

Se prefiere una tableta redonda biconvexa ya que las tabletas planas tienden a aglomerarse durante el proceso. Hay posibilidades de que las tabletas convexas sufran abrasión debido a sus bordes afilados y, por lo tanto, el sub-recubrimiento se vuelva esencial. (7)

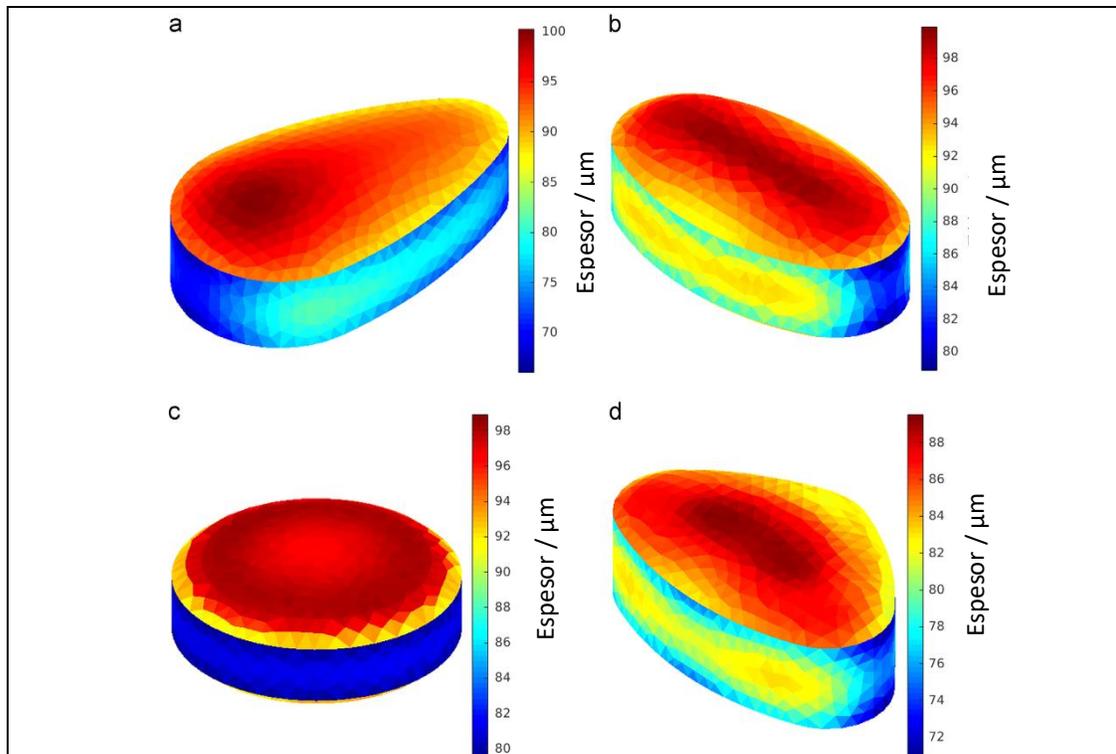


Figura 5.4 Visualización del espesor del recubrimiento en diferentes tabletas Imagen tomada de Freireichetal (2015). Editada por Mariela Hernández.

Es necesario definir un intervalo apropiado para la resistencia de la tableta (por ejemplo, dureza, friabilidad, resistencia tensil) para asegurar que las tabletas puedan soportar el estrés experimentado durante el proceso de recubrimiento en una paila sin que se produzcan astillas o erosión de la superficie de la tableta.

5.3.3 Factores de la paila de recubrimiento

Los factores de la paila de recubrimiento, como las dimensiones de la paila, el diseño de los deflectores, el número de deflectores, la velocidad de rotación de la paila y la carga de la paila (tamaño del lote) pueden afectar el proceso de recubrimiento de película. (5)

La forma y las dimensiones de la paila deben ser proporcionales en varias escalas para mantener la similitud geométrica durante la ampliación del proceso de recubrimiento. La similitud geométrica se puede lograr utilizando sistemas con una relación de aspecto similar (relación de longitud y diámetro de la paila). La altura, el ancho y la forma de los deflectores deben ser proporcionales en

diferentes escalas para lograr un mezclado similar. La relación entre la carga de la paila y el volumen de la bandeja debe mantenerse constante durante la transferencia del proceso de recubrimiento para que la profundidad del lecho y el movimiento de la tableta se mantengan. La velocidad de rotación de la paila es un factor importante, que puede afectar la dinámica de mezclado en el bombo y la calidad del recubrimiento. Por lo tanto, la velocidad de rotación debe estudiarse durante los experimentos de transferencia. (5)

La función principal de los baffles/deflectores de mezclado es transferir el producto entre la parte frontal y posterior de la bandeja de recubrimiento, se utilizan para evitar que las tabletas con grandes superficies planas se deslicen dentro de la paila de recubrimiento. Existe una variedad de diferentes formas y tamaños de deflectores. Las pailas de revestimiento generalmente están equipadas con un determinado diseño de deflectores que funcionan bien para la mayoría de los diferentes productos. Sin embargo, puede ser necesario usar un diseño de deflector diferente para formas y tamaños inusuales.

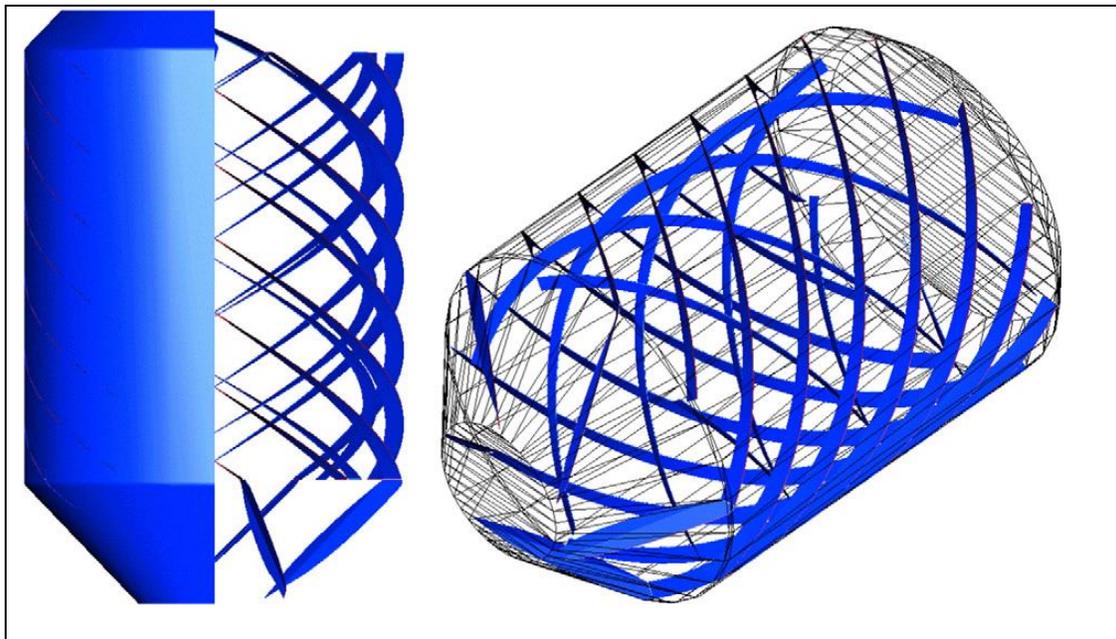


Figura 5.5 Baffles de la paila de recubrimiento
Imagen tomada de Boehling (2016).

