

FACULTAD DE QUÍMICA

RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS DE RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA EN
TABLETAS: CASOS DE ESTUDIO.

por

Daniela Cajero Rodríguez

Tesina propuesta como requisitos para obtener el
título en

Química Farmacéutica Biológica

Asesor M. en C. Enrique Amador González

Supervisor Técnico Q.F.I. Emmanuel Rios Medina

TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

CIUDAD DE MÉXICO 2020



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS DE RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA EN
TABLETAS; CASOS DE ESTUDIO.**

por Daniela Cajero Rodríguez

Asesor de tesina M. en C. Enrique Amador González
Departamento de Tecnología Farmacéutica

Este proyecto desarrolla una investigación sobre recubrimiento de película, enfocándose en los problemas de recubrimiento que se generan debido al sustrato, el proceso y/o el sistema de recubrimiento, con dicha investigación se pretende brindar una recopilación de posibles causas y soluciones de los principales defectos estéticos de recubrimiento.



Tabla de contenido

A. AGRADECIMIENTOS..... 5

1. CASOS DE ESTUDIO 6

2. RECUBRIMIENTO DE PELICULA EN TABLETA 7

 2.1 DEFINICION 7

 2.2 TIPOS DE RECUBRIMIENTO 8

3. COMPONENTES DE UNA FORMULACIÓN COMÚN DE RECUBRIMIENTO..... 13

 3.1 POLÍMERO/ AGENTE FORMADOR DE PELÍCULA 13

 3.2 PLASTIFICANTE 14

 3.3 COLORANTES Y PIGMENTOS 15

 3.4 SOLVENTE/ VEHÍCULO 16

4. PROCESO ESTANDAR DE APLICACIÓN 18

 4.1 PRINCIPALES ETAPAS DEL PROCESO..... 19

5. PARÁMETROS DE OPERACIÓN..... 20

 5.1 EQUIPOS DE RECUBRIMIENTO..... 20

 5.2 ATOMIZACIÓN 23

 5.3 MEZCLADO 26

 5.4 SECADO 27

6. RECOMENDACIONES SOBRE EL NÚCLEO 29

 6.1 RESISTENCIA A LA RUPTURA(DUREZA)..... 29

 6.2 FRIABILIDAD..... 29

 6.3 FORMA 29

 6.4 ESTABILIDAD..... 30

 6.5 COMPATIBILIDAD..... 30

 6.6 EXPANSIÓN..... 30

 6.7 INCREMENTO DE PESO POR TABLETA..... 30

7. DEFECTOS ESTETICOS DE RECUBRIMIENTO DE TABLETAS 31

 7.1 PEGADO/DESCARAPELADO 32

 7.2 FORMACIÓN DE GEMELOS 33

 7.3 RUGOSIDAD..... 34

 7.4 PUENTE DE LOGO 35

 7.5 EROSIÓN DEL NÚCLEO 36

 7.6 DESGASTE DEL NÚCLEO/ DESPOSTILLAMIENTO..... 37

 7.7 PELADO 38

 7.8 RUPTURA..... 39

 7.9 AGRIETAMIENTO 40



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA



RESOLUCION DE PROBLEMAS DE RECUBRIMIENTO DE PELICULA EN TABLETAS: CASOS DE ESTUDIO

7.10 VARIACION DE COLOR ENTRE TABLETAS	41
8. SISTEMAS DE RECUBRIMIENTO AQUARIUS™™	43
8.1 AQUARIUS™ PREFERRED HPS	43
8.2 AQUARIUS™ PRIME.....	43
8.3 AQUARIUS™ CONTROL	43
8.4 AQUARIUS™ PROTECT	44
9. EQUIPO DE RECUBRIMIENTO UTILIZADO.....	46
10. CASOS DE ESTUDIO	49
10.1 RECUBRIMIENTO AQUARIUS™ CONTROL ENA.....	49
10.2 RECUBRIMIENTO AQUARIUS™ PREFERRED HSP.....	58
10.3 RECUBRIMIENTO AQUARIUS™ PRIME PVA	71
10.4 RECUBRIMIENTO AQUARIUS™ PROTECT BTW	75



A. AGRADECIMIENTOS

Iniciaré mis agradecimientos con la persona que hizo posible este proyecto, mi tutor, mentor y guía Enrique Amador. Gracias por tantas enseñanzas y oportunidades para aprender y desarrollarme como profesionista, por el conocimiento y habilidades que desarrollé bajo su tutela y principalmente por la oportunidad de ser parte de su equipo.

Al equipo de Ashland de México, Emanuel Ríos, Javier Rangel, Jonás Palma, Sebastián Rojas y Alejandra Álvarez por el apoyo para desarrollar este proyecto. Gracias por el interés y la vinculación con la Universidad, por abrirme las puertas de sus instalaciones y brindarme los recursos para desarrollar el proyecto, pero sobre todo gracias por el tiempo, la atención y por compartir conmigo su experiencia y conocimiento.

A todas las personas que forman parte del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, me siento orgullosa de ser parte de esta gran familia. Por aquellos con los que compartí el lugar más especial dentro de la Facultad de Química. En este lugar, con estas personas, aprendí el verdadero poder y significado del trabajo en equipo y el valor de las cosas cuando se hacen por gusto y con interés.

A la UNAM, por brindarme la educación, las oportunidades, las experiencias, el conocimiento y el privilegio de egresar de la mejor universidad del país.

A Mario, por ser mi cómplice incondicional en muchos aspectos de la vida, por siempre estar a mi lado para resistir, apoyar, aportar y crecer juntos. Gracias por la paciencia y por tanto amor.

A mis amigos por los recuerdos que tengo a su lado y por todo lo que nos falta vivir juntos, me siento orgullosa de sus éxitos y de las personas que son.

A mi familia, gracias hermanas, por siempre apoyarme en lo que estaba a su alcance y también en lo que no. Finalmente, pero siendo la persona más importante en mi vida, gracias a mi madre que durante toda mi vida ha sido la fuerza, el apoyo, el medio, la inspiración y la meta. Indudablemente soy la persona que soy por todo tu esfuerzo y dedicación. Espero hacerte sentir orgullosa de la persona en quien me he convertido.



1. CASOS DE ESTUDIO

El diseño de investigación con estudios de caso ha evolucionado a lo largo de los últimos años hasta convertirse en una herramienta útil para la investigación de tendencias y situaciones específicas en muchas disciplinas científicas. (Niño Rojas, 2011)

El estudio de caso se enfoca en casos particulares y se utiliza como estrategia analítica de investigación. Ha sido usado en una variedad de disciplinas como un detallado examen de un fenómeno único dentro de un contexto, consiste en una investigación en profundidad de un caso usando diferentes perspectivas y métodos para investigar los fenómenos. Becker indica que la particularidad de los casos de estudio es que considera dos aspectos relevantes para entender el fenómeno: el contexto donde toma lugar y la inclusión de los diferentes elementos que podrían impugnarse en un caso particular. (Ragin, 1992)

Este método supone que es posible conocer un fenómeno partiendo de la explicación intensiva de un solo caso con la recolección de datos y el análisis de éstos. (Gerring, 2007)

Yin señala que, dado que los estudios de casos no representan a una muestra de una población, las conclusiones no son generalizables estadísticamente, sino a proposiciones teóricas, el objetivo del investigador es ampliar y generalizar teorías de forma analítica y no enumerar frecuencias como sería la generalización estadística. (Yin, 1994)

Se pretende producir un razonamiento inductivo, a partir del estudio, la observación y recolección de datos para establecer hipótesis o teorías. con ellos se puede producir nuevos conocimientos, o confirmar teorías que ya se sabían. (Merriam., 1998)

REFERENCIAS

1. Gerring, J. (2007). Case Study Research, Principles and Practices. Nueva York: Cambridge University Press.
2. Merriam, S. (1998). Qualitative Research and Case Study Applications in Education. 2. ed. Jossey-Bas Inc.
3. Ragin, C. & Becker, H. (1992). What is a Case. Exploring the Foundations of Social Inquiry. Cambridge: University Press.
4. Yin, R. (1994): Case Study Research: Design and Methods. Sage Publications, Thousand Oaks, CA.



2. RECUBRIMIENTO DE PELICULA EN TABLETA

2.1 DEFINICION

El recubrimiento de tabletas es un proceso complejo que tiene como objetivo formar una fina película a base de polímero de un espesor que va de los 20 a 200 μm alrededor de un sustrato adecuado, aumentando de 1 a 9% su peso inicial. Es un método ampliamente utilizado por la industria farmacéutica para cubrir diferentes necesidades que van desde proveerle una apariencia que identifique más fácilmente su producto de entre otros, hasta modificar el perfil de liberación del principio activo. (McGorisk)



Figura 1.1: Tabletas recubiertas.
Imagen del autor



Figura 2: a) Tabletas con recubrimiento estético b) Tableta recubierta cortada de forma transversal, Se puede observar la película de recubrimiento cubriendo el núcleo. c) Acercamiento a la película de recubrimiento estético sobre el sustrato. Imagen del autor

El recubrimiento de tabletas en la industria farmacéutica comenzó en el siglo XIX, inicialmente se realizaba con una solución acuosa azucarada, un método también conocido como grageado, sin embargo, esta técnica era poco práctica ya que requiere de varias etapas y días de proceso, además de ser altamente dependiente del operador, así que posteriormente se dio paso al recubrimiento de película que es un proceso con mayor control de las variables. Por esta razón, actualmente destaca la preferencia de la industria farmacéutica por el recubrimiento de película, especialmente por los sistemas de recubrimiento de base acuosa, ya que es más seguro tanto en el proceso como para el operador al compararlo con las de solventes orgánicos. (Porter S. C., 2010)

2.2 TIPOS DE RECUBRIMIENTO

La clasificación de los tipos de recubrimiento no está claramente definida, puede agruparse según la finalidad para la que se realiza. Es simple dividir los tipos de recubrimiento en dos grandes grupos, estéticos, todos aquellos recubrimientos que proveen cualidades para mejorar las propiedades organolépticas de la forma farmacéutica y en funcionales, aquellos recubrimientos que generan una ventaja en la estabilidad de la tableta o bien, un cambio en el perfil de liberación del fármaco.

2.2.1 RECUBRIMIENTO ESTÉTICO

Se recubre con el objetivo de tener un producto de apariencia distintiva, este recubrimiento es el método más económico para mejorar el producto ya que favorece su apariencia, facilita su deglución, mejora el sabor y enmascara los olores desagradables.

En él se emplean materias solubles a pH ácido, lo que indica que la liberación comenzará en el estómago, por ello también es llamado de liberación inmediata.

Utiliza generalmente polímeros derivados de celulosa, vinílicos, acrílicos y polietilenglicoles de alto peso molecular. (Felton L. A.)



2.2.2 RECUBRIMIENTO FUNCIONAL

Este tipo de recubrimiento como su nombre lo indica, se aplica sobre la tableta para que lleve a cabo una función, puede ser de protección del principio activo o para modificar la liberación de este.

- RECUBRIMIENTO PARA PROTECCIÓN:

Estos recubrimientos utilizan excipientes adicionales para brindar protección a los principios activos sensibles a la oxidación, la humedad o la luz. Es una protección efectiva de barrera para la estabilidad del activo. (Matsudax, 1978)

- RECUBRIMIENTO DE LIBERACIÓN PROLONGADA:

Hace que el principio activo se libere poco a poco en el organismo, se fabrica con base en derivados de algunos polímeros. Los más utilizados en la industria farmacéutica son la etilcelulosa y derivados de ácido acrílico por ejemplo metacrilatos. (Felton L. A.)

- RECUBRIMIENTO DE LIBERACIÓN SOSTENIDA:

Los recubrimientos para liberación sostenida, también denominados liberación extendida, utilizan una combinación de polímeros generalmente etilcelulosa para encapsular los componentes del principio activo y controla la liberación del activo a tasas variables. (Felton L. A.)

- RECUBRIMIENTO DE LIBERACIÓN ENTÉRICA:

Los polímeros empleados por lo general en este tipo de recubrimientos son de naturaleza ácida, el recubrimiento resiste los fluidos gástricos y comienza su liberación a un pH cercano o superior de 5, es por ello por lo que también es conocido como **entérico**. Usualmente los polímeros utilizados son acetofalato de celulosa, acetofalato de polivinilo, los copolímeros de ácido metacrílico, la goma laca, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, entre otros. Para conseguir la liberación adecuada comúnmente se recurre a mezclas de diferentes polímeros. (Vila Jato, 2008)



Figura 3: Clasificación de tipos de recubrimiento por funcionalidad

Los diferentes tipos de recubrimiento tienen diversas finalidades, es importante identificar el objetivo del recubrimiento. En la figura 4. se presentan las principales razones para recubrir según el tipo de recubrimiento.



R
A
Z
O
N
E
S

P
A
R
A

R
E
C
U
B
R
I
R



ESTÉTICO

- Identificar comercialmente una presentación de un medicamento. Es una excelente herramienta de mercadotecnia.
- Facilitar la administración del comprimido.
- Enmascarar propiedades organolépticas del API, como mal olor o sabor.
- Evita la formación de polvo y facilita el acondicionamiento.



PROTECCIÓN

- Incrementar la durabilidad de la tableta al protegerla de la oxidación, la luz y la humedad.
- Mantiene la estabilidad del API, al protegerlo de humedad, luz u oxidación.
- Evita irritación de la mucosa gastrointestinal.



FUNCIONAL

- Liberación del API en diferentes zonas del sistema gastrointestinal dependiendo del pH.
- Liberación sostenida, retardada o controlada.
- Regula el sitio de liberación del fármaco.
- Evita la degradación del fármaco en fluidos gástricos.
- Protege al estómago de posibles interacciones.
- Evitar malestares estomacales provocados por el medicamento.
- Controlar la velocidad de absorción.

Figura 4: Objetivos del recubrimiento de película en tabletas.



REFERENCIAS

1. Felton, L. A. (2017). Aqueous Polymeric Coatings For Pharmaceutical Dosage Forms. Albuquerque, NM, USA: CRC Press Taylor & Francis Group.
2. Matsudax, Y. (1978). Stabilization of Sulfisomidine Tablets by Use of Film Coating Containing UV Absorber: Protection of Coloration and Photolytic Degradation from Exaggerated Light. Journal of pharmaceutical science , 196-201.
3. McGorisk, T. (2019). Introduction to pharmaceutical film coatings. pharma excipients. Obtenido de <https://www.pharmaexcipients.com/introduction-to-pharmaceutical-film-coatings/>
4. Porter, S. C. (2010). Techniques to assess film coatings and evaluate film-coated products. Taylor & Francis Online. Obtenido de <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03639040903433757?src=recsys>
5. Vila Jato, J. L. (2008). Tecnología Farmacéutica Volumen II: Formas Farmacéuticas. Madrid, España: Síntesis Farmacia .



3. COMPONENTES DE UNA FORMULACIÓN COMÚN DE RECUBRIMIENTO

3.1 POLÍMERO/ AGENTE FORMADOR DE PELÍCULA

Los sistemas de recubrimientos de película para aplicaciones de recubrimiento de tabletas de liberación inmediata están típicamente compuestos de polímero, plastificante, pigmento y solvente. La optimización de una formulación de recubrimiento de película requiere equilibrar propiedades críticas, como la resistencia, adhesión, flexibilidad y opacidad de la película. (Felton L. A.)

Un polímero se compone de moléculas químicas de gran tamaño en las que se repiten unidades de un compuesto denominado monómero, que a su vez es una molécula simple, generalmente de bajo peso molecular que forma cadenas lineales o ramificadas de un variante número de unidades. Los polímeros, dependiendo del método de polimerización y los monómeros que contenga, adquieren una estructura química variada que hacen que en general, se clasifiquen como termoplásticos o termoestables. Los termoplásticos son formados por cadenas lineales con ramificaciones que al exponerse a altas temperaturas son deformables o flexibles, mientras que los termoestables tienen una estructura molecular que forma una red que no puede desligarse por medio de temperatura. (Meneses, Corrales, & Valencia, 2007)

El polímero, también conocido como agente formador de película es el ingrediente esencial de un sistema de recubrimiento, también mejora la estabilidad del API.

El polímero de recubrimiento debe cumplir básicamente las siguientes propiedades: ser soluble en el vehículo, soluble en los intervalos de pH deseado, que sea capaz de formar una película continua y uniforme, carecer de olor, sabor y color, ser capaz de aceptar pigmentos y no ser susceptible a la luz o la humedad.