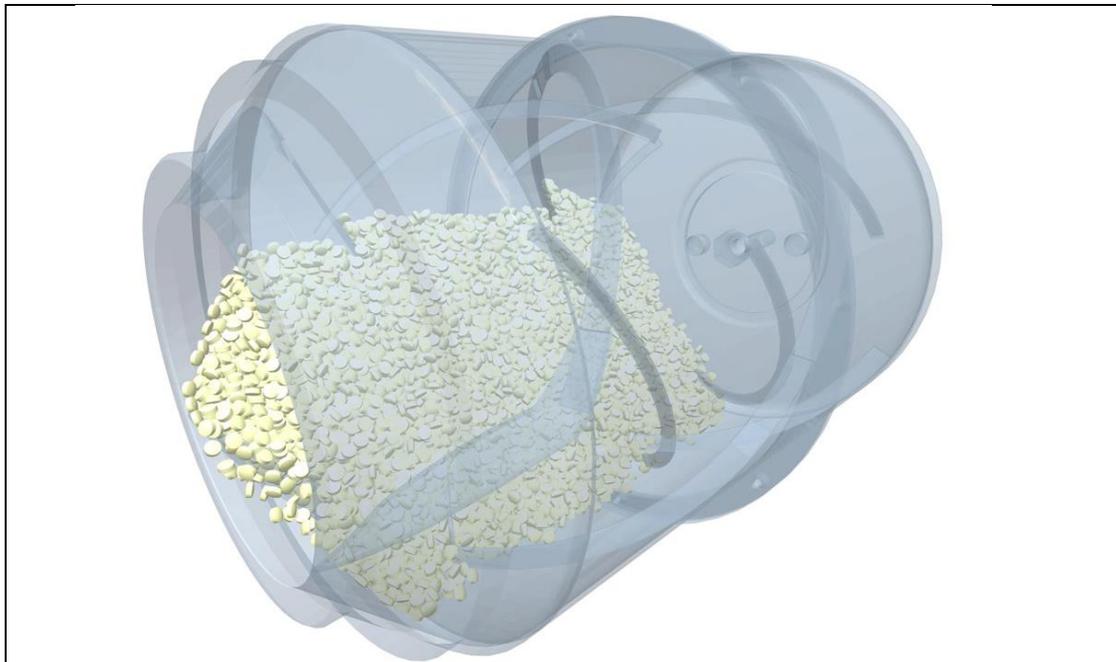


Figura 5.6 Baffles de la paila de recubrimiento con tabletas. Imagen tomada de Toschkoff (2015).

Las pailas de recubrimiento también pueden equiparse con barras antideslizantes. Estas barras se colocan en la parte plana de la paila y en dirección perpendicular al flujo del producto.

5.3.4 Factores termodinámicos

El proceso de recubrimiento de película se puede considerar esencialmente como un proceso de secado por evaporación. La ley subyacente, que controla el ambiente termodinámico dentro de la paila de recubrimiento, es la primera ley de la termodinámica (conservación de la energía). El volumen del flujo de aire de entrada, la temperatura y el contenido de humedad del aire de entrada son los factores termodinámicos que gobiernan la velocidad de evaporación de la dispersión de recubrimiento de la superficie de las tabletas. Es importante entender que un cambio en uno de estos parámetros del proceso probablemente tendrá un efecto en cascada en el balance de las condiciones de operación, por lo tanto, se requeriría un ajuste en algún otro parámetro del proceso para mantener el equilibrio durante el proceso de recubrimiento. (5)

Por ejemplo, aumentar el caudal de pulverización aumentará el contenido de humedad del aire en la paila, lo que conducirá a una disminución de la capacidad

de secado del aire. Por lo tanto, cuando el caudal de rociado aumenta, otros parámetros (como el volumen o la temperatura del flujo de aire de entrada) se pueden ajustar para mantener una capacidad de secado similar. Es fácil comprender la influencia de los cambios en los factores de rociado o secado al controlar la temperatura y la humedad relativa del lecho de las tabletas o de la salida del aire exhausto, que cambia a medida que cambia el ambiente termodinámico dentro de la paila. Los cambios en los factores termodinámicos pueden tener una influencia significativa en la calidad del recubrimiento y rendimiento del producto; por lo tanto, es importante comprender las relaciones complejas entre los factores termodinámicos y otros factores del proceso de recubrimiento e identificar la forma de controlarlos. (5)

Los factores termodinámicos como la temperatura de entrada, el volumen de aire de entrada y la humedad del aire de entrada pueden afectar el proceso de recubrimiento de la película. Entre estos factores, la humedad del aire de entrada generalmente se mantiene constante durante el escalamiento del proceso de recubrimiento.

La temperatura del aire de entrada impacta el proceso de secado y la uniformidad del recubrimiento. La temperatura alta aumenta la eficiencia de secado y disminuye la penetración del agua; sin embargo, demasiada temperatura del aire puede causar un secado prematuro y reduce la eficiencia. Dado que el agua es menos volátil que los disolventes orgánicos y requiere una mayor capacidad de secado, el costo de energía es mayor en todo el proceso de recubrimiento. (7)

El aumento de la velocidad de rotación puede mejorar el mezclado de las tabletas, pero a un cierto nivel. Un aumento en la velocidad de la paila reduce la variación en el espesor y mejora la uniformidad del recubrimiento, sin embargo, una velocidad excesivamente alta puede conducir a roturas no deseadas. (7)

El proceso de recubrimiento puede ser controlado exitosamente por las temperaturas de entrada y extracción del producto. El control del proceso basado en el control de la temperatura del aire de entrada es el más común. El control basado en la extracción o la temperatura del producto a menudo reaccionará más lento debido al efecto del disipador de calor del lecho de la tableta (este control también requerirá que se produzcan fluctuaciones en la temperatura de entrada, la velocidad de pulverización y el volumen de aire del proceso, siendo las fluctuaciones de la velocidad de pulverización las menos deseables). (8)

Con el control de temperatura de entrada, la temperatura de extracción bajará ligeramente después de que se inicie la pulverización. Esta caída de temperatura se debe al secado por evaporación. Esto no ocurrirá con el control de la temperatura de extracción porque la temperatura de entrada se controlará para mantener el punto de ajuste deseado. En cualquier caso, el control a través de cualquiera de estos métodos producirá las mismas temperaturas aproximadas. Todas estas temperaturas son igualmente importantes porque la humedad de las gotas de pulverización se seca tanto por convección (debido al aire de proceso) como por conducción (debido a la temperatura del producto).
(8)

La temperatura de extracción deseada depende de varios factores, tales como:
(8)

1. Características de la dispersión de recubrimiento

Cuanto más pegajoso sea el recubrimiento a medida que se seca, más altas deben ser las temperaturas del escape o del producto para evitar que se humedezcan demasiado durante el proceso de recubrimiento.

Si el polímero de película es termoplástico, el producto debe mantenerse por debajo de la temperatura a la que el polímero comienza a ablandarse para evitar que las tabletas se bloqueen o se peguen.

2. Límites de temperatura del producto

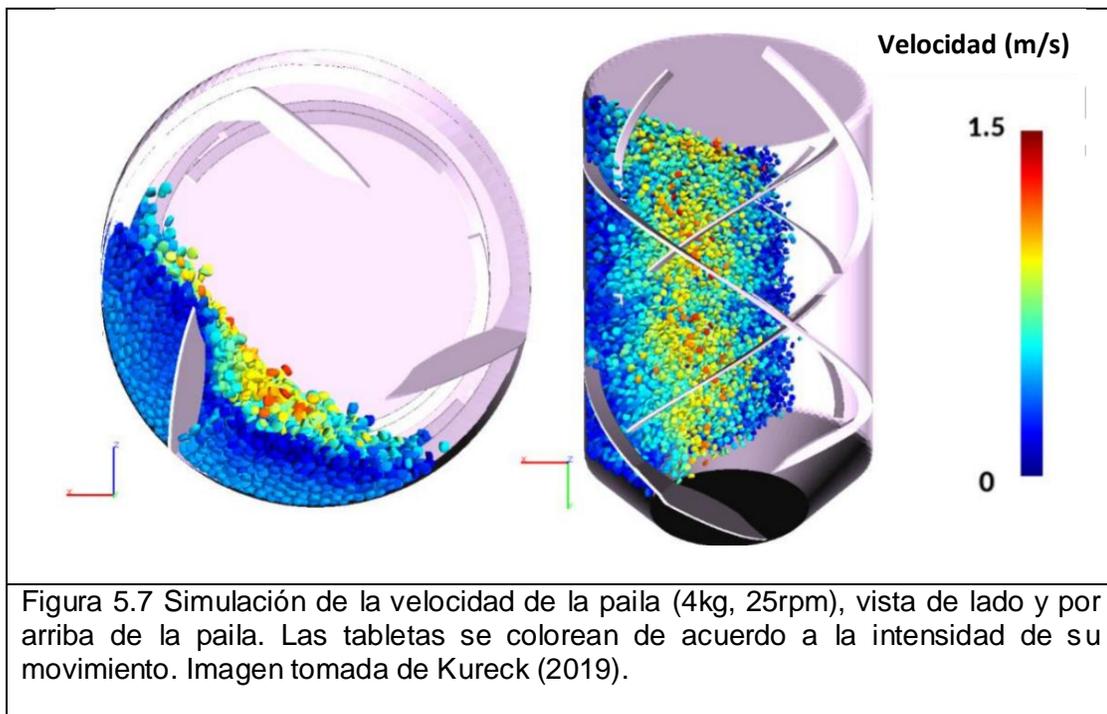
Si un producto presenta problemas de inestabilidad a temperaturas elevadas, el producto debe mantenerse por debajo de estos límites. Esto es más crítico durante el precalentamiento del lecho de la tableta, ya que el enfriamiento por evaporación del lecho no ocurre y el producto puede no calentarse uniformemente si la paila no se gira continuamente. La temperatura del producto comenzará a subir inmediatamente después de que se detenga la pulverización debido a la pérdida del efecto de enfriamiento evaporativo. Por lo tanto, puede ser necesario comenzar un ciclo de enfriamiento inmediatamente después del ciclo de rociado.

La temperatura de entrada requerida para alcanzar la temperatura de extracción deseada se verá afectada por la tasa de rociado, el porcentaje de sólidos en la solución de recubrimiento, la pérdida de calor en la paila y la condición del aire de secado.

3. Velocidad de giro

Para optimizar de forma efectiva la calidad del recubrimiento de la película, las tabletas deben mezclarse de manera que cada tableta tenga la misma probabilidad de estar en la zona de rociado durante el mismo periodo de tiempo. Los problemas de mezclado que ocurren incluyen: deslizamiento de las tabletas (generalmente visto con cápsulas grandes o tabletas de forma ovalada), "puntos muertos" o movimiento lento del producto (esto puede ser un problema extremadamente grave si ocurre mientras las tabletas están en la zona de pulverización) o producto lanzado en la zona de rociado por los deflectores de mezcla.

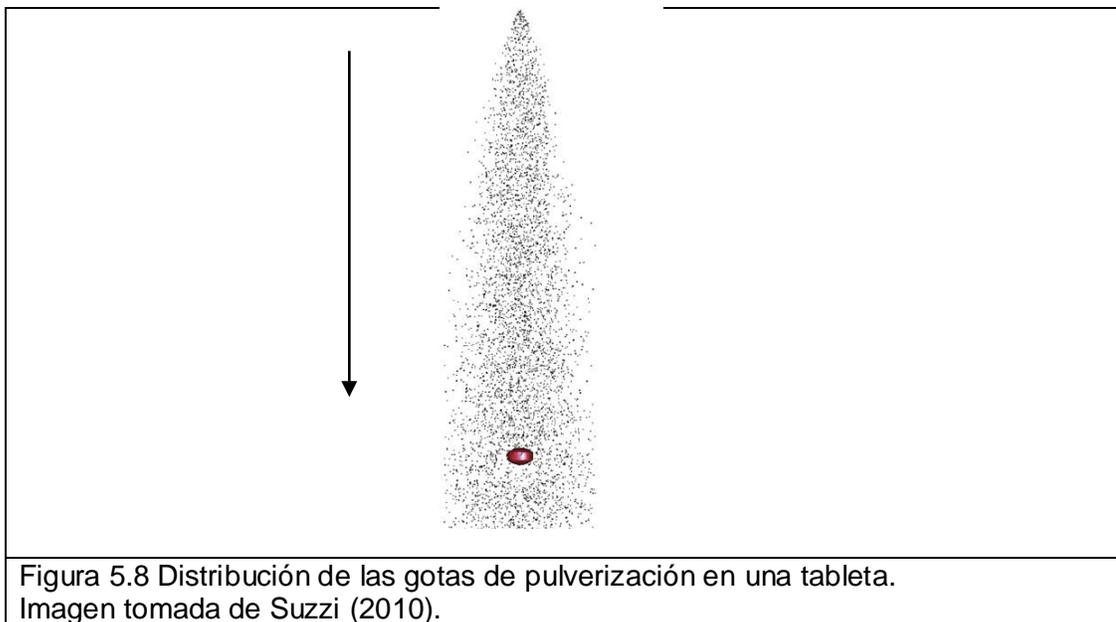
Si el movimiento del producto no es uniforme, la primera acción debe ser evaluar el flujo del producto a diferentes velocidades de paneo. La velocidad de giro seleccionada debe ser la velocidad más baja que produce un flujo de producto rápido y continuo a través de la zona de pulverización. Esto permitirá la aplicación uniforme de un recubrimiento de película al someter las tabletas a una cantidad mínima de desgaste. En general, si la friabilidad de la tableta es inferior al 0,1%, el desgaste de la tableta no será un problema. (8)