La influencia del incremento del peso molecular en las propiedades mecánicas se observa en las siguientes características:

- Incrementa la fuerza de tensión de gran tamaño
- Incremento de la elasticidad
- Disminuye la adhesión
- Aumenta la viscosidad de la solución de recubrimiento (también está involucrada la concentración del polímero)

(Porter, Sackett, & Liu, 2009)

Algunos de los polímeros más utilizados en la industria farmacéutica son los derivados de los compuestos químicos que se mencionan a continuación en la figura 5:

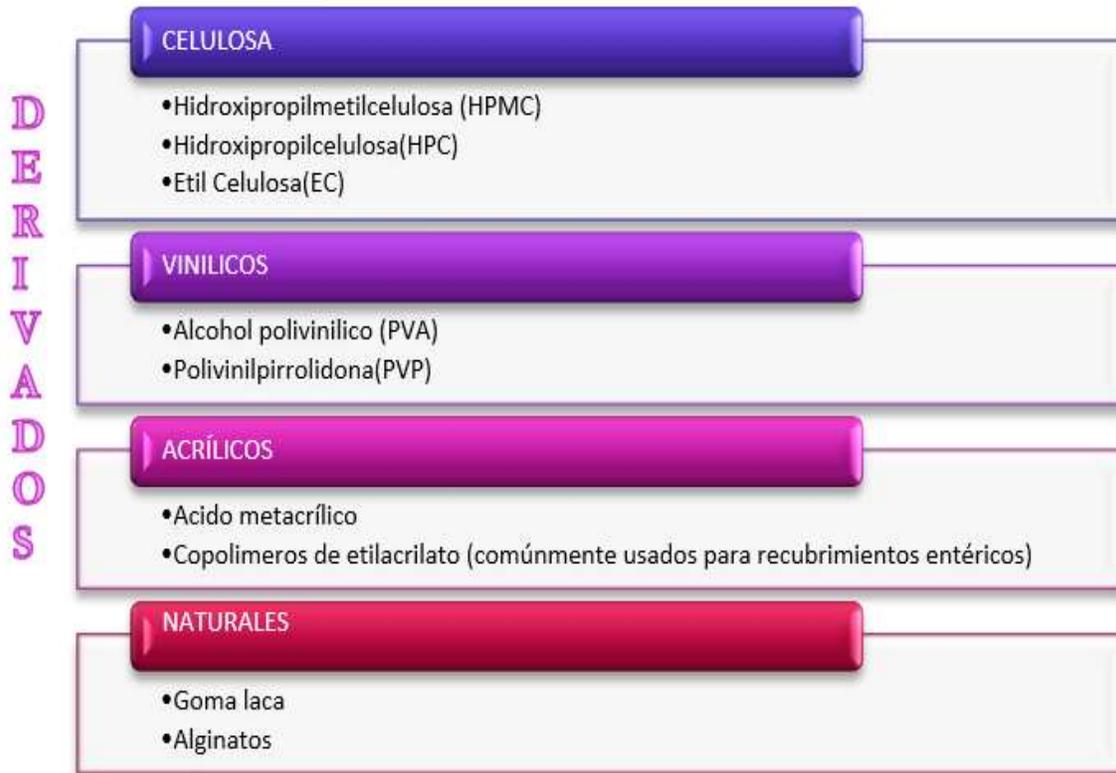


Figura 5: Principales polímeros utilizados en sistemas de recubrimientos.

3.2 PLASTIFICANTE

El plastificante es otro ingrediente esencial de un sistema de recubrimiento ya que reduce la temperatura de formación de película del polímero (**T_g**) haciendo posibles su aplicación a menor temperatura, a su vez mejora las características de la película en cuanto resistencia mecánica, elasticidad y flexibilidad. (Porter, Sackett, & Liu, 2009)

En el caso de recubrimiento con polímeros, la temperatura de transición vítrea ayuda a determinar la Temperatura Mínima para Formar la Película (MFFT por sus siglas en inglés) es decir, la temperatura de trabajo. (Porter, Sackett, & Liu, 2009)

La elección del plastificante se basa principalmente en la eficiencia, la compatibilidad con el polímero y la permanencia en el núcleo que también es dependiente de la relación entre fuerza tensil y módulo elástico entre el plastificante y el polímero. Algunos ejemplos de plastificantes comúnmente utilizados por la industria farmacéutica se muestran en la figura 6.



Temperatura de transición vítrea (T_g)

La transición vítrea de un material polimérico se refiere al cambio inducido por el calor sobre las características de un polímero, el cual con la temperatura elevada pasa de sólido frágil y quebradizo a flexible.

La temperatura a la cual ocurre este proceso se conoce como temperatura de transición vítrea (T_g) y tiene influencia en varias propiedades de los polímeros como rigidez de la cadena, entrecruzamiento de cadenas, presencia de cristales, incremento de las secciones amorfas, entre otras (Porter, Sackett, & Liu, 2009)

3.3 COLORANTES Y PIGMENTOS

Los colorantes y pigmentos son usados para crear formas farmacéuticas con alta apariencia estética y además protegen al principio activo de la degradación inducida por la luz. El colorante es parte de la cantidad de sólidos del sistema de recubrimiento por ello también se relaciona con la viscosidad de la solución.

Entre las sustancias que proporcionan color se distinguen dos tipos, aquellos solubles en agua son conocidos como colorantes, mientras que los insolubles en agua se les llama pigmentos. Los pigmentos suelen ser más estables a la luz, también disminuyen la posibilidad de tener una migración de color en el proceso de secado en comparación con los colorantes. El Volumen de Concentración Crítica de Pigmento (CPVC por sus siglas en inglés) es la máxima concentración que un material insoluble puede ser incorporado en una película y es diferente para cada polímero y pigmento.

El componente para impedir el paso de luz más apropiados son el dióxido de titanio, los óxidos de hierro y las lacas insolubles en agua que son comúnmente usados como colorantes.

La incorporación de los pigmentos puede causar inestabilidad en la dispersión además de modificar las propiedades de la película. Los colorantes sintéticos son tintes solubles en agua que se precipitan con ciertas bases como la alúmina o talco para dar una mejor fijación del color y estabilidad. Los antioxidantes como las vitaminas C y E mejoran la estabilidad del colorante. (Porter, Sackett, & Liu, 2009)



Figura 6: Colorantes y pigmentos comúnmente usados en la industria farmacéutica. (Porter, Sackett, & Liu, 2009)

3.4 SOLVENTE/ VEHÍCULO

Generalmente el sistema de recubrimiento es una solución o dispersión líquida. El solvente o vehículo es el medio donde se dispersa el recubrimiento para poder ser aplicado. La elección del solvente es dependiente del polímero utilizado, con el cual tenga las mejores fuerzas cohesivas y buenas propiedades mecánicas.

Los sistemas de recubrimiento usados en el proceso de recubrimiento para formación de película pueden ser una solución o mezcla de solventes orgánicos o acuoso. Las bases de recubrimiento acuoso tienen muchas ventajas sobre las bases orgánicas. El costo de uso, recuperación y disposición para el uso de solventes orgánicos en recubrimiento han incrementado más y más debido a los requisitos regulatorios, ambientales, de seguridad y cuestiones de salud. Realizar recubrimientos con solventes orgánicos requiere cumplir un límite de emisiones para prevenir una explosión o daños a la salud. En este tipo de recubrimientos la cantidad de polímero que puede ser disuelta en la solución orgánica es limitada, dado que incrementa la viscosidad de la solución, lo que también sucede en los



recubrimientos con base acuosa, pero en este caso el aumento de la viscosidad disminuye el tiempo de aplicación del recubrimiento. Por otra parte, los líquidos acuosos necesitan una mayor temperatura para su evaporación en comparación con los solventes orgánicos, esto se ve reflejado en un mayor tiempo empleado para el secado y a su vez incrementa el costo energético. (Felton L. A., 2017)

Algunos de los solventes más utilizados por la industria farmacéutica son:



Figura 7: Solventes para sistema de recubrimiento. Referencia: (Porter, Sackett, & Liu, 2009).

El polímero, plastificante y colorantes son los principales componentes de los sólidos de recubrimiento, sin embargo, otros ingredientes son utilizados según el interés de un caso particular como deslizante, saborizante, modificadores reológicos, diluentes, entre otros.

REFERENCIAS

1. Felton, L. A. (2017). Aqueous Polymeric Coatings For Pharmaceutical Dosage Forms. Albuquerque, NM, USA: CRC Press Taylor & Francis Group.
2. Meneses, J., Corrales, C. M., & Valencia, M. (2007). Síntesis y caracterización de un polímero biodegradable a partir del almidón de yuca. Revista EIA .
3. Porter, S., Sackett, G., & Liu, L. (2009). Development, Optimization, and Scale-up of Process Parameters: Pan Coating. En Y. C. Yihonh Qiu, Developing Solid Oral Dosage Forms, Pharmaceutical Theory and Practice (págs. 761-805). Academic Press.



4. PROCESO ESTANDAR DE APLICACIÓN

El proceso de recubrimiento comienza con la preparación del sistema de recubrimiento constituido por ingredientes sólidos y un solvente líquido. Un recubrimiento de película base acuosa totalmente formulado comercialmente se dispersa en el agua con un mezclador de bajo cizallamiento, aproximadamente por 45 minutos de agitación.

La aspersión de la solución de recubrimiento que contiene el polímero junto con los otros excipientes se rocía con un patrón de gotas finas sobre la superficie de las tabletas que están en continuo movimiento. Las microgotas se extienden por la superficie de las tabletas, seguido de su coalescencia la cual forma la película. Se debe mantener un control entre el balance de la aspersión del sistema de recubrimiento y el proceso de secado, en el cual se aplica aire caliente sobre la superficie de las tabletas, el solvente de la preparación del recubrimiento se evapora, dejando una capa delgada de recubrimiento adherida a la superficie de las tabletas. Se continúa el proceso hasta alcanzar el incremento de peso deseado. (Felton L. A., 2017)

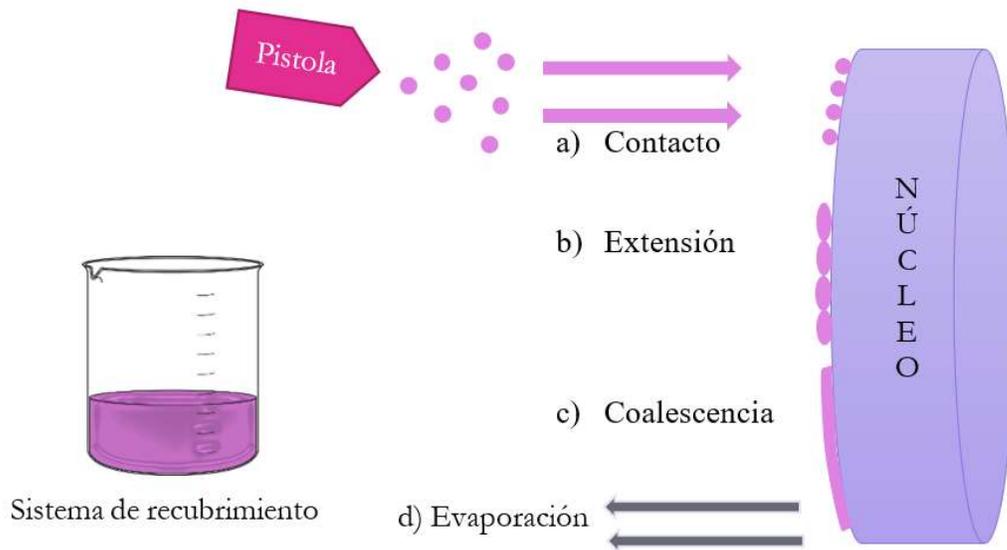


Figura 8: Ilustración esquemática de la formación de película durante el proceso de recubrimiento a) Contacto del sistema de recubrimiento con la superficie del núcleo b) Extensión de las microgotas sobre el sólido c) coalescencia entre las microgotas de recubrimiento d) Evaporación del solvente. Imagen editada por el autor. (Porter, Sackett, & Liu, 2009)



4.1 PRINCIPALES ETAPAS DEL PROCESO

Un recubrimiento de tabletas es un proceso altamente variable ya que está en función de muchos factores que influyen en obtener un producto final que cumpla con las especificaciones de calidad del producto. Se puede generalizar un proceso convencional en los siguientes pasos:

1. Surtido de materias primas: Sólidos de recubrimiento, solvente y núcleos.
2. Preparación de la suspensión/solución de recubrimiento.
3. Ajuste y preparación del equipo.
4. Pre calentamiento y eliminación del polvo de los comprimidos.
5. Aplicación de la suspensión/solución de recubrimiento.
 - a. Aspersión de la suspensión sobre los comprimidos.
 - b. Proceso de secado de los comprimidos.
 - c. Continuar la aplicación del sistema de recubrimiento hasta lograr el incremento en peso deseado.
6. Enfriamiento de tabletas recubiertas/ Abrillantamiento.
7. Descarga del producto.

REFERENCIAS

1. Felton, L. A. (2017). *Aqueous Polymeric Coatings For Pharmaceutical Dosage Forms*. Albuquerque, NM, USA: CRC Press Taylor & Francis Group.
2. McGorisk, T. (s.f.). Pharmaexcipients. *Introduction To Pharmaceutical Film Coatings*.
3. Porter, S. C. (2001). Scale-Up of Film Coating. En M. Levin, *Pharmaceutical Process Scale-Up* (págs. 259-310). Nueva York: Marcel Dekker, Inc.
4. Porter, S., Sackett, G., & Liu, L. (2009). Development, Optimization, and Scale-up of Process Parameters: Pan Coating. En Y. C. Yihonh Qiu, *Developing Solid Oral Dosage Forms, Pharmaceutical Theory and Practice* (págs. 761-805). Academic Press.



5. PARÁMETROS DE OPERACIÓN

5.1 EQUIPOS DE RECUBRIMIENTO

Según Stuart Porter, es posible clasificar los equipos de recubrimiento básicamente en tres tipos:

5.1.1 BOMBO CONVENCIONAL (NO PERFORADO):

Son recipientes de forma esférica abiertos en su superficie en un eje inclinado. En este tipo de equipos la transferencia de calor es relativamente pobre, haciendo el proceso menos eficiente. (Porter, Sackett, & Liu, 2009)



Figura 9: Bombo convencional. Referencia: (SaintyCo, s.f.) (Diebold, s.f.)

Cuando se trata de un bombo convencional los principales componentes son el suministro de aire interno, escape, bombo, líquido, aire de atomización, boquilla de pulverización, aspiración de aire y lecho de tabletas, se puede observar su distribución en la figura 10. (SaintyCo, s.f.)

5.1.2 BOMBO PERFORADO:

Este tipo de bombos pueden ser parcial o completamente perforados, en este equipo el aire seco entra en la misma dirección que la atomización y sale a través del lecho de tabletas, pasando por las perforaciones del bombo. El proceso es más rápido y eficiente, razón por la cual, actualmente es el equipo más utilizado para el recubrimiento de tabletas.

Las partes principales de estos sistemas de recubrimiento son seis. Estos son suministro de aire interno, escape, rociado, bombo perforado, succión de aire y lecho de tableta.