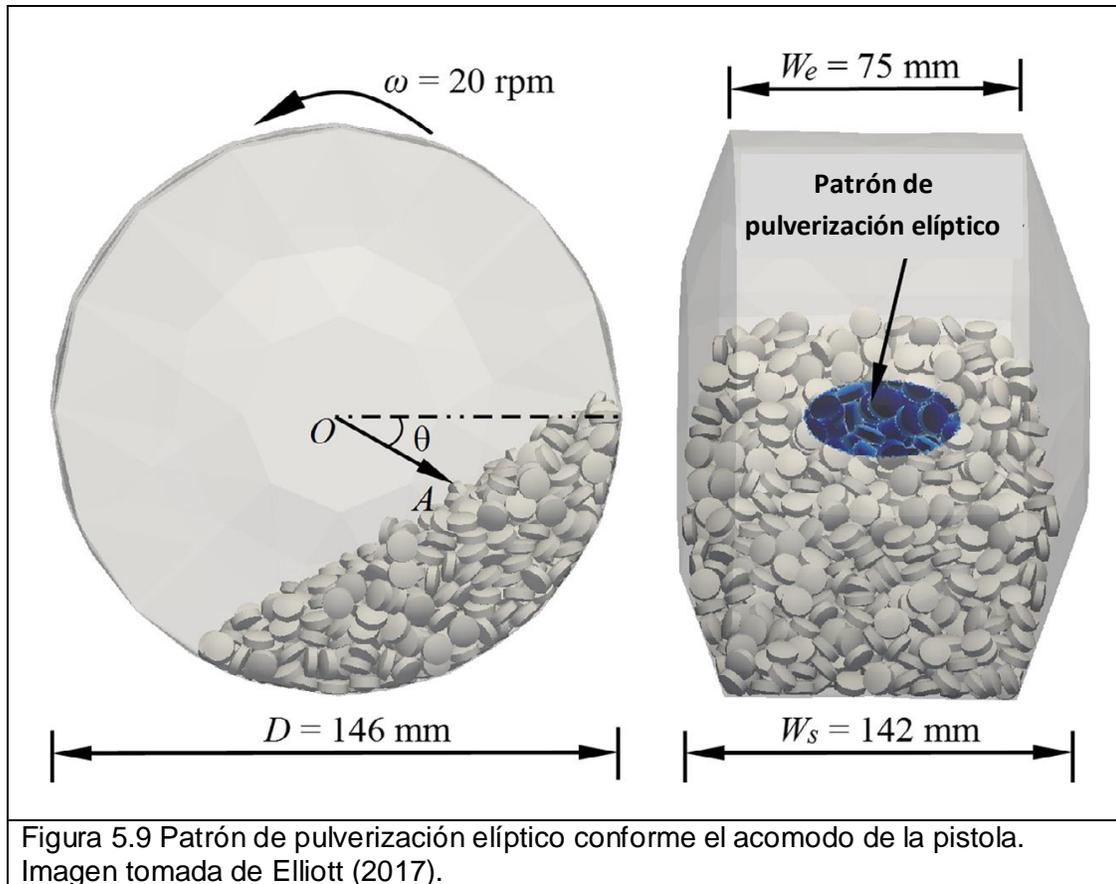
5.3.5 Factores del sistema de pulverización

Los parámetros del sistema de rociado, como el caudal de rociado, la presión de aire del patrón y la atomización, la cantidad de pistolas y el diseño de la pistola de recubrimiento pueden afectar las características del rociado, como el tamaño de la gota, la distribución, la velocidad y la densidad, y la forma del patrón de rociado (redonda o elíptica), las cuales afectan la calidad de la película. (5)

En los dos extremos, una alta tasa de pulverización puede causar defectos de recubrimiento mientras que una baja tasa de pulverización puede causar el secado por pulverización y, por lo tanto, una pérdida en la eficiencia del recubrimiento y también mayores tiempos de recubrimiento. El caudal al que se aplica la formulación del recubrimiento a las tabletas influye en la temperatura del lecho y, por lo tanto, en la velocidad de evaporación del disolvente. Se ha demostrado que el caudal de rociado, junto con la presión del aire de atomización, afecta las características del rociado, como el tamaño de la gota. Las gotas más grandes son más propensas a disolver la región más externa de la tableta y se mezclan físicamente con el material de recubrimiento, lo que potencialmente resulta en la migración del fármaco a la película. Si el tamaño de la gota es demasiado pequeño, entonces el líquido puede evaporarse antes de que llegue a la superficie de la tableta, lo que lleva a una condición de secado por pulverización dentro de la paila, mientras que las gotas grandes pueden producir un exceso de humedad en el lecho de las tabletas. (5)



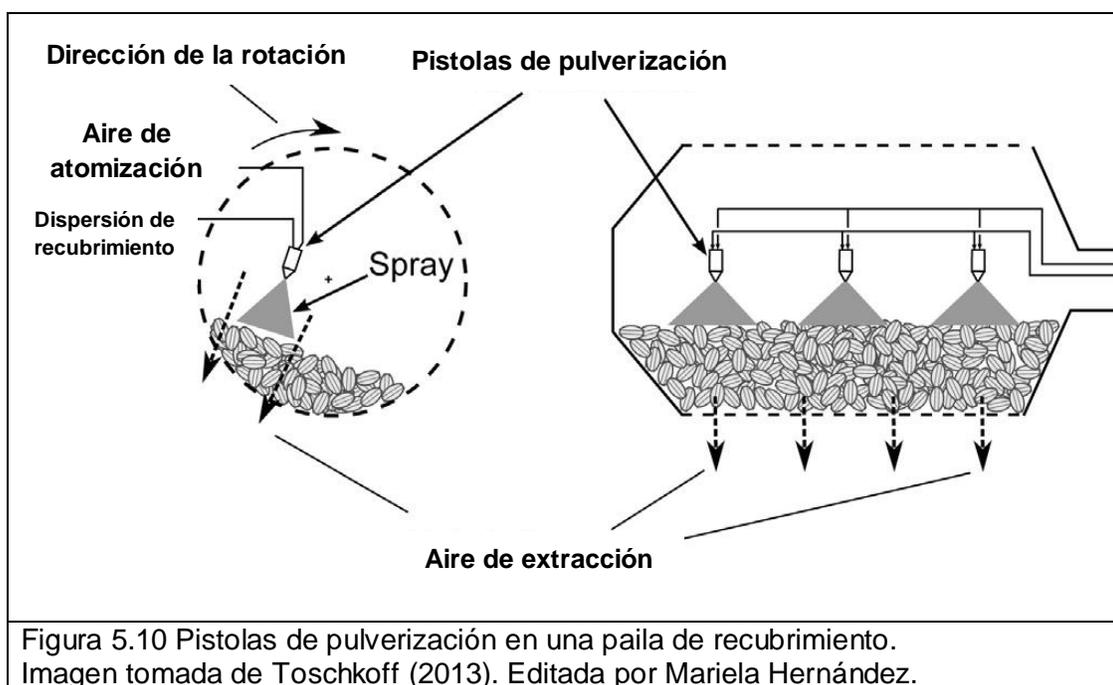
El patrón de rociado determina la cantidad de tabletas que se recubren durante cada pasada debajo de la zona de rociado. Idealmente, se requiere un patrón de pulverización elíptico de distribución de tamaño de partícula uniforme para lograr una uniformidad de recubrimiento adecuada. El tipo de pistola rociadora debe seleccionarse cuidadosamente para lograr un patrón de rociado plano y enfocado (elíptico) con un tamaño e intensidad de gota uniforme. (5)



Otros factores relacionados con el sistema de pulverización incluyen el número de pistolas, la distancia de la pistola a la cama, la distancia de la pistola a la pistola, el ángulo y la posición de la pistola de pulverización con respecto al lecho de la tableta, que deben ajustarse durante el escalamiento del proceso de recubrimiento para mantener la calidad de la película.