En la figura 12. se muestra la disposición de los componentes más frecuente que corresponde al sistema Accela-Cota. Otros equipos tienen algunas variaciones como el Hi-Coater® con un diseño más versátil en el que el aire de desecación se dirige hacia el tambor y pasa a través



Del hecho de comprimidos saliendo el aire resultante a través de las perforaciones del tambor, este modelo de equipo fue utilizado para las pruebas de recubrimiento en los casos de estudio, en el capítulo 9 se detalla su funcionamiento. Todos los equipos de bombo perforado son totalmente automatizados y asistidos por un ordenador en los que puede regularse y controlarse los diferentes parámetros de trabajo como tiempo, flujo y temperatura del aire, velocidad del giro del bombo, flujo de aplicación de la solución de cobertura, etc. Permitiendo validar el proceso y almacenarlo en el programa del equipo. (Veiga Ochoa & Córdoba Díaz, 2012)

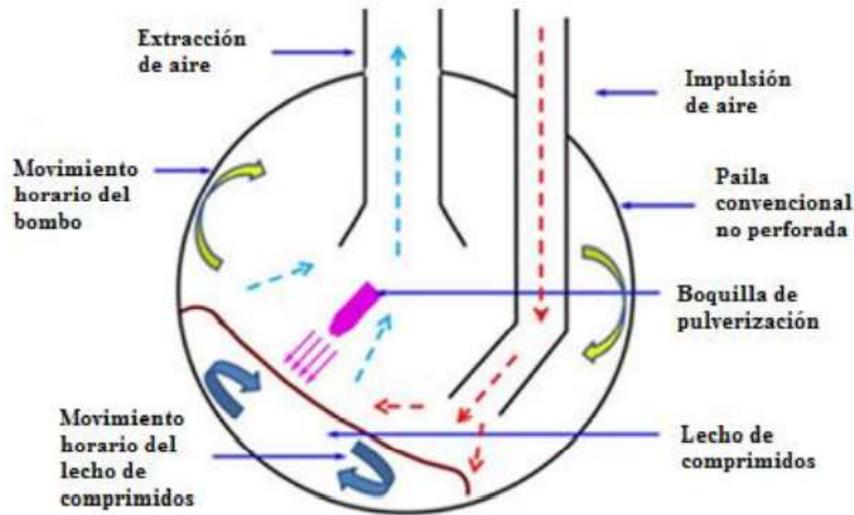


Figura 10: Esquema de componentes en un proceso de recubrimiento en bombo convencional. (Salazar Macián R. , 2004)



Figura 11: Bombo perforado, esquema de bombo modelo Accela-Cota(<https://www.outsourcing-pharma.com/Suppliers/Manesty>)

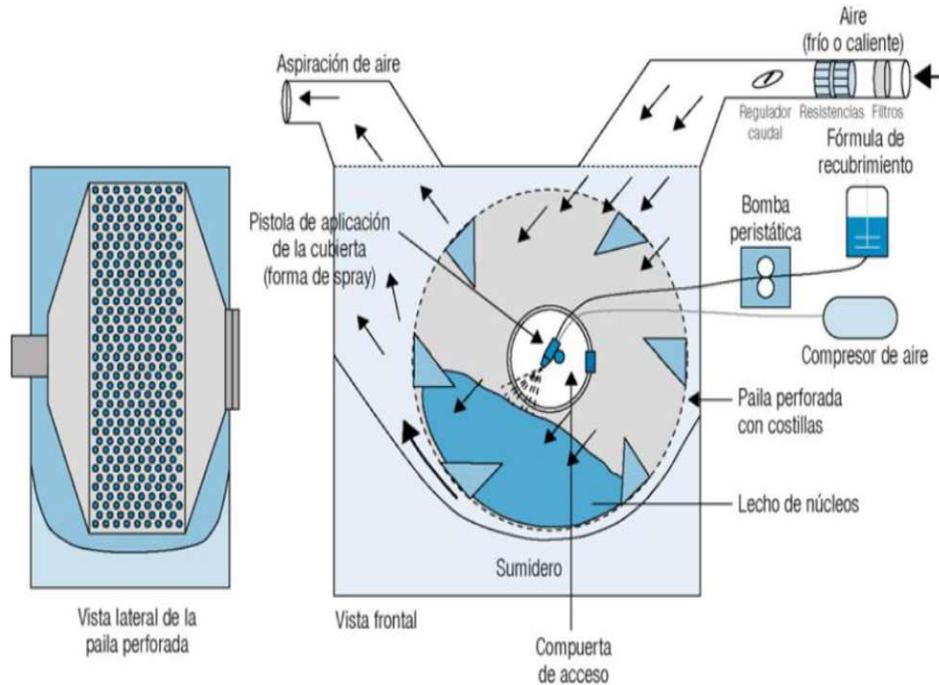


Figura 12: Esquema correspondiente al sistema Accela-Cota.® (Veiga Ochoa & Córdoba Díaz, 2012)

5.1.3 LECHO FLUIDO:

Usualmente el mayor criterio para seleccionar el equipo de recubrimiento depende del tamaño del producto a recubrir. En general si el sustrato es menor o igual a 6 mm de diámetro se elige utilizar un lecho fluido, para los sustratos grandes a este tipo de equipos se les dificulta el movimiento del producto. Al tratarse de tabletas la elección son los bombos de recubrimiento. (Porter, Sackett, & Liu, 2009)

Este tipo de equipos de lecho fluido son generalmente utilizado para multipartículas, por lo que no se ahondara en el tema. La figura 13 muestra las generalidades de su funcionamiento.

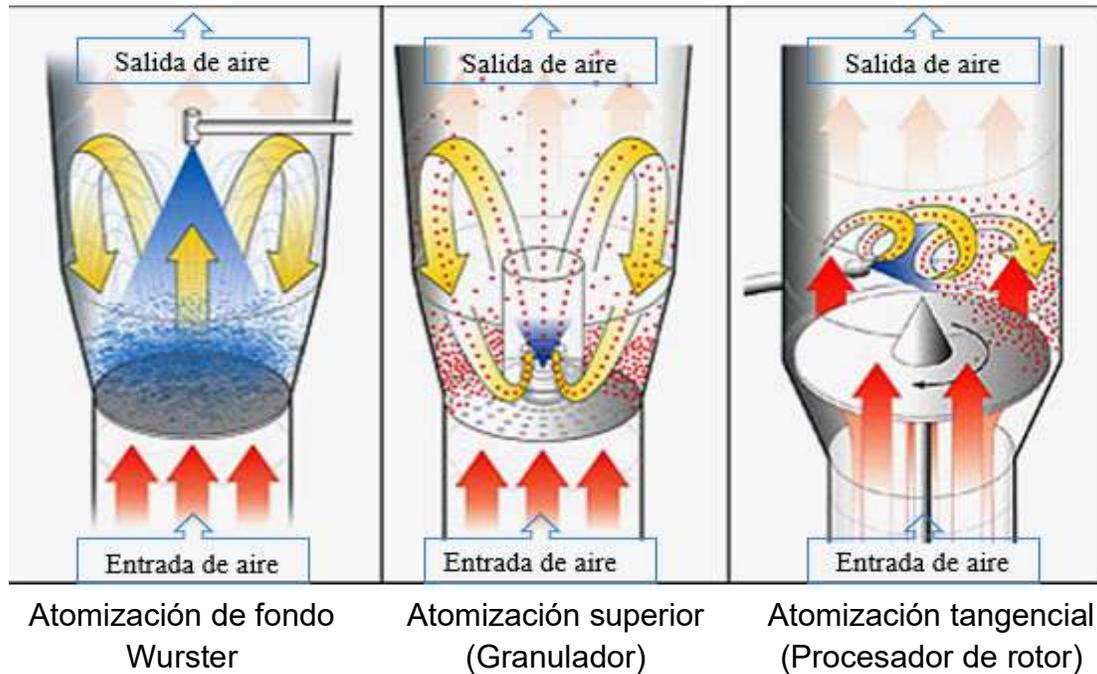


Figura 13: Diagrama esquemático del funcionamiento básico de los equipos de lecho fluido. (Porter S. C., 2001)

5.2 ATOMIZACIÓN

5.2.1 TIPOS DE PISTOLAS

Las pistolas para atomización o pulverización utilizadas para recubrimiento en la industria farmacéutica son de dos tipos principalmente:

- **PISTOLAS DE PULVERIZACIÓN NEUMÁTICA:** La atomización se genera cuando una corriente de aire comprimido incide en la suspensión de recubrimiento que emerge por la boquilla expulsándose en forma de microgotas. (Spraying Systems Co)



Figura 14: Ejemplo de pistola de pulverización neumática. (Spraying Systems Mexico.2020)

- **PISTOLAS DE PULVERIZACIÓN ULTRASÓNICA:** Utiliza frecuencias muy altas de vibración en lugar de aire comprimido para producir gotas extremadamente pequeñas y uniformes. Durante la atomización las ondas capilares son transformado al aumentar la amplitud hasta que el pico de la ola forme gotas. Este tipo de pistolas no



recubre las tabletas en pailas sino en sus correspondientes equipos ultrasonicos.
(Spraying Systems Co, Micron Coating solutions, 2015)



Figura 15: Ejemplo de pistola ultrasónica. (Spraying Systems Co, Micron Coating solutions, 2015)

5.2.2 NÚMERO DE PISTOLAS

El número de pistolas que deben utilizarse depende de su cobertura y del tamaño de la cama de tabletas en el equipo de recubrimiento, se busca que cada pistola logre la máxima cobertura posible sin comprometer la calidad de la pulverización, evitando la sobrepulverización en las paredes laterales del bombo. Si las pistolas tienen un tamaño de abanico de atomización amplio, es posible disminuir el número de pistolas, de lo contrario aumenta el número de pistolas requerido. (Porter, Sackett, & Liu, 2009)

5.2.3 RANGO DE APLICACIÓN (G/MIN, L/MIN)

El rango de aplicación o velocidad de pulverización se regirá en cierta medida por la velocidad a la que se puede eliminar el disolvente. La velocidad de pulverización también se verá influenciada por: el comportamiento del fluido de recubrimiento, la pegajosidad inherente del recubrimiento, la velocidad a la que el producto que se recubre se mueve a través de la zona de pulverización. (Porter, Sackett, & Liu, 2009)

En general, cuanto más rápido se mueve el producto a través de la zona de pulverización, menor es el "tiempo de permanencia", menos recubrimiento se captura durante ese tiempo, lo que resulta en un tiempo de secado más rápido para el recubrimiento. (Porter S. C., 2001)

5.2.4 PRESIÓN DE ATOMIZACIÓN (PSI, BAR);

La presión de atomización es la responsable de convertir la suspensión de recubrimiento en pequeñas gotas pulverizadas también determina el tamaño de la gota y la velocidad de



aspersión, cuando la presión es demasiado alta puede provocar que las microgotas del recubrimiento colisionen creando una gota de mayor tamaño.

Un mayor tamaño de gota puede causar sobrehumectación en las tabletas, mientras gotas demasiado pequeñas pueden ocasionar que las gotas del recubrimiento se sequen antes de llegar a la superficie de la película. (Spraying Systems Co.)

5.2.5 ÁNGULO DE PULVERIZACIÓN Y DISTANCIA DE LA PISTOLA A LA CAMA DE TABLETAS

En la mayoría de los casos, la distancia pistola a lecho irá de 15 c a 25 cm, aunque la distancia real depende de la fuerza de la presión del aire de atomización y el patrón de la presión del aire sobre el tamaño del bombo de recubrimiento.

La distancia de las pistolas al lecho de tabletas no tiene posicionamientos establecidos, usualmente es el operador quien optimiza la posición durante el proceso. Cuando se tiene un tamaño de gota grande es común alejar la pistola de la cama de tabletas para evitar sobrehumectación y permitir que la película se forme correctamente. (Porter S. C., 2001)

La presión de aire comprimido ajusta el ángulo de pulverización, también conocido como abanico de aspersión, el incremento de la presión de aire aumenta el abanico de aspersión mejorando la uniformidad del recubrimiento, las boquillas de las pistolas que crean un patrón de rocío oval o elíptico y un ángulo de rocío de 50° a 60° trabajan mejor. (Spraying Systems Co, Optimizing your spray system, 2013)

5.2.6 VOLUMEN DE APLICACIÓN

El volumen de aire de atomización puede ser ajustado para controlar el tamaño promedio de gota de la pulverización. Un aumento en el volumen de aire de atomización puede reducir el tamaño promedio de la gota. El aumento en la velocidad de pulverización o la viscosidad de la solución provocarán un aumento en la distribución del tamaño de gota, y su tamaño promedio. (Porter, Sackett, & Liu, 2009)

5.2.7 VELOCIDAD DE PULVERIZACIÓN

La velocidad de pulverización adecuada depende no solo de las consideraciones termodinámicas. Otros factores que deben considerarse al determinar la velocidad de pulverización son la viscosidad de la suspensión de recubrimiento, el ángulo de pulverización, la velocidad del bombo y la capacidad de la pistola para producir una distribución de tamaño de gota consistente. Se ha demostrado que la distribución del tamaño de las gotas aumentará a medida que aumenta la velocidad de pulverización. (Porter, Sackett, & Liu, 2009)



5.3 MEZCLADO

5.3.1 VELOCIDAD DEL BOMBO (RPM)

Para optimizar efectivamente la calidad del recubrimiento de película, las tabletas deben mezclarse de manera que cada tableta tenga la misma probabilidad de estar en la zona de atomización por el mismo periodo de tiempo. Si el movimiento del producto no es uniforme, se debe evaluar el flujo del producto a diferentes velocidades del bombo. La velocidad de desplazamiento seleccionada debe ser la velocidad más baja que produce un rápido y continuo flujo de producto a través de la zona de pulverización. Esto permitirá la aplicación uniforme del recubrimiento de película, mientras somete las tabletas a una cantidad mínima de estrés mecánico. (Porter, Sackett, & Liu, 2009)

El movimiento de las tabletas se debe principalmente a la velocidad del bombo, es un factor importante en defectos de recubrimiento tales como rotura de la tableta, el desgaste de los bordes y la erosión de la superficie. La distribución de la suspensión de recubrimiento también está muy influenciada por la velocidad del bombo a mayor velocidad mejor distribución. (Felton L. A., 2017)

5.3.2 BAFLES

Los baffles son dispositivos mezcladores que se colocan dentro del bombo para eficiente el mezclado al centrar la cama de la tableta frente a la cámara de aire de salida, para obtener un recubrimiento uniforme. Muchos de los equipos actuales cuentan con distintos tipos de baffles intercambiables según las necesidades del producto a recubrir. (Rowley, 2005)

5.3.3 CARGA DEL BOMBO O TAMAÑO DE LOTE

Definir la carga del bombo, es una cuestión simple. Un bombo de recubrimiento de dimensiones conocidas está diseñado para contener una cierta carga de tabletas. Comúnmente las cargas de la bandeja se definen en términos de llenado de volumen, en lugar de en peso. Por lo tanto, la carga óptima de la bandeja en peso variará de un producto a otro dependiendo de la densidad aparente, la forma y el tamaño del producto. Incluso cuando la cantidad de tabletas de interés es menor al mínimo requerido por el bombo es fácil cubrir este peso faltante con tabletas placebo. (Salazar Macián R. , 2010)



5.4 SECADO

5.4.1 VOLUMEN DE AIRE DE SECADO (CFM, m³/min)

Debe aplicarse el suficiente volumen de aire que evapore eficientemente el agua o los solventes. El volumen de aire de secado generalmente se selecciona en base a las recomendaciones del proveedor del equipo que se utilizará o el sistema de manejo de aire instalado. Las velocidades del ventilador de suministro y de extracción de aire deben establecerse en función del equipo. Una vez que se ha establecido el volumen de aire de secado apropiado, este valor influye en otras variables clave del proceso, como la velocidad de pulverización. (Porter S. C., 2001)

5.4.2 HUMEDAD DEL AIRE DE SECADO

Es recomendable utilizar aire acondicionado para que la variación de humedad del aire de entrada no afecte el proceso de recubrimiento, cuando el aire no es acondicionado debe seleccionarse cuidadosamente una la velocidad de pulverización que permita que la película se seque adecuadamente sin sobrehumectación. (Porter, Sackett, & Liu, 2009)

5.4.3 TEMPERATURA DE PROCESO (°C)

Generalmente se controla la temperatura de entrada de aire durante el proceso ya que la temperatura de salida será menor debido a su paso por el lecho de tabletas. La temperatura de entrada requerida está en función de la velocidad de pulverización, el porcentaje de sólidos en el sistema de recubrimiento, las propiedades del producto a recubrir y el disolvente utilizado (generalmente para procesos acuosos la temperatura utilizada va de 38 a 55° C y para procesos hidroalcohólicos de 30 a 35 °C.) (Felton L. A., 2017)

REFERENCIAS

1. Felton, L. A. (2017). Aqueous Polymeric Coatings For Pharmaceutical Dosage Forms. Albuquerque, NM, USA: CRC Press Taylor & Francis Group.
2. Porter, S. C. (2001). Scale-Up of Film Coating. En M. Levin, Pharmaceutical Process Scale-Up (págs. 259-310). Nueva York: Marcel Dekker, Inc.
3. Porter, S., Sackett, G., & Liu, L. (2009). Development, Optimization, and Scale-up of Process Parameters: Pan Coating. En Y. C. Yihonh Qiu, Developing Solid Oral Dosage Forms, Pharmaceutical Theory and Practice (págs. 761-805). Academic Press.
4. Rowley, F. (2005). Aqueous Film Coating: Get It Right the First Time. Pharma Manufacturing.
5. SaintyCo. (s.f.). Film Coating Machine Buying Guide for Beginners & Professionals in Pharmaceutical Industry. Obtenido de <https://www.saintytec.com/film-coating-machine-buying-guide/>
6. Salazar Macián, R. (2015). Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos. Barcelona: Diposit digital de la UB.
7. Spraying Systems Co. (2013). Optimizing your spray system. Obtenido de https://www.spray.com.mx/Literature_PDFs/TM410B_Optimizing_Your_Spray_System.pdf
8. Spraying Systems Co. (2015). Micron Coating solutions. Obtenido de Accujet Ultrasonic Spray System: http://www.accujet.com/pdf/b660b_ultrasonic_spray_systems.pdf



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA



RESOLUCION DE PROBLEMAS DE RECUBRIMIENTO DE PELICULA EN TABLETAS: CASOS DE ESTUDIO

9. Spraying Systems Co. (s.f.). Consideraciones del Desempeño de la Aspersión, REFERENCIAS Técnicas. Obtenido de Características básicas de las boquillas.: https://www.interempresas.net/FeriaVirtual/Catalogos_y_documentos/8302/Caracteristicas_basicas_de_las_boquillas.pdf
10. Spraying Systems Co. (s.f.). Precise control ensures uniform coating. Obtenido de Tablet coating: https://www.spray.com/-/media/DAM/Sales-Materials/c/C12B_Pharm_Tablet-Coating.pdf
11. Veiga Ochoa, M. D., & Córdoba Díaz, M. (2012). Recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas. En M. Lozano, D. Córdoba, & M. Cordoba, Manual de tecnología farmacéutica (págs. 311-324). Barcelona: Elsevier España.