La distancia de la pistola a la cama debe ser óptima para evitar el exceso de humedad o el secado por aspersión. Las pailas de recubrimiento más grandes y el recubrimiento de lotes industriales requieren el uso de múltiples pistolas rociadoras para cubrir la superficie del lecho de las tabletas adecuadamente.

Cuando se usan múltiples pistolas rociadoras, la distancia de pistola a pistola debe seleccionarse cuidadosamente a través de la experimentación adecuada para minimizar la superposición o el exceso de espacio entre los patrones de rociado. Idealmente, no debería haber superposición entre las regiones de rociado de cada pistola para lograr una buena uniformidad de recubrimiento, pero deben estar muy cerca entre sí para garantizar una cobertura óptima de la cama de la tableta. (5)



El número de pistolas rociadoras debe ser adecuado para proporcionar una cobertura uniforme de todo el lecho del producto.

Para maximizar la uniformidad y la aplicación del recubrimiento, la zona de rociado debe cubrir desde el borde frontal hasta el borde posterior del lecho de las tabletas. Agregar más pistolas de rociado no garantizará automáticamente que se pueda aumentar el caudal de rociado general. El uso de pistolas adicionales solo se justifica si el número existente de pistolas es insuficiente para cubrir el lecho de las tabletas desde la parte frontal hasta la parte posterior de la paila. El objetivo es producir una “cortina” de dispersión de recubrimiento uniforme a través de la cual pasan las tabletas.

Las pistolas de pulverización suelen ser capaces de desarrollar anchos de patrón de 12 a 20 cm sin afectar negativamente la distribución de las gotas de pulverización. Para un patrón más ancho, el volumen de aire necesario para

expandir el rociado puede llevar a una distorsión de la distribución de las gotas debido su recombinación.

Las pistolas rociadoras deben instalarse de manera que los patrones de rociado adyacentes sean lo más anchos posibles sin superposición. La superposición de los patrones de rociado puede conducir a un exceso de humedad localizado del lecho de las tabletas. (8)

Parecería obvio que, para lograr la uniformidad de la aplicación de la dispersión, todas las pistolas rociadoras deben configurarse para entregar la misma cantidad de solución de recubrimiento. Una tendencia reciente en los sistemas de recubrimiento es el uso de una bomba con cabezal múltiple para varias pistolas de pulverización. Para estos tipos de sistemas, es obligatorio que la calibración se realice de forma regular para garantizar que todas las pistolas rociadoras entreguen la misma cantidad de suspensión. (5)

Además, la calibración debe realizarse con la dispersión de recubrimiento a utilizar. La calibración con agua no será satisfactoria porque su viscosidad es mucho menor que la del líquido de recubrimiento y no será tan sensible a las diferencias en la caída de presión entre la pulverización.

En cuanto a la ubicación de la pulverización y el ángulo de pulverización, generalmente es deseable rociar sobre la parte superior de la cama de las tabletas para proporcionar tiempo suficiente para que las tabletas se sequen a medida que caen en cascada fuera de la zona de pulverización. Si la carga de la bandeja es baja y los deflectores sobresalen a través del lecho, la zona de rociado debe enfocarse en el centro para evitar que se deposite material de recubrimiento en la superficie de los baffles.

Idealmente, la pistola rociadora debe dirigirse hacia el medio (a mitad de camino entre los bordes anterior y posterior de la cama de la tableta) y en un ángulo de 90 grados con la cama de la tableta en movimiento. Si las pistolas de rociado se dirigen hacia el borde superior del lecho de la tableta, es posible que se aplique dispersión de recubrimiento a la paila o sobre los deflectores de mezcla cuando comienzan a emerger desde el lecho de las tabletas. A la inversa, si las pistolas de rociado están demasiado cerca del lecho de las tabletas, la aplicación de rociado en las tabletas puede no tener suficiente tiempo para secarse. Esto podría resultar en la transferencia de película de las tabletas a la superficie de la paila. (8)

El caudal de pulverización afecta el contenido de humedad, lo que a su vez afecta la calidad y uniformidad de la película. Un bajo caudal de rociado dará una película quebradiza debido a una coalescencia incompleta debido a una humectación inadecuada y una alta velocidad de rociado causa una humectación excesiva que resulta en el picado y pegado. (7)

La presión del aire de atomización utilizada en los procesos de recubrimiento determina el tamaño de la gota y la velocidad de la dispersión que sale de la boquilla de rociado. Por otro lado, el patrón de aire aplana el cono de rociado y permite una cobertura de rociado mejor y más uniforme a través del lecho de la tableta, lo que a su vez mejora la uniformidad del recubrimiento entre las tabletas. El patrón de aire puede causar una colisión adicional entre las gotitas y provocar un aumento en el tamaño de las gotitas. El tamaño de la gota impacta la cinética de secado a medida que la gota se mueve desde la boquilla hacia los núcleos de la tableta. Una buena distribución de tamaño de gota es deseable para un buen control del proceso. Además, elegir el patrón de presión de aire adecuado es aún más importante cuando se utilizan múltiples boquillas de rociado. (6)

Se ha demostrado que la rugosidad de la película se ve fuertemente afectada por el equilibrio entre la propagación de gotas y el secado, con una película más áspera producida a una presión de aire de atomización más alta. Una presión de aire de atomización excesiva puede dar como resultado la producción de gotitas más pequeñas que se secan completamente antes de alcanzar la superficie de la tableta, lo que lleva a un secado por pulverización, pérdida de eficiencia y, en algunos casos, defectos de recubrimiento del logotipo o de “piel de naranja”. Por otro lado, una presión de aire de baja atomización puede conducir a una atomización ineficaz de la suspensión de recubrimiento, lo que lleva a gotas más grandes que pueden no propagarse y secarse de manera adecuada después de que entren en contacto con el sustrato de la tableta. (6)

Referencias

- (1) Steven Yoder, J. R. (2014). Physical Appearance Preferences for Oral Solid Dosage Formulations. *Colorcon* .
- (2) Daniele Suzzi (2010), Local analysis of the tablet coating process impact of operation conditions on film quality, Elsevier
- (3) Michael E. Aulton, K. M. (2013). *Aulton's Pharmaceuticals, The desing and manufacture of medicines* . London: Elsevier .
- (4) Linda A. Felton, J. W. (2008). *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*. New York : Informa Healthcare.
- (5) Gregor Toschkoff, S. J. (2015). Modeling of an Active Tablet Coating Process. *Pharmaceutics, Drug Delivery and Pharmaceutical Technology*.
- (6) Anjali M. Agrawal, P. P. (2015). Scale up of pan coating process using quality by desing principles . *Journal of pharmaceutical sciences*, 3589-3611
- (7) Felton, L. A. (2014). Influence of process parameters on tablet bed microenvironmental factors during pan coating.
- (8) Praveen Kumar Gaur, S. M. (2014). Film Coating Technology: Past, Present and Future. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacology* , 57-67.
- (9) S. Porter, G. S. (2017). Developing Solid Oral Dosage Forms. *Elsevier Inc* , 953-987.
- (10) P. Boehling (2016)European Journal of Pharmaceutical Sciences 90. 14–24.
- (11) D. Suzzi (2010). Local analysis of the tablet coating process: Impact of operation conditions on film quality. 5699-5715.
- (12) B.Freireichetal. (2015). *Chemical EngineeringScience*131.197–212.
- (13) Toschkoff (2015) *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCE* 104:4082–4092.
- (14) H. Kureck (2019). *Chemical Engineering Science* 202. 462–480.
- (15) C. Pei, J.A. Elliott (2017). *Chemical Engineering Science* 172. 286–296.