6. RECOMENDACIONES SOBRE EL NÚCLEO

El procedimiento de recubrimiento es un factor de estrés grave para las tabletas, especialmente para lotes de varios kilogramos, hay distintos criterios que se deben tener en cuenta:

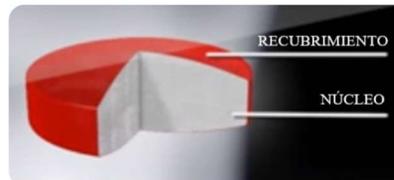


Figura 16: Tableta recubierta color rojo, núcleo blanco. (Glatt. Tablet Coating Technology, 2016)

6.1 RESISTENCIA A LA RUPTURA (DUREZA)

La unidad de medida de la resistencia a la ruptura más comúnmente utilizada es el kilopondio (kp), es la fuerza excedida por kilogramo masa sobre un campo gravitacional de 9.807 N.

Para tabletas pequeñas (menores a 100 mg) una dureza de 5-6 kp es adecuada; para tabletas medianas una dureza de 12-16 kp es suficiente mientras que para tabletas grandes en forma de cápsula (aproximadamente 1000 mg) puede ser necesaria una dureza de más de 20 kp. (Porter, Sackett, & Liu, 2009)

6.2 FRIABILIDAD

La mejor prueba para indicar si un sustrato es adecuado para recubrimiento es la friabilidad, en general las tabletas con friabilidad de 0.5% o menor es adecuada para no presentar problemas durante el proceso de recubrimiento. (Porter, Sackett, & Liu, 2009)

6.3 FORMA

Las tabletas no deben tener superficies planas, ya que tienden a pegarse, formando "gemelos" durante el proceso de recubrimiento. Un cóncavo poco profundo o profundo es recomendable.

Las tabletas deben estar libres de bordes afilados, que pueden astillarse durante el giro en la paila de recubrimiento.



Figura 17: Formato de tabletas.

Imagen modificada por el autor tomada de Dare to Be Different Ditch boring tablet designs and usher in a more colorful future. Colorcon



6.4 ESTABILIDAD

Las tabletas deben ser estables a la temperatura (generalmente de 40-45 °C para recubrimientos acuosos) y condiciones de la humedad del flujo de aire en el proceso de evaporación. (Porter, Sackett, & Liu, 2009)

6.5 COMPATIBILIDAD

Se debe verificar la compatibilidad de los integrantes de la solución de recubrimiento con los de la tableta. (Porter, Sackett, & Liu, 2009)

Las tabletas deben formularse cuidadosamente con respecto a los excipientes hinchables, evitando cantidades excesivas de desintegrantes que reaccionan con el agua en la aspersion o lubricantes que pueden ocasionar problemas de adhesión del recubrimiento, reducción de la dureza de las tabletas y lenta disolución del principio activo. (Anjali M. Agrawal, 2015)

6.6 EXPANSIÓN

Las tabletas se expandirán ligeramente después de la compresión, por lo que es aconsejable esperar un día entre la compresión y el recubrimiento para evitar la formación de grietas en la película de recubrimiento. (Porter, Sackett, & Liu, 2009)

6.7 INCREMENTO DE PESO POR TABLETA

El recubrimiento en tabletas se aplica generalmente en un intervalo establecido de ganancia en peso del comprimido y es expresado como porcentaje de ganancia en peso. La ganancia en peso para típico recubrimiento estético va de 2-4%, cuando se trata de recubrimientos limpios (que no tiene pigmentos) la ganancia en peso es menor, de 0.5-1.0%. En las aplicaciones para liberación controlada el grosor de la está directamente relacionado con su funcionamiento, una película de 30 – 50 μm (4-6 mg de polímero/ cm^2 de superficie de la tableta) generalmente es suficiente para proveer un recubrimiento entérico. (Salazar Macián R. , 2010)

REFERENCIAS

1. Anjali M. Agrawal, P. P. (2015). Scale Up of Pan Coating Process Using Quality by Design Principles. *Journal of pharmaceutical sciences* , vol. 104 pág. 3589–3611.
2. Colorcon. (JUL de 2020). Dare to Be Different Ditch boring tablet designs and usher.
3. Glatt. (2016). *Tablet Coating Technology*. Retrieved from <https://www.youtube.com/watch?v=SXEduweiViw&t=96s>
4. Porter, S., Sackett, G., & Liu, L. (2009). Development, Optimization, and Scale-up of Process Parameters: Pan Coating. En Y. C. Yihonh Qiu, *Developing Solid Oral Dosage Forms, Pharmaceutical Theory and Practive* (págs. 761-805). Academic Press.
5. Salazar Macián, R. (2010). *Fabricación y control de formas farmacéuticas recubiertas*. Barcelona: Síntesis.



7. DEFECTOS ESTÉTICOS DE RECUBRIMIENTO DE TABLETAS

Los problemas de recubrimiento se manifiestan de una o varias de las siguientes maneras:

- El efecto visual de la calidad del recubrimiento;
- El efecto del recubrimiento en la funcionalidad del producto;
- El efecto de recubrimiento en la estabilidad del producto;
- La eficiencia del proceso y los costos.

Resolver los problemas en el proceso de recubrimiento es relativamente fácil, cuando se trata de problemas de apariencia, sin embargo, identificar problemas asociados a la estabilidad es más difícil debido a aquellos problemas comúnmente no son aparentes.

Muchos de los problemas son resueltos desde la formulación del sustrato y/o el sistema de recubrimiento, muchas veces el recubrimiento no es lo suficientemente robusto para realizar el escalamiento (Porter S. C., 2001)

A continuación, se presentarán los defectos de aspecto de recubrimiento más comunes, es importante destacar que usualmente no se presenta sólo un defecto, su aparición y el número de defectos depende principalmente del núcleo, el sistema de recubrimiento y los parámetros del proceso.



7.1 PEGADO/DESCARAPELADO
(PICKING/STICKING)



Este defecto se observa cuando áreas aisladas de la tableta se desprenden de la superficie al pegarse los comprimidos unos con otros y posteriormente se separarse dejando zonas en la tableta sin película o algunas otras con la película depositada en la superficie de otro comprimido.

Figura 18: Tabletas con defecto de pegado.
Imagen del autor.

Tabla 1: Posibles causas y soluciones de pegado en tabletas.

POSIBLES CAUSAS	SOLUCIÓN
VELOCIDAD DE SECADO INSUFICIENTE	Aumentar la temperatura de entrada y salida de aire.
	Incrementar el volumen de aire del proceso
	Disminuir la tasa de aplicación de la solución de recubrimiento
ATOMIZACIÓN INADECUADA	Incrementar la presión de aire en la boquilla o el volumen de aire de atomización
	Disminuir la viscosidad del sistema de recubrimiento
	Revisar que la distribución y número de pistolas sea adecuado para el tamaño de lote
	Aumentar la velocidad de la paila
MOVIMIENTO DE NÚCLEOS POBRE	Cambiar a un diseño de deflector alternativo
	Ajustar tamaño de lote
	Calibrar las pistolas, checar el volumen que atomiza la(s) pistola(s), el flujo de la suspensión
VARIACIÓN EXCESIVA DEL PROCESO DE HUMIDIFICACIÓN	Sustituir baffles
	Deshumidificar
	Verificar el correcto funcionamiento del sistema de tratamiento de aire



7.2 FORMACIÓN DE GEMELOS
(TWINING)



Figura 19: Tabletas con formación de gemelos.
Imagen del autor.

El defecto de recubrimiento conocido como formación de gemelos se da cuando dos tabletas quedan pegadas por una gran superficie plana de contacto después del proceso de recubrimiento. Para este defecto, el proceso de secado es un factor crítico, sin embargo, la solución más efectiva está relacionada a la forma de la tableta.

Tabla 2: Posibles causas y soluciones de formación de gemelos en tabletas.

POSIBLES CAUSAS	SOLUCIÓN
SOBRESUMECTACIÓN DE LOS NÚCLEOS	Aumentar la velocidad del bombo reduciendo el tiempo en el que permanece en la zona de atomización
	Disminuir la velocidad de atomización
	Optimizar el proceso de secado incrementando la temperatura y el volumen de aire
FORMA DEL NÚCLEO	Alejar las pistolas de la cama de tabletas
	Cambiar el formato de la tableta evitando áreas planas de contacto para favorecer el rodamiento.
MOVIMIENTO DEFICIENTE DE LOS NÚCLEOS	Para las tabletas con formato de capleta se debe incrementar la curvatura de los bordes para disminuir el riesgo de pegado.
	Ajustar el tamaño de lote
	Aumentar la velocidad del bombo
ADHERENCIA EXCESIVA DEL POLÍMERO	Sustituir baffles
	Utilizar un polímero con menor pegajosidad
	Cuando es necesario utilizar un polímero de alta adherencia es posible utilizar un agente antiadherente como lecitina, talco, monoestearato de glicerilo, estearato de magnesio) para reducir la pegajosidad

Siamés: dicho de un hermano gemelo que nace unido por alguna parte de su cuerpo Este término sería un término más apropiado ya que los comprimidos terminan el proceso de recubrimiento unidos entre sí. Sin embargo, por cuestiones técnicas se conservará el nombre de formación de gemelos para referirse a este defecto en esta tesis.



7.3 RUGOSIDAD
(ROUGHNESS)



Figura 20: Tabletas recubiertas con rugosidad.
Imagen del autor.

Este defecto es fácilmente detectable ya que toda la superficie de la tableta recubierta es áspera o rugosa y falta de brillo. Su aspecto es similar al de la cascara de naranja.

Cuando se trata de la formación de una película con polímero siempre se tiene un cierto grado de aspereza en las tabletas, por ello la cuestión es “¿Cuándo el nivel de rugosidad se vuelve inaceptable?”

Tabla 3: Posibles causas y soluciones de rugosidad en tabletas.

POSIBLES CAUSAS	SOLUCIÓN
CONDICIONES DE HUMECTACIÓN EXCESIVA	Disminuir la concentración de sólidos en la suspensión de recubrimiento para disminuir la viscosidad
	Aumentar la velocidad del bombo desmullendo el tiempo en el que permanece en la zona de atomización
	Disminuir la velocidad de atomización
	Incrementar la temperatura y el volumen de aire para mejorar el proceso de secado
	Calibrar las pistolas, checar el volumen que atomiza la(s) pistola(s) y el abanico de atomización.
	Reducir la temperatura de aire de secado
CONDICIONES DE SECADO EXCESIVAS	Reducir la concentración de sólidos en el sistema de recubrimiento
	Ajustar la velocidad de atomización y la presión de aire para mejorar la aplicación del recubrimiento
FORMULACIÓN DE SISTEMA DE RECUBRIMIENTO	Diseñar un sistema de recubrimiento de menor viscosidad, ya sea disminuyendo la concentración de sólidos o utilizando un polímero que se adapte mejor a las necesidades del producto.
	Elegir un sistema de recubrimiento menos adherente (reduciendo el plastificante o restringiendo el uso de polímeros con características de alta pegajosidad)



PUENTE DE LOGO
(LOGO BRIDGING)



Figura 21: Tabletas con punteo del logo.
Imagen del autor.

A medida que se aplica el recubrimiento se forma una película de la cual la fuerza de enlace entre el recubrimiento es mayor que en el de la superficie de la tableta con el recubrimiento, por ello la película no está en contacto con la superficie de la tableta en donde el relieve es bajo (generalmente es el caso de los logos o línea de rotura) causando que el logotipo sea menos visible o que finalmente se rompa la película en la zona del logotipo.

Tabla 4: Posibles causas y soluciones de punteo del logo en tabletas recubiertas.

POSIBLE CAUSA	SOLUCIÓN
MALA ADHERENCIA DE LA PELÍCULA DE RECUBRIMIENTO AL NÚCLEO	Reformular el núcleo reduciendo la fuerza de compactación, evitando disminuir la porosidad de la tableta para tener mejor adherencia película de recubrimiento-núcleo
	Un diseño de logo más eficiente
PLASTIFICANTE INADECUADO	Elegir un plastificante que permita mayor adherencia entre la película y el núcleo
	Disminuir la velocidad de atomización
CONDICIONES DE PROCESO DE RECUBRIMIENTO INADECUADAS	Incrementar la temperatura y volumen de aire



EROSIÓN DEL NÚCLEO
(SURFACE EROSION)



La erosión de la superficie del núcleo puede ser provocada por el exceso de humectación causando que la superficie de la tableta se ablande y, por lo tanto, se vuelva menos resistente a los efectos de desgaste.

Figura 22: Tabletas recubiertas con erosión del núcleo.
Imagen del autor

Tabla 5: Posibles causas y soluciones de erosión del núcleo como defecto de recubrimiento.

POSIBLE CAUSA	SOLUCIÓN
DISEÑO Y/O FORMULACIÓN INCONVENIENTE DEL NÚCLEO	Cambiar el diseño del punzo, dado que la curvatura de las caras de la tableta está relacionada con este defecto. Las tabletas con alto grado de curvatura tienden a ser más suaves en el centro de la cara de la tableta, mientras que las de un perfil más plano son menos propensas a la erosión de las caras de la tableta, pero presentan más defectos en los bordes que es donde suelen ser más suaves.
	Incrementar la fuerza de compactación para disminuir la friabilidad.
SOBREHUMECTACIÓN	Reducir el uso de excipientes con alta capacidad de absorción de agua.
	Aumentar el porcentaje de sólidos en el sistema de recubrimiento para disminuir el tiempo de proceso
	Sustituir los baffles
	disminuir la tasa de atomización y/o optimizar las condiciones de secado.



DESGASTE DEL NÚCLEO/ DESPOSTILLAMIENTO (EDGE CHIPPING)

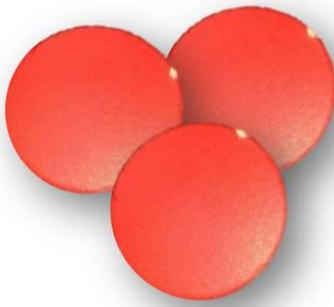


Figura 23:Tabletas recubiertas con rugosidad. Imagen del autor.

Este defecto se caracteriza por presentar desgaste en el recubrimiento generalmente en los bordes de la tableta al despostillarse, este tipo de defecto esta frecuentemente relacionado con alta friabilidad del núcleo o una velocidad muy alta del bombo en el proceso de recubrimiento, ya que este proceso expone a las tabletas a un elevado estrés mecánico.

Tabla 6: Posibles causas y soluciones de rugosidad en tabletas recubiertas.

Table with 2 columns: POSIBLES CAUSAS and SOLUCIÓN. Rows include CARACTERÍSTICAS DEL NÚCLEO and MOVIMIENTO EXCESIVO DE LOS NÚCLEOS.



PELADO (PEELING)



La película de recubrimiento se desprende de la tableta durante o después del proceso de recubrimiento.

Figura 24: Tableta recubierta de con desprendimiento de la película.
(Ashland, Film Coating Troubleshooting Guide, 2019)
Tabla 7: Posibles causas y soluciones de pelado en tabletas recubiertas.

POSIBLE CAUSA	SOLUCIÓN
MALA ADHESIÓN ENTRE LA PELÍCULA Y EL NÚCLEO	Aumentar los ingredientes hidrofílicos en la formulación del núcleo Optimizar el uso de lubricantes para no tener un impacto negativo en la adhesión de la película sobre el núcleo, o sustituir el estearato de magnesio otros lubricantes como el ácido esteárico o el estearil fumarato de sodio.
ADECUAR LA POROSIDAD DEL NÚCLEO	Disminuir la fuerza de compactación para aumentar la porosidad sin comprometer la robustez del núcleo
RESISTENCIA DE LA PELÍCULA INSUFICIENTE	Elegir un sistema de recubrimiento con mayor flexibilidad y que proporcione mayor resistencia mecánica Utilizar un sistema de recubrimiento con buenas características de adhesión
DESGASTE EN EL PROCESO	Disminuir la velocidad del bombo
CONDICIONES EXCESIVAS DE SECADO	Reducir el volumen y temperatura de aire de secado y/o aumentar la tasa de aspersión



RUPTURA
(BREAKAGE)



Las tabletas se rompen durante el proceso de carga, descarga o bien mientras se lleva a cabo el proceso de recubrimiento.

Este defecto presenta comúnmente con el estrés mecánico que sufren las tabletas durante el proceso de recubrimiento

Figura 25: Tablet as recubiertas con ruptura.
(Ashland, Film Coating Troubleshooting Guide, 2019)
Tabla 8: Posibles causas y soluciones de tabletas con ruptura.

POSIBLE CAUSA	SOLUCIÓN
DEFICIENCIAS MECÁNICAS DEL NÚCLEO	Reformular el núcleo, agregando un aglutinante para aumentar la robustez de las tabletas
	Incrementar la fuerza de compactación para aumentar la dureza.
	Asegurarse que las tabletas tengan la dureza requerida según su forma y peso.
DAÑO DURANTE EL PROCESO DE CARGA O DESCARGA	Evitar variación de peso en el proceso de compresión, las tabletas de menor peso son más susceptibles a la ruptura
	Examinar el proceso de carga y descarga, buscando minimizar el estrés mecánico
LAMINACIÓN DE LAS TABLETAS	Reducir las fuerzas de compactación por debajo del umbral de limitación del perfil de compactación
VELOCIDAD DE ASPERSIÓN INEFICIENTE	Aumentar la velocidad de aspersión
VELOCIDAD DEL BOMBO DEMASIADO ELEVADA	Disminuir la velocidad del bombo
PROLONGADO TIEMPO PARA PROCESO DE RECUBRIMIENTO	Incrementar el porcentaje de sólidos en la formulación para optimizar el proceso



AGRIETAMIENTO
(CRACKING)



La superficie de la tableta recubierta presenta grietas micro o macroscópicas en su cubierta.

Figura 26: Tableta recubierta con agrietamiento del recubrimiento.

(Ashland, Film Coating Troubleshooting Guide, 2019)

Tabla 9: Probables causas y soluciones de agrietamiento en tabletas recubiertas.

POSIBLE CAUSA	SOLUCIÓN
EXPANSIÓN DEL NÚCLEO	Evitar el uso de excipientes minerales susceptibles a la expansión térmica (al menos estables en las temperaturas del proceso)
	Evitar el uso de excipientes higroscópicos
	Prolongar el tiempo de espera entre el proceso de compresión y el recubrimiento
FORMULACIÓN DE RECUBRIMIENTO POCO FLEXIBLE	Seleccionar un sistema de recubrimiento con mejor flexibilidad de la película
	Aumentar la velocidad de aspersión y reducir la temperatura de proceso
EXPANSIÓN DEL NÚCLEO POR CONDICIONES DE PROCESO	Aumentar la velocidad del bombo para disminuir el tiempo que permanece en la zona de aspersión



VARIACION DE COLOR ENTRE TABLETAS (COLOR VARIABILITY)



Figura 27: Variación de color de tableta a tableta. Imagen del autor.

La variación de color entre las tabletas de un mismo lote o entre lotes de un mismo producto también es un defecto de recubrimiento, es difícil controlar que todas las tabletas tengan exactamente la misma cantidad de recubrimiento sin embargo se debe cuidar que la diferencia no sea visualmente evidente.

Tabla 10: Posibles causas y soluciones de variación de color entre tabletas recubiertas.

Table with 2 columns: POSIBLE CAUSA and SOLUCIÓN. Rows include causes like 'FORMA DE LA TABLETA', 'SUSPENSIÓN CON CONCENTRACIÓN DE SÓLIDOS DEMASIADO ALTA', 'CONCENTRACIÓN DE OPACIFICANTE MENOR AL NECESARIO', 'PROBLEMAS EN EL PROCESO', and 'PROBLEMAS CON LA PISTOLA DE RECUBRIMIENTO' with corresponding solutions.



REFERENCIAS

1. Ashland. (2019). Film Coating Troubleshooting Guide. Obtenido de Ashland always solving : <http://filmcoating-troubleshooting.com/>
 2. Felton, L. A. (2017). Aqueous Polymeric Coatings For Pharmaceutical Dosage Forms. Albuquerque, NM, USA: CRC Press Taylor & Francis Group.
 3. McGorisk, T. (2019). Introduction to pharmaceutical film coatings. pharma excipients. Obtenido de <https://www.pharmaexcipients.com/introduction-to-pharmaceutical-film-coatings/>
 4. Porter, S. C. (2001). Scale-Up of Film Coating. En M. Levin, Pharmaceutical Process Scale-Up (págs. 259-310). Nueva York: Marcel Dekker, Inc.
 5. Porter, S. C. (2010). Techniques to assess film coatings and evaluate film-coated products. Taylor & Francis Online. Obtenido de <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03639040903433757?src=recsys>
 6. Porter, S., Sackett, G., & Liu, L. (2009). Development, Optimization, and Scale-up of Process Parameters: Pan Coating. En Y. C. Yihonh Qiu, Developing Solid Oral Dosage Forms, Pharmaceutical Theory and Practice (págs. 761-805). Academic Press.
 7. Rowley, F. (2005). Aqueous Film Coating: Get It Right the First Time. Pharma Manufacturing.
 8. S.Banker, G. (1966). Film Coating Theory and Practice. Journal of Pharmaceutical Sciences, 81-89.
 9. Salazar Macián, R. (2004). Tecnología Farmacéutica Industrial. Barcelona: Romargraf.
 10. Salazar Macián, R. (2010). Fabricación y control de formas farmacéuticas recubiertas. Barcelona: Síntesis.
 11. Salazar Macián, R. (2015). Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos. Barcelona: Diposit digital de la UB.
 12. Veiga Ochoa, M. D., & Córdoba Díaz, M. (2012). Recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas. En M. Lozano, D. Córdoba, & M. Cordoba, Manual de tecnología farmacéutica (págs. 311-324). Barcelona: Elsevier España.
- Vila Jato, J. L. (2008). Tecnología Farmacéutica Volumen II: Formas Farmacéuticas. Madrid, España: Síntesis Farmacia.



8. SISTEMAS DE RECUBRIMIENTO AQUARIUS™

8.1 AQUARIUS™ PREFERRED HPS

Es un recubrimiento de liberación inmediata que proporciona aspectos estéticos, y protección a la luz.

Es un sistema completamente formulado de un solo paso para su fácil dispersión en agua. Basado en polímeros celulósicos que alcanza una concentración de hasta 25% de sólidos en agua. Con viscosidades en el intervalo de 100 a 300 cP.

Está diseñado especialmente para optimizar el tiempo de proceso por su alta o contracción de sólidos.

Los sistemas de recubrimiento de película AQUARIUS™ Preferred son recubrimientos de liberación inmediata. Las formulaciones de polivinilo pirrolidina y vinil acetato (PVP / VA) con alto contenido de sólidos celulósicos o con alto contenido de sólidos mejoran la adhesión de la película a todos los sustratos. (Ashland, Aquarius™ film coating systems, 2020)

8.2 AQUARIUS™ PRIME

Recubrimiento para liberación inmediata, se dispersa fácilmente en agua. Los sistemas de recubrimiento de película AQUARIUS™ Prime están disponibles en formulaciones claras y blancas de fábrica.

Los sistemas de recubrimiento de película AQUARIUS™ Prime se pueden combinar con los sistemas de recubrimiento de película HPMC. Este recubrimiento tiene una formulación de recubrimiento de película que equilibra propiedades críticas, como la resistencia de la película, la adhesión de la película, la flexibilidad y la opacidad de la película. (Ashland, Sistemas de recubrimiento de película Aquarius™ Prime, 2020)

8.3 AQUARIUS™ CONTROL

Los sistemas de recubrimiento de película AQUARIUS™ Prime se pueden combinar con los sistemas de recubrimiento de película HPMC. (Ashland, Aquarius™ film coating systems, 2020)

Los sistemas de recubrimiento de película AQUARIUS™ Control consisten en dos tipos de recubrimientos. Los sistemas de recubrimiento de película **AQUARIUS™ Control ENA** son recubrimientos de **liberación retardada** (entéricos) y los sistemas de recubrimiento de película **AQUARIUS™ Control SRX** recubrimientos de **liberación sostenida**.

Estos sistemas de recubrimiento de película tienen un retardo de liberación predecible y controlable; están formulados a medida según la solubilidad del fármaco y el perfil de



liberación deseado; no requieren un paso de coalescencia y tienen perfiles de disolución estables en un amplio intervalo de pH. Los sistemas de recubrimiento de película AQUARIUS™ Control son recubrimientos duraderos y coherentes, en los que la formación de película se produce a través de la evaporación del disolvente, no de la coalescencia del látex, y la robustez de la película está relacionada con el uso de un polímero de alto peso molecular. (Ashland, Aquarius™ film coating systems, 2020)

8.3.1 AQUARIUS™ CONTROL ENA

Los sistemas de recubrimiento de película AQUARIUS™ Control ENA son recubrimientos de liberación retardada (entéricos) diseñados para proteger los principios activos que se degradan en el fluido gástrico, o para evitar la liberación del fármaco que pueden irritar la mucosa gástrica.

Los perfiles de liberación de tabletas con este recubrimiento son notablemente estables durante períodos de hasta 12 meses, incluso bajo pruebas de estabilidad aceleradas. Su liberación se da a pH mayor de 5.5 y la liberación más rápida del activo se da en buffer a pH 6.8 (Ashland, Aquarius™ film coating systems, 2020)

8.3.2 AQUARIUS™ CONTROL SRX

Los sistemas de recubrimiento de película AQUARIUS™ Control SRX son recubrimientos de liberación sostenida para activos que son más efectivos cuando se liberan con el tiempo.

Los sistemas de recubrimiento de película AQUARIUS™ Control SRX son recubrimientos de etilcelulosa (EC) dispersables en solvente para multipartículas, potencialmente modificadas con hidroxipropilcelulosa (HPC) como formador de poros. Están disponibles en varias porosidades diferentes que pueden adaptarse a la solubilidad del fármaco y / o al perfil de liberación deseado.

AQUARIUS™ SRX utiliza un disolvente orgánico etanol: agua (90:10) solvata totalmente la EC, relajando las cadenas poliméricas y formando una película cohesiva a la seca (Ashland, Aquarius™ film coating systems, 2020)

8.4 AQUARIUS™ PROTECT

AQUARIUS™ Protect es un sistema de recubrimiento de barrera multifuncional para reducir la absorción de humedad y enmascaramiento contra el sabor y olor desagradable.

Es un recubrimiento totalmente formulado y premezclado que se dispersa rápidamente en agua o solvente.

AQUARIUS™ Protect BWT, está disponible para realizar recubrimientos claros que pueden ir de 10 a 12% de sólidos o de color con un 15 a 20 % de sólidos, contiene HPMC como



agente formador de película y cera de abeja que otorga protección de barrera para reducir la absorción de humedad, (Ashland, Aquarius™ Protect film coating systems, 2020)

REFERENCIAS

1. Ashland. (2020). AQUARIUS™ film coating systems, Chemistry: Film Coating Systems <https://www.ashland.com/industries/pharmaceutical/oral-solid-dose/AQUARIUS™-film-coating-systems>
2. Ashland. (2020). *AQUARIUS™ Protect film coating systems*. Obtenido de Chemistry: Film Coating Systems: <https://www.ashland.com/industries/pharmaceutical/oral-solid-dose/AQUARIUS™-protect-film-coating-systems>
3. Ashland. (2020). *PVP/VA polymers*. Obtenido de Chemistry: PVP polymers and VP derivatives: <https://www.ashland.com/industries/personal-and-home-care/hair-care/pvp-va-polymers-and-co-polymers>
4. Ashland. (2020). *Sistemas de recubrimiento de película AQUARIUS™ Prime*. Obtenido de <https://www.ashland.com/industries/pharmaceutical/oral-solid-dose/AQUARIUS™-Prime-film-coating-systems>



9. EQUIPO DE RECUBRIMIENTO UTILIZADO

Hay una serie de diseños de equipos de recubrimiento de uso común: bombos sólidos, bombos con ventilación lateral, máquinas de lecho fluido, tambores totalmente perforados y revestimientos continuos. Todos los equipos de recubrimiento de alto rendimiento utilizan un mezclado efectivo de las tabletas y un secado eficiente de la solución de recubrimiento. (Vector Corporation, 2009)



Figura 29: Equipo de recubrimiento con bombo perforado LDCS. (Vector Corporation, 2009)

El sistema de recubrimiento de desarrollo de laboratorio (LDCS, por sus siglas en inglés) fue el equipo utilizado para llevar a cabo las pruebas de recubrimiento. Con este tipo de equipos de desarrollo es posible realizar factibilidad de procesos, desarrollo y lotes clínicos. Esta flexibilidad permite que el LDCS se use para una amplia gama de procesos de recubrimiento. Su bombo de recubrimiento está totalmente perforado y su sistema de flujo de aire es automatizado. (Vector Corporation, 2009)

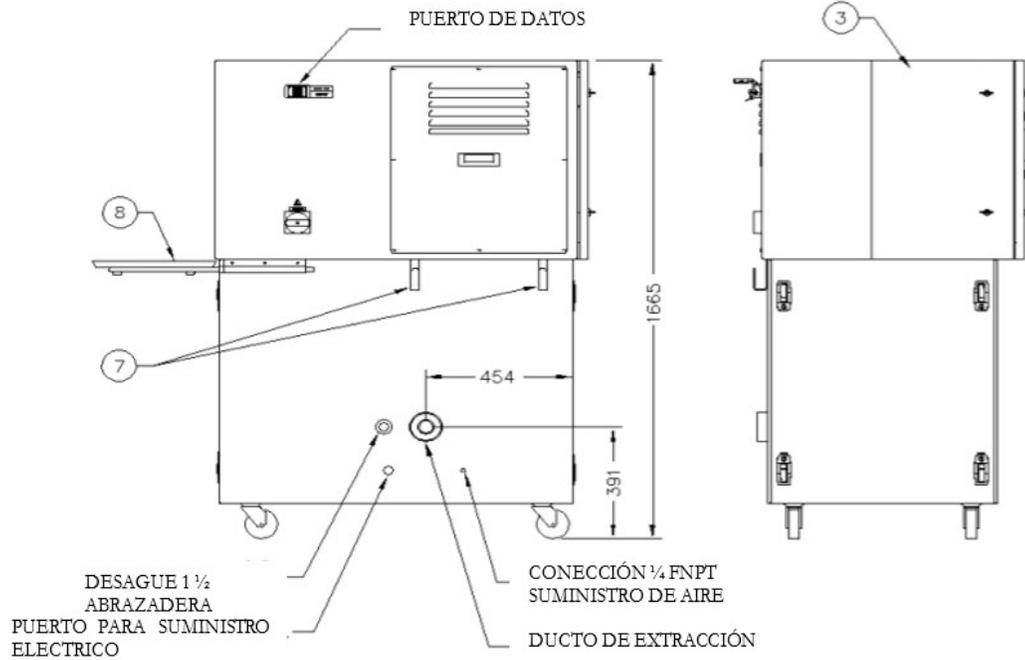


Figura 28: Esquema lateral del equipo de recubrimiento LDCS. (Vector Corporation, 2009)

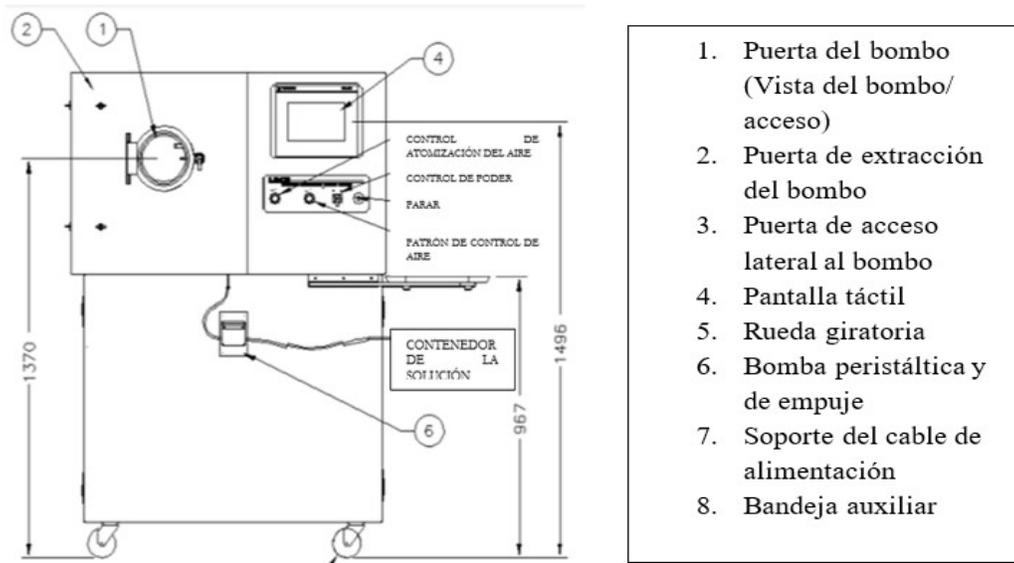


Figura 31: Esquema frontal del equipo de recubrimiento LDCS. (Vector Corporation, 2009)



Los parámetros que puede tomar el equipo de recubrimiento durante el proceso deben estar dentro de las especificaciones del manual que proporciona el fabricante. En la tabla 10 se muestra los valores correspondientes al equipo utilizado en las pruebas.

Tabla 10: Especificaciones técnicas del equipo de recubrimiento LDCS.