6. DEFECTOS DE LAS TABLETAS RECUBIERTAS Y SUS SOLUCIONES

Los defectos de las tabletas recubiertas pueden afectar su apariencia visual o lo que es más importante, no recubrir lo suficiente y, por lo tanto, afectar la liberación del ingrediente activo en la tableta. En las últimas dos décadas, el uso del recubrimiento de película ha aumentado y con esto el número de defectos reportados ha aumentado considerablemente. (1)

En general, los problemas al recubrir tabletas a menudo tienen más de una causa y es probable que su resolución sea compleja. La resolución de problemas puede abarcar cambios menores que tienen poco impacto regulatorio, o pueden requerir una intervención al realizar cambios significativos (desde el punto de vista regulatorio) como formulaciones o procesos. (2)

Los defectos más comunes que se pueden observar en las tabletas al final del proceso de recubrimiento con película son los siguientes y se hablará de cada uno más adelante.

- Pegado/Descarapelado
- Pegado de las tabletas entre sí (gemelos)
- Piel de naranja
- Punteo del logotipo
- Agrietamiento
- Variación del color
- Desgaste/Erosión
- Pelado
- Puntos negros
- Ruptura de las tabletas
- Moteado
- Manchas blancas

6.1. Pegado/Descarapelado

Las tabletas se pegan momentáneamente, a menudo justo después de que pasan por la zona de rociado, y luego se separan dejando defectos en la superficie del recubrimiento donde se han eliminado los pedazos de recubrimiento. Si esto se detecta temprano en el proceso, el defecto puede ser cubierto, pero si se detecta tarde es probable que el recubrimiento sea inaceptable. (3)



Figura 6.0 Pegado/descarapelado de las tabletas.
Imágenes tomadas de Ashland.com, 09Mar2019

Causa Posible	Solución
Secado insuficiente (Sobre humedecimiento)	Incrementar la temperatura de entrada
	Incrementar el volumen de aire de entrada
	Disminuir la velocidad de rociado
Atomización inadecuada	Disminuye la viscosidad de la suspensión de recubrimiento
	Incrementa la presión de entrada de la pistola o el volumen de aire de atomización
Poco movimiento del producto	Incrementar la velocidad de la paila para reducir el tiempo de permanencia en la zona de pulverización
	Ajustar el tamaño del lote para de acuerdo a la capacidad adecuada de la paila
	Cambiar a otra alternativa de diseño de baffles
Distribución pobre de la atomización	Revisar la uniformidad de la dispersión de recubrimiento liberada a través de las pistolas de pulverización (calibración)

Tabla 8. Causas y soluciones del pegado/descarapelado de las tabletas.

6.2. Pegado de las tabletas entre sí (gemelos)

El pegado es una forma de saturación excesiva en donde las tabletas se pegan entre sí, generalmente después de alinearse a lo largo de superficies planas. (3)



Figura 6.1 Tabletas pegadas (gemelos).
Imagen tomada de Ashland.com, 09Mar2019

Causa Posible	Solución
Diseño inadecuado de la tableta	Cambiar el diseño de la tableta para eliminar grandes superficies planas
Secado insuficiente (Sobre humedecimiento)	Incrementar la temperatura de entrada
	Incrementar el volumen de aire de entrada
	Disminuir la velocidad de rociado
Poco movimiento	Incrementar la velocidad de la paila para reducir el tiempo de permanencia en la zona de pulverización
Atomización inadecuada	Amplíe la cobertura en la zona de rociado (ya sea aumentando la distancia entre las pistolas y la cama de tabletas, la presión del patrón de aire o la cantidad de pistolas de pulverización) para minimizar el riesgo de un exceso de humedad localizado

Tabla 9. Causas y soluciones de pegado de las tabletas (gemelos)

6.3. Piel de naranja

Aparece como una película rugosa, a menudo tomando el aspecto de la cáscara de una naranja debido al excesivo secado. Esta condición se relaciona con el nivel de evaporación que se produce cuando las gotas de pulverización viajan desde la pistola hasta la cama de las tabletas. Si hay evaporación excesiva, las gotitas no tienen la capacidad de difundirse y formar un recubrimiento suave. Una distribución estrecha del tamaño de las gotitas es importante para asegurar que la mayoría de las gotitas se sequen al mismo ritmo. (3)



Figura 6.2 Tabletas con piel de naranja.
Imágenes tomadas de Ashland.com, 09Mar2019

Causa Posible	Solución
Evaporación excesiva	Reducir las temperaturas de entrada y de salida del proceso de recubrimiento.
	Reducir la distancia entre las pistolas y la cama de las tabletas.
Atomización excesiva	Reducir el aire de presión de la pistola o el volumen de atomización
Variación del tamaño de la gota	Disminuir la viscosidad de la solución (reduciendo la concentración de sólidos)
	Disminuir el caudal de aplicación de la atomización

Tabla 10. Causas y soluciones de tabletas con piel de naranja.

6.4. “Punteo” del logotipo

Es una condición en la cual el recubrimiento rellena el logo de la tableta haciendo que sea menos visible. (3)



Figura 6.3 Tabletas con “punteo” del logotipo
Imágenes tomadas de Ashland.com, 09Mar2019

Causa Posible	Solución
Mala adherencia de la película	Reformular la dispersión de recubrimiento para mejorar la adhesión Aumentar los niveles de ingredientes hidrofílicos (como celulosa microcristalina, almidón, copovidona o hidroxipropil celulosa). Optimizar los niveles de lubricantes como el estearato de magnesio para minimizar el impacto negativo en la adhesión del recubrimiento, o reemplace el estearato de magnesio con otros lubricantes como el ácido esteárico o el estearil fumarato de sodio.
	Reformular la tableta para incrementar la porosidad
	Aumenta la porosidad del núcleo de la tableta reduciendo las fuerzas de compactación.
Mal diseño del logo	Rediseñar el logo para incorporar ángulos poco profundos
Bajas temperaturas de secado	Aumentar la temperatura de entrada
	Reducir el caudal de atomización

Tabla 11. Causas y soluciones del “punteo” del logotipo.