ESPECIFICACIONES TÉCNICAS

Intervalo de temperatura	25-100 °C
Volumen de aire de proceso	34-100 m ³ /h
Intervalo de atomización de la solución	1.4-50 mL/min
Velocidad del bombo	2-35 RPM

REFERENCIA

1. Vector Corporation. (10 de 03 de 2009). Pharmaceutical Online. Obtenido de Datasheet: LDCS Laboratory Development Coating System: <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/lacs-laboratory-development-coating-system-0001>



10. CASOS DE ESTUDIO

10.1 CASO DE ESTUDIO AQUARIUS™ CONTROL ENA

INTRODUCCIÓN

Los sistemas de recubrimiento entérico se usan típicamente para proteger un medicamento del ambiente hostil del estómago, para evitar que un medicamento irrite la mucosa del estómago o para dirigir la liberación del medicamento al intestino delgado o al colon. Cuando se trata de recubrimientos entérico a un pH bajo, los grupos funcionales de los polímeros están en su forma no ionizada y la película es insoluble, a pH elevado, estos grupos funcionales se ionizan y el polímero se vuelve soluble. Al igual que con los recubrimientos de liberación sostenida, el espesor de la película es de importancia crítica para el rendimiento funcional de los productos con recubrimiento entérico. Un recubrimiento demasiado delgado puede provocar la ruptura de la tableta en un ambiente ácido, mientras que demasiado recubrimiento entérico puede alargar el tiempo de desintegración intestinal. (McGorisk, Introduction to pharmaceutical film coatings, 2019)

Para este sistema de recubrimiento en específico, AQUARIUS™ Control ENA™, su liberación se produce a pH mayor de 5.5, es decir su liberación comienza en el duodeno y la liberación más rápida del activo se da en buffer a pH 6.8. (Ashland, Aquarius™ Protect film coating systems, 2020)

El formulador debe comprender los mecanismos de formación de película a partir de dichos sistemas de base acuosa para lograr tasas estables de liberación de activo. Las interacciones entre la formulación del recubrimiento, el sustrato y los parámetros de procesamiento requieren que el formulador considere cuidadosamente todo el proceso de recubrimiento para evitar el cambio en la liberación y los defectos de calidad estéticos. (Toro Chiluisa, 2017)

OBJETIVOS

- Establecer los parámetros críticos en el proceso de recubrimiento que causaron los defectos encontrados en las condiciones de proceso particulares de esta prueba.
- Señalar la relación que existe entre los múltiples defectos de apariencia encontrados en esta prueba.
- Proponer soluciones para evitar la aparición de los defectos de recubrimiento detectados.



DISEÑO

Se utilizó un sistema de recubrimiento comercial de liberación retardada, con base acuosa de reconstitución en un solo paso para recubrir tabletas placebo en forma de capleta, con buenas características de friabilidad y dureza para ser recubiertas.

Después del recubrimiento se capturaron imágenes de una muestra de tabletas que presentaron algún defecto de apariencia en el recubrimiento. Para la captura de las imágenes se utilizó un microscopio digital y también una cámara convencional. Debido al ángulo de captura y la iluminación en el momento de la toma se puede observar una variación de color entre una imagen y otra de las que se presentan en resultados, sin embargo, todas las imágenes corresponden a un mismo lote.

A continuación, se presenta la información correspondiente a la preparación del sistema de recubrimiento

Tabla 11: Datos generales de la prueba de recubrimiento con AQUARIUS™ Control ENA.

SISTEMA DE RECUBRIMIENTO	AQUARIUS™ Control ENA
EQUIPO DE RECUBRIMIENTO	Vector LDCS Hi-Coater
TAMAÑO DE LOTE (g)	800
SÓLIDOS EN RECUBRIMIENTO (%)	20
INCREMENTO TEÓRICO DE PESO POR TABLETA (%)	6

Al ser AQUARIUS™ Control ENA un sistema de recubrimiento de un solo paso la adición de agua para basta para su preparación total.

Tabla 12: Componentes del sistema de recubrimiento.

COMPONENTE	CANTIDAD POR LOTE (g)	FUNCIONALIDAD
AQUARIUS™ PRIME PVA	48	Sistema de recubrimiento
AGUA	192	Solvente-medio de suspensión



Las características del sustrato son factores críticos para decidir recubrir o no un producto.

Tabla 13: Propiedades del sustrato de recubrimiento.

PROPIEDADES DE NÚCLEOS			
PRINCIPIO ACTIVO	Placebo		
FORMA	Capleta		
PESO PROMEDIO (g/ tab.)	1.218		
DIMENSIONES (mm)	Largo:19.6	Ancho:9.1	Profundidad:5.7
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (min.)	<1		
FRIABILIDAD (%)	0.1		
DUREZA (kp)	18.5		

Los valores que tomaron algunos factores críticos durante el proceso de recubrimiento también determinan si el producto resultante tendrá una cubierta de buena calidad.

Tabla 14: Datos correspondientes al proceso de recubrimiento.

PARÁMETRO	TIEMPO DE PROCESO (MIN.)			
	0	5	10	15
TEMPERATURA DE AIRE DE ENTRADA (C°)	74.7	82.4	82.6	82.5
TEMPERATURA DE AIRE DE SALIDA (C°)	34.7	38.1	39.9	43.1
TEMPERATURA DE TABLETAS (C°)	42	40	41	41
FLUJO DE AIRE DE ENTRADA (CFM)	23	26	29	23
VELOCIDAD DEL BOMBO (RPM)	2	15	22	22
VELOCIDAD DE LA BOMBA (RPM)	0	7	6	6
PRESIÓN DE LA BOQUILLA (PSI)	0	30.4	33.1	32.8



RESULTADOS Y ANÁLISIS

PRUEBA A



Foto 01: Vista general del producto de recubrimiento con AQUARIUS™ Control ENA.



Foto 02: Se señalan los distintos tipos de defectos que presentaron las tabletas.

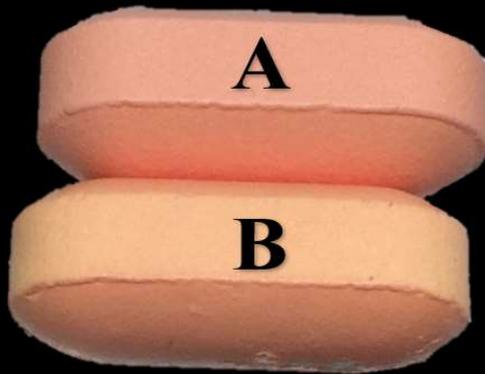


Foto 03: Variación de color entre tabletas de un mismo lote. La tableta rotulada con la letra A tiene el tono que previamente se definió tomaría según el recubrimiento aplicado, la tableta B es ligeramente más clara que las especificaciones.

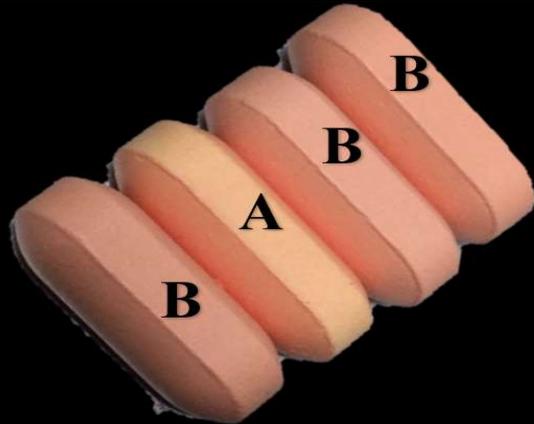


Foto 04: En esta imagen se aprecia más fácilmente la tableta que difiere en el color (B) con respecto al resto de las tabletas del lote (A).

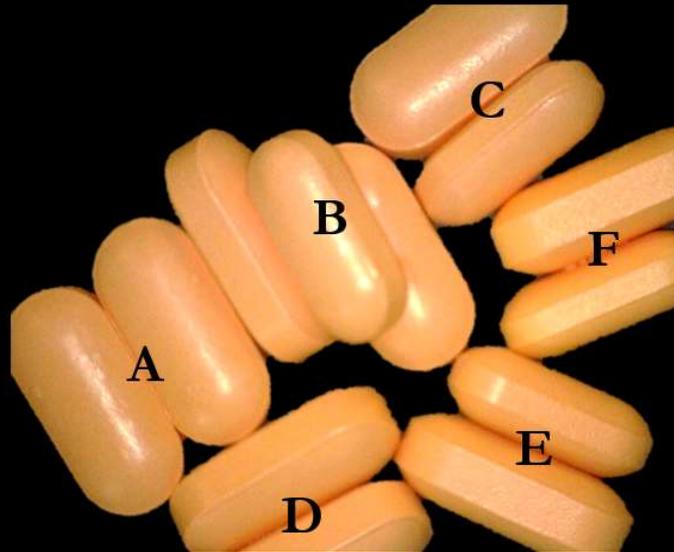


Foto 05: En esta fotografía se pueden apreciar tabletas unidas por la película de recubrimiento, el defecto de recubrimiento conocido como formación de gemelos. La unión de las tabletas no solo se da en las áreas planas de ambas tabletas, algunos de los gemelos se generaron entre capletas que tenían distintos tamaño y curvatura de las caras. Estas capletas de menor tamaño se utilizaron para alcanzar el volumen mínimo requerido por el equipo para llevar a cabo el proceso de recubrimiento. En el caso del defecto marcados con la letra "B" son más de dos tabletas unidas.



Foto 06: Tabletas pegadas formando el defecto conocido como gemelos. Estas tabletas no tienen la misma forma ni curvatura de las caras. Están unidas por su área superficial mayor.

Foto 07: Tabletas recubiertas formando gemelos, unidas por el área plana más prolongada en su superficie. Esta es la unión más común de las tabletas con este formato.



Foto 08: Se puede apreciar más de cerca la unión de la película entre las tabletas que está unida por ciertos puntos de la superficie.

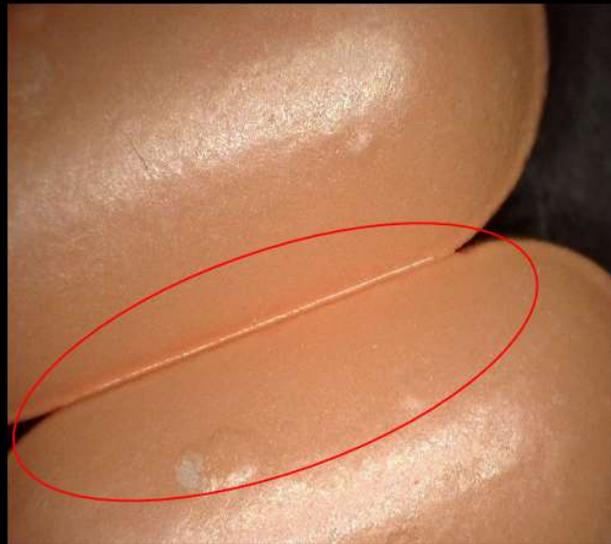
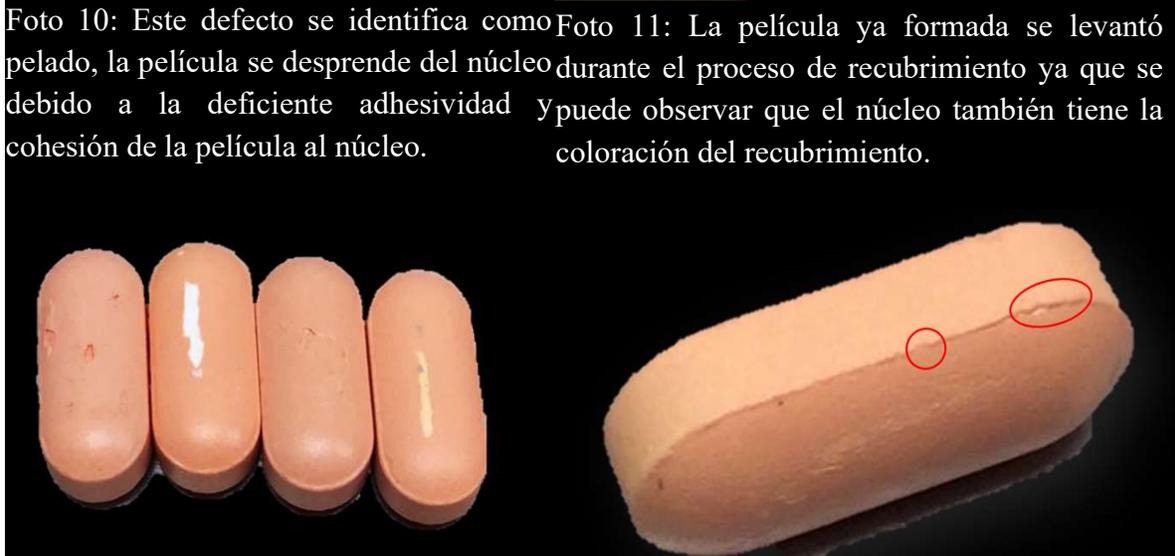


Foto 09: La película comienza a compartirse al inicio de la zona plana de la tableta y continúa hasta el final d



Foto 10: Este defecto se identifica como pelado, la película se desprende del núcleo durante el proceso de recubrimiento ya que se debido a la deficiente adhesividad y puede observar que el núcleo también tiene la cohesión de la película al núcleo.

Foto 11: La película ya formada se levantó y puede observar que el núcleo también tiene la coloración del recubrimiento.



A B C D

Foto 12: Las cuatro tabletas presentan defecto de pegado. La tableta A y C tiene película excedente en su superficie, mientras que a B y D se les desprendió de alguna zona de la superficie la película, la tableta B se pegó y despegó de laguna otra al final del proceso de recubrimiento dado que se puede observar el núcleo totalmente blanco en la zona del defecto, la tableta D a diferencia de la B aun pasó por la zona de atomización después del desprendimiento de su película.

Foto 13: En esta imagen se puede observar despostillamiento en el comprimido.



ANALISIS

Para este sistema de recubrimiento la formación de película se produce a través de la evaporación del disolvente y no por coalescencia, en el sistema se utiliza un copolímero de acrilato de metilo y acrilato de etilo, polímero de alto peso molecular. Esta dispersión del sistema se produjo con un alto contenido de sólidos y considerando una ganancia en peso por tableta de 6%. El líquido de recubrimiento se caracterizó por su alta viscosidad, característica la cual está ligada con la elevada adhesividad.

En esta prueba se presentaron los defectos estéticos de recubrimiento definidos como pegado, formación de gemelos, despostillamiento, pelado y variación de color.

Para estos defectos estéticos de recubrimiento el formato de la tableta es un factor crítico, al tener áreas de contacto demasiado grandes favorece que las tabletas se peguen, algunas de ellas se mantienen como gemelos y otras por el movimiento de la cama se despegan dejando un exceso de película en algunas tabletas y algunas otras sin película en las zonas del contacto tableta-tableta. Por otra parte, la curvatura de las dos principales caras de la tableta forma bordes afilados provocando el despostillamiento de estos, el porcentaje de incremento en peso por tableta es alto y el tiempo de operación es mayor al de un recubrimiento estético por lo que la tableta está por mayor tiempo expuesta al estrés mecánico del proceso favoreciendo el desgaste de los bordes. Este formato de tableta también suele presentar problemas para proporcionar un mezclado eficiente del lecho de tabletas relacionándolo con la variación de color entre tabletas del mismo lote.

La presión de la boquilla alrededor de 30 PSI, generó un tamaño de gota grande que al impactar en un lecho de tabletas, que no tenían un óptimo proceso de secado, provocó la Sobrehumectación de las tabletas, adicionalmente la alta pegajosidad característica del polímero utilizado favorecieron varios de los defectos reportados, entre ellos la variación de color que es debido a que las tabletas no tienen la misma cantidad de recubrimiento esta diferencia se hace evidente en la variación de tonalidad del producto recubierto.

CONCLUSIONES

En recubrimientos viscosos es común encontrar defectos relacionados a la pegajosidad, en este caso al usarse también un formato de tableta con superficies planas grandes los principales defectos fueron formación de gemelos y más aún pegado.

Puede considerarse un cambio de formato de tableta, pero para esta cantidad de masa requerido en la tableta implementar otro formato es difícil, sin embargo, utilizar un punzón con caras más profundas ayudaría a aumentar la curvatura de la tableta y disminuir elafilamiento de los bordes. En cuanto al proceso se requiere desde los primeros minutos de operación un aumento en la temperatura del lecho de tabletas ya que al comenzar la aspersion la temperatura disminuyó provocando desde ese momento un mal secado. Aumentar la



presión de la boquilla también permitirá tener una formación de película más uniforme ya que para este polímero su formación de la cubierta se da por la evaporación del disolvente, al tener un tamaño de gota menor también favorecerá el secado. Los rpm del bombo deben aumentarse para disminuir el tiempo que las tabletas permanecen en la zona de atomización.

REFERENCIAS

1. Ashland. (2019). Film Coating Troubleshooting Guide. Obtenido de Ashland always solving: <http://filmcoating-troubleshooting.com/>
2. Ashland. (2020). AQUARIUS™ film coating systems. Obtenido de Chemistry: Film Coating Systems: <https://www.ashland.com/industries/pharmaceutical/oral-solid-dose/AQUARIUS™-film-coating-systems>
3. Ashland. (2020). AQUARIUS™ Protect film coating systems. Obtenido de Chemistry: Film Coating Systems: <https://www.ashland.com/industries/pharmaceutical/oral-solid-dose/AQUARIUS™-protect-film-coating-systems>
4. Felton, L. A. (2017). Aqueous Polymeric Coatings For Pharmaceutical Dosage Forms. Albuquerque, NM, USA: CRC Press Taylor & Francis Group.
5. Porter, S. C. (2001). Scale-Up of Film Coating. En M. Levin, Pharmaceutical Process Scale-Up (págs. 259-310). Nueva York: Marcel Dekker, Inc.
6. Porter, S. C. (2010). Techniques to assess film coatings and evaluate film-coated products. Taylor & Francis Online. Obtenido de <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03639040903433757?src=recsys>
7. Porter, S., Sackett, G., & Liu, L. (2009). Development, Optimization, and Scale-up of Process Parameters: Pan Coating. En Y. C. Yihonh Qiu, Developing Solid Oral Dosage Forms, Pharmaceutical Theory and Practice (págs. 761-805). Academic Press.
8. Toro Chiluisa, C. D. (2017). Modificación en la liberación retardada de fármacos dirigidos a enfermedades crónicas del colon. Madrid: Facultad de farmacia, Universidad Complutense.
9. Veiga Ochoa, M. D., & Córdoba Díaz, M. (2012). Recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas. En M. Lozano, D. Córdoba, & M. Cordoba, Manual de tecnología farmacéutica (págs. 311-324). Barcelona: Elsevier España.