6.5. Agrietamiento

Las tabletas recubiertas exhiben grietas a través de la superficie, esto puede ocurrir debido a tensiones internas en la película. (3)



Figura 6.4 Tabletas con agrietamiento.
Imágenes tomadas de Ashland.com, 09Mar2019

Causa Posible	Solución
Formulación del núcleo	Reformule el núcleo para minimizar o eliminar el uso de excipientes minerales (carbonato de calcio, sulfato de calcio, fosfato de calcio) que son propensos a los efectos de expansión térmica.
	Reducir el contenido de excipientes altamente absorbentes de agua (como la celulosa microcristalina).
	Aumenta la porosidad del núcleo de la tableta reduciendo las fuerzas de compactación.
Dispersión de recubrimiento frágil	Incrementar la cantidad de plastificantes en la dispersión de recubrimiento.
	Utilizar polímeros con mayor resistencia mecánica.
Secado excesivo	Reducir la temperatura del proceso y / o aumentar la velocidad de pulverización.
	Aumentar la velocidad de la paila para minimizar el tiempo de permanencia en la zona de pulverización.

Tabla 12. Causas y soluciones del agrietamiento

6.6. Variación de color.

Se presenta una variación de uniformidad del recubrimiento observándose diferencias de color entre una tableta a otra, o en la forma de un perfil de liberación inaceptable para tabletas. Las diferencias visibles en el color, de tableta a tableta, son fácilmente evidentes. (3)

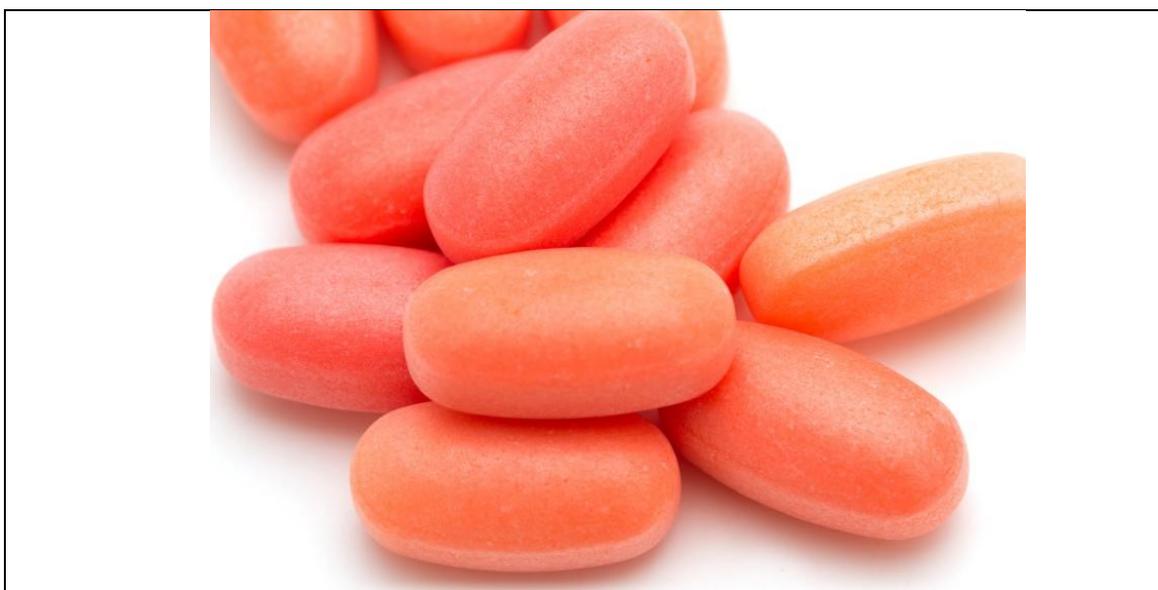


Figura 6.5 Tablet con variación de color.
Imágenes tomadas de Ashland.com, 09Mar2019

Causa Posible	Solución
Poca cantidad de recubrimiento aplicado	Aumentar la cantidad de recubrimiento aplicado para permitir una cobertura mejor y más consistente de la tableta
Formulación del recubrimiento	Reformular la suspensión de recubrimiento con un color de laca más oscuro o incrementar la cantidad de opacificante
Baja uniformidad de aplicación de la suspensión de recubrimiento	Incrementar la velocidad de la paila para aumentar el número de pasadas por la zona de rociado
	Incrementar el número de pistolas de pulverización para expandir la zona de rociado y brindar una mejor cobertura de la superficie.
	Reducir el caudal de atomización
	Incrementar el tiempo de recubrimiento
	Aumentar el ancho del patrón de rociado

Tabla 13. Causas y soluciones de la variación del color de las tabletas

6.7. Desgaste / Erosión de la tableta

El desgaste se muestra cuando el núcleo muestra un alto nivel de friabilidad. Esto suele ocurrir en el borde o la cara de la tableta a medida que se aplica el recubrimiento. (3)



Figura 6.6 Tabletas con desgaste/erosión
Imágenes tomadas de Ashland.com

Causa Posible	Solución
Alta friabilidad de las tabletas	Reformular la tableta para alcanzar una friabilidad no mayor al 0.1%
Formulación del recubrimiento	Reformular la suspensión de recubrimiento proporcionándole una mayor resistencia.
Alta velocidad de la paila	Reducir la velocidad de la paila al mínimo requerido para lograr un movimiento suave y continuo del lecho de las tabletas.
Atomización insuficiente	Aumentar la velocidad de pulverización para proporcionar un recubrimiento de película en un tiempo más corto (esto puede requerir un ajuste en la temperatura del aire de entrada).

Tabla 14. Causas y soluciones del desgaste/erosión de las tabletas

6.8. Erosión del núcleo

La erosión del núcleo es otro tipo de desgaste debido específicamente a la sobre humectación de la tableta. Con este tipo de defecto, el exceso de humectación puede causar una desintegración parcial de la superficie del núcleo. La superficie de las tabletas se erosiona a medida que las tabletas caen durante el proceso de recubrimiento. El problema se agrava por la presencia de un logotipo. (3)



Figura 6.7 Tableta con erosión
Imagen tomada de sensientpharma.com, 09Mar2019

Causa Posible	Solución
Sobrehumectación de la superficie	Reducir la velocidad de atomización
	Incrementar la temperatura de entrada y salida del proceso.
	Aumentar el ancho del patrón de rociado
	Reducir el tamaño de la gota de pulverización / aumentar el volumen de aire de atomización
	Reformular el núcleo con menos excipientes sensibles al agua.
	Mejorar el movimiento de la cama de las tabletas.
	Aumentar la distancia entre las pistolas de pulverización y la cama de las tabletas

Tabla 15. Causas y soluciones de la erosión del núcleo.