CASO DE ESTUDIO AQUARIUS™ PREFERRED HSP

INTRODUCCIÓN

En esta prueba se utilizó AQUARIUS™ Preferred HSP, un recubrimiento de liberación inmediata, este tipo de recubrimientos son utilizados generalmente con la finalidad de mejorar la apariencia estética del producto, por ejemplo, para facilitar la identificación de la forma farmacéutica ya sea para evitar errores medicamentosos o como una ventaja entre marcas que ofrecen un producto para la misma terapia, también aporta otras ventajas como el enmascaramiento de mal olor o sabor.

El sistema de recubrimiento AQUARIUS™ Preferred HSP es un recubrimiento estético, mejora la apariencia del producto brindándole también protección de la luz. Este recubrimiento puede ser empleado entre un 20-25% p/p de sólidos en agua, basado en un copolímero de polivinilpirrolidona y vinil acetato (PVP/VA), son copolímeros lineales aleatorios producidos por la polimerización de radicales libres de los monómeros. Un recubrimiento base acuosa con una capacidad de integrar un alto contenido de sólidos y buena viscosidad disminuye el tiempo de proceso. (Ashland, PVP/VA polymers, 2020)

Porter y sus colaboradores realizaron un estudio de comparación de tres recubrimientos de película base acuosa, entre los cuales se incluyó AQUARIUS™ Preferred HPS®, según los resultados de dicho estudio la relación entre la concentración de sólidos y viscosidad es directamente proporcional, entre mayor sea la concentración de sólidos en un sistema de recubrimiento su viscosidad aumentará, pero también es dependiente del tipo de polímero o polímeros empleados, gracias al desarrollo de nuevos sistemas de recubrimiento al emplear copolímeros, sistemas como AQUARIUS™ Preferred HPS® soportan una alta concentración de sólidos y con una viscosidad menor a la del uso de polímeros convencionales. En estos casos en los que se tiene una concentración de sólidos alta y una viscosidad que permite una aspersión adecuada sin tener que disminuir su velocidad, se ve reflejado en una reducción significativa del tiempo requerido para el proceso y como puntos a favor para evitar defectos de recubrimiento. (Porter, Karan, Hach, & Mendoza, 2019)

OBJETIVOS

- Señalar los parámetros críticos en el proceso de recubrimiento que causaron los defectos encontrados en las condiciones de proceso particulares de cada prueba.
- Establecer la relación que existe entre los múltiples defectos de apariencia encontrados en estas pruebas, que comparten el sistema de recubrimiento.
- Proponer soluciones para evitar la aparición de los defectos de recubrimiento detectados.



DISEÑO

En todas las pruebas de recubrimiento se utilizó un sistema de recubrimiento de liberación inmediata, que contiene como copolímero PVP/VA base acuosa comercial de reconstitución en un solo paso para recubrir sustratos con características de forma, peso promedio, dimensiones, tiempo de desintegración, friabilidad y dureza dimensiones, a tres diferentes pruebas bajo parámetros de proceso diferentes las cuales se identificaron como

- A (Recubrimiento color azul, capletas)
- B (Recubrimiento color rojo, tableta redonda)
- C (Recubrimiento color verde, tableta redonda)

Las pruebas se realizaron en un equipo vector LDCS Hi-Coater.

Después del recubrimiento se capturaron imágenes de una muestra de tabletas que presentaron algún defecto de apariencia en el recubrimiento. Para la captura de las imágenes se utilizó un microscopio digital. Debido al ángulo de captura y la iluminación en el momento de la toma se puede observar una variación de color entre una imagen y otra de las tabletas pertenecientes a un mismo lote, sin embargo, en ninguno de los productos de las pruebas, A, B o C se presentó el defecto de variación de color.

Las pruebas difieren en sustrato y proceso, manteniendo como constante el sistema de recubrimiento, aunque a diferentes concentraciones de sólidos. Los detalles de cada prueba se presentan a continuación.

PRUEBA A:

En la tabla 15. se presenta a continuación se pueden conocer factores importantes del proceso, la cantidad de sólidos en el sistema de recubrimiento está relacionada una mayor viscosidad.

Tabla 15: Datos correspondientes a la preparación del sistema de recubrimiento.

TAMAÑO DE LOTE (g)	800
CONCENTRACIÓN DE SÓLIDOS EN RECUBRIMIENTO (%)	22
INCREMENTO EN TEÓRICO EN PESO (%)	3

Características del núcleo antes del proceso de recubrimiento, estos valores son críticos para definir si la tableta será adecuada para soportar un proceso de estrés mecánico que implica el recubrirlas.



Tabla 16: Características del núcleo a recubrir.

PROPIEDADES DE NÚCLEOS			
PRINCIPIO ACTIVO	Placebo		
FORMA	Capleta		
PESO PROMEDIO (g/tab.)	1.500		
DIMENSIONES (mm)	Largo:22.0	Ancho:10.0	Profundidad:5.0
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (min.)	<1		
FRIABILIDAD (%)	0.1		
DUREZA (kp)	17		

Los valores que tomaron los factores críticos del proceso se presentan en la tabla 17, el control de proceso es necesario para estandarizar las condiciones óptimas para el recubrimiento de un producto que se recubre por Primera vez. del proceso de recubrimiento en prueba A.

Tabla 17: Control de proceso de recubrimiento.

PARÁMETRO	TIEMPO DE PROCESO (MIN.)			
	0	5	10	15
TEMPERATURA DE AIRE DE ENTRADA (C°)	79.8	80.1	85.0	88.0
TEMPERATURA DE AIRE DE SALIDA (C°)	31.5	31.5	32.8	35.2
TEMPERATURA DE TABLETAS (C°)	43.0	43.0	41.0	45.0
FLUJO DE AIRE DE ENTRADA (CFM)	26.0	26.0	26.0	24.0
VELOCIDAD DEL BOMBO (RPM)	2.0	15.0	20.0	20.0
VELOCIDAD DE LA BOMBA (RPM)	0.0	7.0	6.0	6.0
PRESIÓN DE LA BOQUILLA (PSI)	0.0	30.1	30.0	30.2



PRUEBA B:

Para la prueba B se utilizó el mismo sistema de recubrimiento, pero se variaron características en los tres aspectos relevantes: la concentración de sólidos en el sistema de recubrimiento, características del sustrato y proceso de recubrimiento.

Tabla 18: Datos correspondientes a la preparación del sistema de recubrimiento

TAMAÑO DE LOTE (g)	600
CONCENTRACIÓN DE SÓLIDOS EN RECUBRIMIENTO (%)	15
INCREMENTO EN TEÓRICO EN PESO (%)	3

A continuación, la tabla 19 detalla los valores correspondientes a la información del sustrato.

Tabla 19: Características del núcleo de recubrimiento.

PROPIEDADES DE NÚCLEOS	
PRINCIPIO ACTIVO	Paracetamol
FORMA	Redonda
PESO PROMEDIO (g/tab.)	531.8
DIMENSIONES (mm)	Diámetro: 12.0 Profundidad: 2.9
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (min.)	1.22
FRIABILIDAD (%)	0.5
DUREZA (kp)	6.7

Al hacer la comparación entre la prueba A y la B la mayor diferencia encontrada en el proceso es la velocidad del bombo. La tabla 20 muestra los detalles del proceso para la prueba B.

Tabla 20: Control de proceso para la prueba B.

PARÁMETRO	TIEMPO DE PROCESO (MIN.)			
	0	5	10	15
TEMPERATURA DE AIRE DE ENTRADA (C°)	90	86.1	85.3	86.6
TEMPERATURA DE AIRE DE SALIDA (C°)	42.9	42.1	42	42.3
TEMPERATURA DE TABLETAS (C°)	45	43	45	43
FLUJO DE AIRE DE ENTRADA (CFM)	29	27	29	30
VELOCIDAD DEL BOMBO (RPM)	2	18	23	25
VELOCIDAD DE LA BOMBA (RPM)	0	6	6	6
PRESIÓN DE LA BOQUILLA (PSI)	0	31.1	31.9	32.6



PRUEBA C:

En el caso de la tercera prueba se cambió nuevamente el núcleo, la concentración de sólidos en el sistema de recubrimiento y modificaciones en el proceso.

Tabla 21: Datos correspondientes a la preparación del sistema de recubrimiento de la prueba C.

TAMAÑO DE LOTE (g)	600
CONCENTRACIÓN DE SÓLIDOS EN RECUBRIMIENTO (%)	10
INCREMENTO EN TEÓRICO EN PESO (%)	3

Los valores propios del sustrato de la prueba C se muestran en la siguiente

Tabla 22: Características del núcleo.

PROPIEDADES DE NÚCLEOS	
PRINCIPIO ACTIVO	Placebo
FORMA	Redonda
PESO PROMEDIO (g/tab.)	574.8
DIMENSIONES (mm)	Diámetro: 12.0 Profundidad: 3.3
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (min.)	0.55
FRIABILIDAD (%)	0.1
DUREZA (kp)	12.0

Los detalles del proceso de recubrimiento de la prueba C se describen en la tabla 23, que principalmente en el proceso con las dos pruebas anteriores en la presión de la boquilla.

Tabla 23: Control de proceso de la prueba C

PARÁMETRO	TIEMPO DE PROCESO (MIN.)				
	0	5	10	15	20
TEMPERATURA DE AIRE DE ENTRADA (C°)	40.3	82.2	80.0	83.7	87.9
TEMPERATURA DE AIRE DE SALIDA (C°)	24.7	35.9	37.8	38.3	40.7
TEMPERATURA DE TABLETAS (C°)	32	45	40	40	41
FLUJO DE AIRE DE ENTRADA (CFM)	28	27	27	28	27
VELOCIDAD DEL BOMBO (RPM)	0	22	20	18	18
VELOCIDAD DE LA BOMBA (RPM)	0	6	8	8	8
PRESIÓN DE LA BOQUILLA (PSI)	32	45	40	40	41



RESULTADOS

PRUEBA A:



Foto A.01: Aspecto general del producto obtenido de la prueba de recubrimiento A.



Foto A.02: Las tabletas presentaron problemas de pegado, la zona marcada en la tableta del lado izquierdo muestra el desprendimiento de la película, mientras que en la zona marcada en la tableta de lado derecho se observa una acumulación de película proveniente de otra tableta.



Foto A.03: Formación de gemelos unidos por el área superficial plana más extensa en la tableta. Se muestran dos diferentes tomas del único par de tabletas que tuvo este defecto durante la prueba.



Foto A.04: La fotografía muestra un par de tabletas formando gemelos, mismas presentan el defecto de pegado.



Foto A.05: El acercamiento muestra la película formada por el polímero que se comparte entre ambas tabletas.



PRUEBA B



Foto B.01: Aspecto general del producto obtenido de la prueba de recubrimiento B.

DESPOSTILLAMIENTO

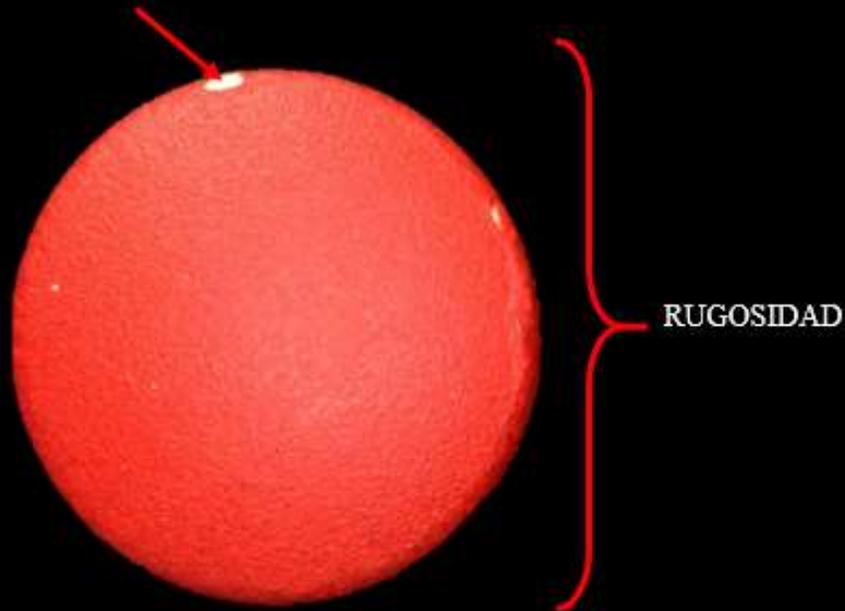


Foto B.02: En esta fotografía se pueden observar los dos defectos que se presentaron en esta prueba, despostillamiento y rugosidad



PRUEBA C



Foto C.01: Aspecto general del producto obtenido de la prueba de recubrimiento C.



Foto C.02: Esta prueba solo presento un tipo de defecto de recubrimiento, la erosión del núcleo. El núcleo sin recubrimiento es una tableta de superficie lisa e incluso brillante, esta imagen nos muestra la tableta recubierta, por ello sabemos que esa apariencia se debe a un defecto generado durante el proceso de recubrimiento.



PRUEBA A

En esta prueba se recubrieron tabletas grandes en forma de capleta, núcleos placebo fabricados por compresión directa con buenas características para ser recubiertos. Con respecto al sistema de recubrimiento, se preparó dentro del intervalo de porcentaje de sólidos recomendado por el fabricante, por lo cual se sabe que la viscosidad al 22% p/p de sólidos empleados es menor a 200 cP. Con los datos anteriores se puede inferir que el mayor defecto de apariencia en la prueba, conocido como “pegado”, se generó especialmente por cuestiones del proceso. El pegado de las tabletas se dio por la sobrehumectación en el proceso, la velocidad del bombo durante la prueba fue demasiado baja para la forma de núcleo que se estaba recubriendo, este tipo de tabletas tienen dificultades para el rodamiento en el bombo y con una velocidad baja aunado a una presión de atomización que generaba un tamaño de gota grande, la sobrehumectación de las tabletas provocó que se pegaran y posteriormente se despegaran con el movimiento del lecho. La formación de gemelos se presentó sólo en un par de tabletas de un lote de aproximadamente 530 unidades. La formación de gemelos son un defecto común cuando se trabaja con tabletas largas, se forman normalmente por la unión de la superficie plana de los lados, en esta prueba, estas tabletas a pesar de tener el formato de capleta tenían una ligera curvatura al final de las caras laterales, dificultando que se mantuvieran unidas.

Para evitar los defectos encontrados en la prueba A se sugiere principalmente aumentar la velocidad del bombo en el proceso para disminuir el tiempo que el núcleo está en la zona de aspersión. Otras alternativas para optimizar el proceso y evitar la sobrehumectación son disminuir el tamaño de la gota aumentando la presión de la boquilla, incrementar el volumen del aire de entrada o finalmente aumentar la temperatura del proceso.

PRUEBA B

Esta prueba utilizó una cantidad de sólidos por debajo de lo recomendado para el uso de AQUARIUS™ Preferred HPS, creando un sistema de recubrimiento con muy baja viscosidad y una gran cantidad de agua por aspersar. Referente a los núcleos, estos tenían paracetamol como principio activo y fueron elaborados por compresión directa, las pruebas que se les realizaron indicaron que no todos los valores cumplían con los requisitos para ser un buen sustrato de recubrimiento, la dureza dio un valor promedio de 6.7 y al tratarse de una tableta mediana, su dureza estaba por debajo de lo recomendado (12-16 kp) para llevar a cabo el proceso, además presentaban bordes filosos posiblemente causados por el desgaste de los punzones con los que se comprimieron. Como era previsible, su principal defecto fue el despostillamiento, que se atribuye a la mala calidad del núcleo, otro factor a destacar es la velocidad alta del bombo durante la prueba. La rugosidad es el otro defecto obtenido, posiblemente causado por las inadecuadas condiciones de secado en el que algunas gotas se secaron antes de coalescer en una película lisa. (Porter 2009)



El proceso se detuvo a los 15 min, ya que muchas de las tabletas tenían desgaste en los bordes, continuar con el tiempo de exposición no favorecería los resultados.