6.9. Pelado

El pelado se produce cuando se desprenden de la tableta grandes trozos o escamas del recubrimiento durante el proceso. (3)



Figura 6.8 Pelado de tabletas
Imagen tomada de Ashland.com, 09Mar2019

Causa Posible	Solución
Baja adherencia del recubrimiento a la superficie de la tableta	Reducir la cantidad de aditivos insolubles en la dispersión de recubrimiento
	Reformular la dispersión de recubrimiento para incorporar un polímero de película con mayor adherencia.
	Reformular el núcleo de la tableta para aumentar la porosidad.
Alta velocidad de la paila de recubrimiento	Reducir la velocidad de la paila al mínimo requerido para lograr un movimiento suave y continuo del lecho de las tabletas.
Alta temperatura del proceso	Reducir la temperatura del aire de proceso y / o aumentar la velocidad de pulverización

Tabla 16. Causas y soluciones del pelado de tabletas

6.10. Puntos negros

La fricción de las tabletas implica la generación de marcas de gris a negro en la superficie de las tabletas recubiertas, que se cree que son una interacción de abrasión entre el dióxido de titanio en el recubrimiento y las paredes de la paila de acero inoxidable. (3)

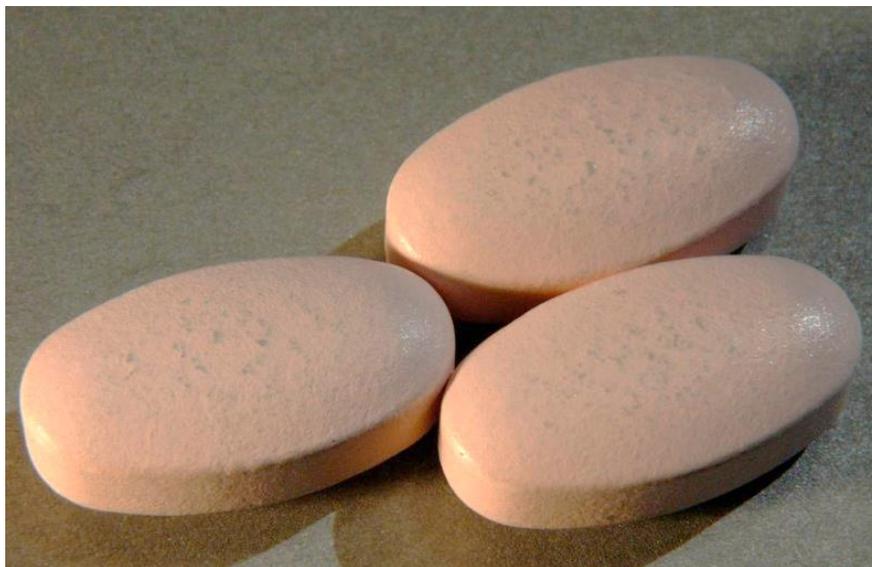


Figura 6.9 Tabletillas con puntos negros
Imagen tomada de Ashland.com, 09Mar2019.

Causa Posible	Solución
Abrasión de óxido de la superficie de la paila de recubrimiento	Reducir el nivel de dióxido de titanio en el recubrimiento.
	Añadir deflectores para reducir el deslizamiento de las tabletas.
	Cubrir la paila con una solución de recubrimiento para que actúe como barrera
	Aumentar la velocidad de rociado
	Reducir la velocidad de la paila

Tabla 17. Causas y soluciones de puntos negros en tabletas

6.11. Ruptura de las tabletas

Las tabletas se rompen durante el proceso de recubrimiento. Esto puede suceder al cargar las tabletas en la paila, durante el proceso de recubrimiento o durante la descarga de las tabletas. (3)



Figura 6.10 Ruptura de las tabletas
Imágenes tomadas de Ashland.com, 09Mar2019

Causa Posible	Solución
Formulación de las tabletas	Reformular el núcleo (por ejemplo, adicionar un aglutinante más plástico, como la hidroxipropilcelulosa) para aumentar la robustez y minimizar los problemas de recubrimiento.
	Aumentar las fuerzas de compresión para mejorar la dureza y friabilidad de las tabletas.
Velocidad de la paila de recubrimiento	Reducir la velocidad de la paila

Tabla 18. Causas y soluciones de la ruptura de tabletas.

6.12. Moteado

La decoloración se ve a través o sobre el recubrimiento, causada por las interacciones de los ingredientes en el núcleo o por el calor del proceso que hace que los ingredientes del núcleo emigren a través del recubrimiento. El problema es comúnmente visto con productos nutracéuticos. (3)



Figura 6.11 Tabletas con moteado

Imágenes tomadas de Ashland.com y sensientpharma.com, 09Mar2019

Causa Posible	Solución
Sensibilidad a la humedad	Reformular el núcleo con menos excipientes sensibles al agua.
Proceso	Aumentar la velocidad de la paila para reducir el tiempo de permanencia en la zona de pulverización.
	Aumentar el contenido de sólidos del líquido de recubrimiento.
	Revisar la uniformidad de la suspensión liberada a través de las pistolas de pulverización (calibración)
Incompatibilidad de los componentes de la tableta	Investigar la compatibilidad del núcleo de la tableta con la formulación del recubrimiento.

Tabla 19. Causas y soluciones del moteado de tabletas.

6.13. Manchas blancas

Manchas blancas o turbidez del recubrimiento de película. (4)



Figura 6.12 Tableta con manchas blancas
Imagen tomada de sensientpharma.com, 09Mar2019

Causa Posible	Solución
Altas temperaturas de recubrimiento.	Disminuir la temperatura de entrada y/o aumentar la velocidad de pulverización.

Tabla 20. Causas y soluciones de manchas blancas en tabletas.

Referencias

- (1) Linda A. Felton, J. W. (2008). *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*. New York : Informa Healthcare.
- (2) S. Porter, G. S. (2017). *Developing Solid Oral Dosage Forms*. Elsevier Inc , 953-987.
- (3) Ashland (14 de Abril del 2019). Obtenido de <http://filmcoating-troubleshooting.com/>.
- (4) Sensient Pharmaceutical (14 de Abril del 2019). Obtenido de <https://sensientpharma.com/product-development/technical-expertise/>.

CONCLUSIONES

- Actualmente el recubrimiento de las tabletas es un proceso muy importante al ser la etapa final de muchos medicamentos producidos hoy en día. El recubrimiento farmacéuticos es uno de los elementos con los que deben cumplir las empresas dedicadas a este ramo para lograr que sus productos sean aptos para el consumo humano y logren cumplir el objetivo principal que es mantener la salud del ser humano e incrementar su calidad y esperanza de vida, debido a esto y a los nuevos medicamentos que ingresan en el mercado, la industria se enfrenta a nuevos retos para lograr los objetivos al recubrir una tableta. Con el paso del tiempo y el aumento de la demanda de los fármacos se están buscando opciones más eficientes de dispersiones de recubrimiento y equipos para reducir el costo-tiempo de los procesos y así contar con tabletas recubiertas de calidad y al alcance de todos. El conocimiento de los diferentes sistemas de recubrimiento y sus diversas variables es fundamental para llevar a cabo o innovar un proceso de recubrimiento así como para resolver problemas con las tabletas recubiertas y mejorar el proceso.
- Fue redactado un material bibliográfico mediante el análisis de la información más actualizada del recubrimiento de película de tabletas en un solo documento que cuenta con 6 capítulos extensos sobre las generalidades e innovaciones de la tecnología del recubrimiento de película. Cada capítulo es detallado con información actualizada. Para su elaboración se consultaron artículos, libros, páginas web y hojas técnicas de productos. Cuenta con un índice general, índice de imágenes y tablas. Esta información permite entender los conceptos involucrados en esta tecnología.
- El presente trabajo tiene un equilibrio entre el texto, imágenes y tablas con lenguaje científico dirigido a los Químicos Farmacéuticos Biólogos y otros profesionistas involucrados en el desarrollo, formulación y manufactura de tabletas recubiertas con película. Este TMA puede servir como apoyo para los alumnos que estén cursando la materia de tecnología farmacéutica, impartida en la facultad de química UNAM para ampliar su conocimiento en el proceso, equipos y excipientes usados en el recubrimiento de tabletas con película.