Para evitar la rugosidad se propone optimizar los parámetros del proceso, poniendo especial atención en el secado al disminuir la temperatura de entrada de aire, por lo cual se debe aumentar la presión de la boquilla para tener un menor tamaño de gota encaminado a poder disminuir la velocidad del bombo y evitar el despostillamiento, sin embargo, es recomendable considerar la reformulación del núcleo o el método de fabricación, con el objetivo de lograr una mayor dureza y una menor friabilidad de los comprimidos. Finalmente es importante incrementar el porcentaje de sólidos en el sistema de recubrimiento de acuerdo con las recomendaciones del fabricante, así se disminuye el tiempo de exposición de las tabletas y favorece la formación de una película más uniforme. (García Mir, 2017)

PRUEBA C

En esta prueba sólo se presentó un tipo de defecto estético, erosión del núcleo, las posibles causas de este defecto pueden relacionarse con la preparación del sistema de recubrimiento, ya que se elaboró con una baja concentración de sólidos, lo que implica una gran cantidad de agua, que a su vez prolonga el tiempo de proceso.

El núcleo de esta prueba cumplía los criterios para ser recubierto, no obstante su diseño, específicamente la profundidad de la curvatura de las caras (Figura 29), pudieron influir en la presencia del defecto, en este caso al ser una tableta redonda (Figura 30) la parte central de las caras es expuesta en la zona de atomización, entre más profundidad tenga la concavidad en el punzón mayor será la exposición de esta zona de la tableta, es por ello si se deseara poner una leyenda en este tipo de tabletas se recomienda hacerlo alrededor y no al centro como muestra la figura 31

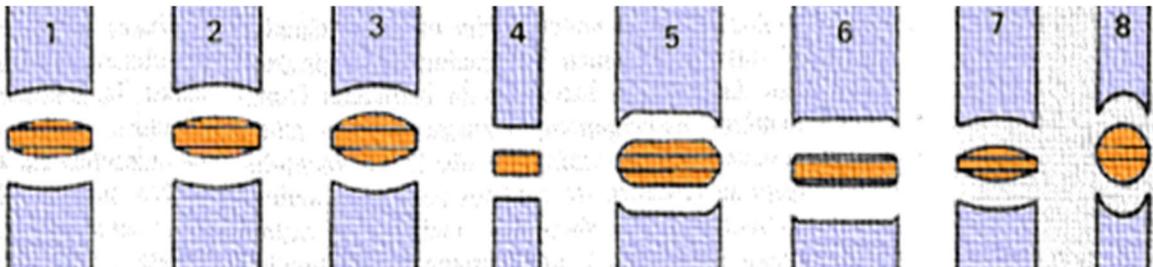


Figura 29: Comprimidos resultante de punzones de diferente profundidad y forma. A pesar de que las tabletas con curvatura profunda tienen más expuesta las caras de sus comprimidos son mucho mejores sustratos de recubrimiento que las tabletas planas que se pegan durante el proceso de recubrimiento por la gran área superficial plana que tienen. Imagen tomada de www.geocities.ws

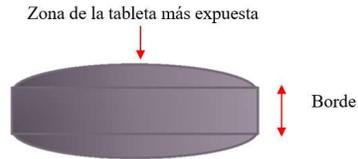


Figura 30: Para este tipo de comprimidos con la zona más expuesta esta al centro de sus caras principales. Imagen hecha por el autor.



i



ii

Figura 31: La tableta i tiene mayor probabilidad de presentar defecto de erosión del núcleo por la localización del logo, se recomienda usar la ubicación que se muestra en tableta ii. Imagen editada por el autor tomada de Felton L.A 2007 pág. 114

Sin embargo, el factor crítico en este caso fue el porcentaje de desintegrante en la formulación del núcleo, el desintegrante es una materia prima que absorbe agua del medio para auxiliar en la desintegración del comprimido y comenzar la liberación del principio activo. Al ser un material higroscópico en un proceso de recubrimiento con una alta tasa de aplicación de material acuoso en un tiempo prolongado, el desintegrante comenzó a desempeñar su función durante el proceso de recubrimiento.

Es necesario reformular el núcleo, disminuyendo considerablemente el porcentaje de material higroscópico, otras recomendaciones son aumentar la velocidad del bombo para disminuir el tiempo que la tableta permanece en la zona de aspersion y/o disminuir la tasa de aspersion, adicionalmente modificar el diseño del punzón en cuestión de la profundidad de la concavidad. El sistema de recubrimiento requiere aumentar la concentración de sólidos para disminuir el tiempo de proceso y mejorar la resistencia mecánica del recubrimiento.

CONCLUSIONES

Las tres pruebas tenían en común el sistema de recubrimiento, del cual únicamente la viscosidad fue un factor crítico en la generación de defectos, por lo general muchos defectos estéticos se asocian a recubrimientos con alta viscosidad, como en la prueba A donde el alto contenido de sólidos se vinculó con la unión de las película entre tabletas, aunque no siempre una baja viscosidad es garantía de un proceso de recubrimiento óptimo como lo vimos en la prueba B y C en la que un sistema de recubrimiento aplicado por un prolongado tiempo significa una gran cantidad de agua que generara defectos por sobrehumectación.



Y aunque la cantidad de sólidos de recubrimiento ideal no solo está dada por el sistema de recubrimiento, ya que también es crítico considerar la pistola (rango de aplicación y velocidad de pulverización), bomba (volumen de aplicación) y equipo de recubrimiento (capacidad de control de parámetros del proceso), es importante utilizar la cantidad de sólidos para la que fue diseñado el sistema de recubrimiento. la aplicación de nuevas tecnologías logra sistemas de recubrimiento totalmente formulados que contienen un alto contenido de sólidos con una viscosidad adecuada permitiendo optimizar el tiempo de proceso y obtener producto de calidad.

Para cada caso en particular siempre será fundamental considerar núcleo, sistema de recubrimiento y parámetros de proceso al tratarse de recubrimiento de formas farmacéuticas.

REFERENCIAS

1. Ashland. (2019). Film Coating Troubleshooting Guide. Obtenido de Ashland always solving : <http://filmcoating-troubleshooting.com/>
2. Ashland. (2020). *PVP/VA polymers*. Obtenido de Chemistry: PVP polymers and VP derivatives: <https://www.ashland.com/industries/personal-and-home-care/hair-care/pvp-va-polymers-and-co-polymers>
3. Felton, L. A. (2017). *Aqueous Polymeric Coatings For Pharmaceutical Dosage Forms*. Albuquerque, NM, USA: CRC Press Taylor & Francis Group.
4. García Mir, V. (Agosto de 2017). *Diseño de una forma farmacéutica sólida de paracetamol obtenidos por el método de granulación vía húmeda*. Obtenido de UTMACH: <http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/11434/1/ESPINOZA%20MATAMOROS%20G%20LORIA%20ALEXANDRA.pdf>
5. Porter, S. C., Karan, k., Hach, R., & Mendoza, N. (2019). Delivering solutions: How film-coating technology is addressing modern pharmaceutical industry trends. *Tablets & Capsules*.



CASO DE ESTUDIO RECUBRIMIENTO AQUARIUS™ PRIME PVA

INTRODUCCIÓN

El sistema de recubrimiento AQUARIUS™ Prime PVA es un recubrimiento estético inmediata, contiene como polímeros alcohol polivinílico (PVA) y polietilenglicol (PEG). puede formar películas con capacidad emulsionante y adhesiva, que pueden soportar tensiones fuertes. Además de ser un material flexible. AQUARIUS™ Prime PVA es de base acuosa y se puede preparar hasta con un 20% de sólidos p/p manteniendo una viscosidad adecuada para el proceso, también ofrece protección contra la humedad y el oxígeno. (PubChem, 2018)

Los recubrimientos estéticos como su nombre lo indica son utilizados principalmente para mejorar la apariencia del producto haciéndolo más atractivo o dándole identidad, también ayudan a enmascarar malos olores o sabores incluso algunos pueden llegar a desempeñar algunas funciones como la protección del principio activo del medio exterior como humedad, luz y oxígeno. Este tipo de recubrimiento también es conocido como de liberación inmediata justamente porque no altera de forma significativa la liberación del fármaco en el organismo al desintegrarse la película por completo a los pocos minutos de ser ingerida por el paciente.

DISEÑO

Se realizará una prueba de recubrimiento con AQUARIUS™ Prime PVA, un sistema de liberación inmediata, que contiene como polímeros PVA y PEG base acuosa comercial de reconstitución en un solo paso para recubrir sustratos con características adecuadas para el proceso. La prueba se realizó en un equipo vector LDCS Hi-Coater.

Después del recubrimiento se capturaron imágenes de una muestra de tabletas que presentaron algún defecto de apariencia en el recubrimiento. Para la captura de las imágenes se utilizó un microscopio digital y también una cámara convencional. Debido al ángulo de captura y la iluminación en el momento de la toma se puede observar una variación de color entre una imagen y otra de las que se presentan en resultados, sin embargo, todas las imágenes corresponden a un mismo lote. (Ashland, PVP/VA polymers, 2020)

A continuación, se presentan un conjunto de tablas en donde se detallan datos de la prueba con AQUARIUS™ Prime PVA.



Tabla 24: Generalidades de la prueba de recubrimiento con AQUARIUS™ Prime PVA

SISTEMA DE RECUBRIMIENTO	AQUARIUS™ Prime PVA
EQUIPO DE RECUBRIMIENTO	Vector LDCS Hi-Coater
TAMAÑO DE LOTE (g)	800
SÓLIDOS EN RECUBRIMIENTO (%)	20
INCREMENTO EN PESO POR TABLETA (%)	3

Las cantidades de cada componente en la prueba de recubrimiento es la siguiente

Tabla 25: Componentes su función en la prueba de recubrimiento con AQ. Prime PVA.

COMPONENTE	CANTIDAD POR LOTE (g)	FUNCIONALIDAD
AQUARIUS™ PRIME PVA	24	Sistema de recubrimiento
AGUA	96	Solvente-medio de suspensión

El núcleo es una parte fundamental para saber si un proceso de recubrimiento se llevara a cabo correctamente. En la tabla 26 se muestran los valores correspondientes a las pruebas realizadas antes del proceso de compresión.

Tabla 26: Características el núcleo recubierto.

PROPIEDADES DE NÚCLEOS			
PRINCIPIO ACTIVO	Placebo		
FORMA	Capleta		
PESO PROMEDIO (g/ TAB.)	1.500		
DIMENSIONES (mm)	Largo:22.0	Ancho:10.0	Profundidad:5.0
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (min.)	<1		
FRIABILIDAD (%)	0.1		
DUREZA (kp)	17		

La información correspondiente a los factores críticos del proceso se muestra en la tabla 27 en el que el factor más variante durante el proceso es la velocidad del bombo.



Tabla 27: Datos del proceso de recubrimiento.

PARÁMETRO	TIEMPO DE PROCESO (MIN.)			
	0	5	10	15
TEMPERATURA DE AIRE DE ENTRADA (C°)	78.1	82.6	90.2	91.2
TEMPERATURA DE AIRE DE SALIDA (C°)	41.4	43.9	44.0	44.9
TEMPERATURA DE TABLETAS (C°)	47	43	43	45
FLUJO DE AIRE DE ENTRADA (CFM)	0	21	24	26
VELOCIDAD DEL BOMBO (RPM)	0	21	10	20
VELOCIDAD DE LA BOMBA (RPM)	0	6	6	6
PRESIÓN DE LA BOQUILLA (PSI)	0	39.8	39.8	40.1

RESULTADOS



Foto 3. Aspecto general del producto obtenido de la prueba de recubrimiento con AQUARIUS™ Prime PVA. El único defecto detectado en la prueba es la rugosidad.



Foto 3.2 Este tipo de defecto se observa con una cubierta rugosa que cubre toda superficie de la tableta, Las imágenes muestran distintos ángulos del comprimido.

ANÁLISIS

El producto final de la prueba fueron tabletas que a simple vista tenían una buena apariencia, buena uniformidad de color y con un acabado brillante, sin embargo, al ver de cerca la tableta el defecto producido en el proceso fue la rugosidad.



El proceso de recubrimiento se realizó en un tiempo relativamente corto en el que sucedieron dos condiciones extremas y contrarias, sobrehumectación y sobresecado.

La aparición del defecto está relacionada con la sobrehumectación que se dio en el minuto 10 del proceso, debido a que la velocidad del bombo era demasiado baja y el tiempo que permanecían las tabletas en la zona de aspersión era prolongado. En el tiempo restante del proceso (5 min.) las condiciones de secado fueron inadecuadas, se aumentó el volumen y temperatura de aire de entrada, causando condiciones de sobresecado. El proceso de aplicar una suspensión de recubrimiento en condiciones de secado en un tiempo extremadamente corto conduce inevitablemente a que algunas gotas se sequen en el aire y lleguen a la tableta como polvos finos que son incapaces de unirse en una película lisa.

Optimizar las condiciones del proceso evitará que el producto sea sometido a condiciones extremas, lograr un equilibrio termodinámico en el que la cantidad de recubrimiento asperjado sea capaz de formar correctamente la película durante el proceso de secado. En este caso la rugosidad es atribuido únicamente a las condiciones de proceso extremas a las que se trabajó el producto, pero una alternativa para reducir problemas de rugosidad se encuentra comúnmente al disminuir la cantidad de sólidos en el sistema de recubrimiento.

CONCLUSIONES

La rugosidad es asociada a condiciones extremas donde se da la sobrehumectación o el sobresecado, incluso las variables del proceso deben controlarse adecuadamente ya que es común que en recubrimientos con alto contenido de sólidos y/o viscosos resulte un acabado rugoso, la cuestión es hasta qué punto esta característica es aceptable y entra dentro de los parámetros de calidad.

REFERENCIAS

1. Ashland. (2019). *Film Coating Troubleshooting Guide*. Obtenido de Ashland always solving : <http://filmcoating-troubleshooting.com/>
2. Felton, L. A. (2017). *Aqueous Polymeric Coatings For Pharmaceutical Dosage Forms*. Albuquerque, NM, USA: CRC Press Taylor & Francis Group.
3. *PubChem*. (2018). Polyvinyl alcohol: pubchem.ncbi.nlm.nih.gov
4. Stuart Porter, G. S. (s.f.). Development, Optimization, and Scale-up of Process Parameters: Pan Coating. En Y. Qiu, *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical and Practice* (págs. 761-805)



CASO DE ESTUDIO

RECUBRIMIENTO AQUARIUS™ PROTECT BTW

INTRODUCCIÓN

El recubrimiento de película en tabletas se clasifica según su finalidad en funcionales y estéticos, AQUARIUS™ Preferred HPS es un recubrimiento estético, su principal función es mejorar la apariencia del producto. Este recubrimiento puede ser empleado desde un 20-25% p/p de sólidos en agua, el formador de película es un copolímero de polivinilpirrolidona y vinil acetato (PVP/VA). (Ashland, Aquarius™ film coating systems, 2020) Por otra parte, tenemos el sistema de recubrimiento funcional AQUARIUS™ Protect BWT, un sistema de recubrimiento de un solo paso, reconstituido en agua. Este recubrimiento está disponible para realizar recubrimientos claros que pueden ir de 10 a 12% de sólidos o de color con un 15 a 20% de sólido AQUARIUS™ Protect contiene HPMC como agente formador de película y cera de abeja que otorga protección de barrera para reducir la absorción de humedad, además de enmascarar olores y sabores desagradables. Ofrece protección del activo sin comprometer el perfil de liberación del fármaco. (Ashland, Aquarius™ Protect film coating systems, 2020)

Para esta prueba el principio activo en el núcleo fue ranitidina, antagonista del receptor H2 de histamina, utilizado en el tratamiento de la úlcera duodenal y la úlcera gástrica benigna. La ranitidina HCl presenta polimorfismo, especialmente en medios acuosos, este activo es un material higroscópico, sensible a la luz y la humedad. (National Center for Biotechnology Information, 2020)

La ranitidina absorbe la humedad del ambiente causándole inestabilidades físicas y químicas. La formulación puede acelerar la degradación química como resultado de la interacción con los excipientes (Chieng N, 2009). Es importante utilizar los excipientes que ayuden a minimizar la absorción de la humedad, hacer más eficiente la formulación para aumentar el tiempo de vida útil del medicamento, mantener la estabilidad física y química y evitar que la absorción de humedad afecte la desintegración de los componentes de la tableta. También necesitan ser considerados durante el desarrollo el método y condiciones de fabricación, así como el material de empaque. (Islam, Kabir, & Kabir, 2008)

OBJETIVOS:

- Comparar la protección a la humedad que confieren los dos distintos sistemas de recubrimiento empleados a un material higroscópico.
- Analizar la degradación de los comprimidos de clorhidrato de ranitidina con el paso del tiempo, al exponerlos a condiciones extremas de humedad relativa.



DISEÑO

En este experimento se expondrá tabletas de clorhidrato de ranitidina diferenciando el producto en 3 pruebas en el que la única variante es el recubrimiento, las pruebas se identificaron como:

- A. Tableta sin recubrimiento (núcleo)
- B. Tableta recubierta con AQUARIUS™ Preferred
- C. Tableta recubierta con AQUARIUS™ Protect

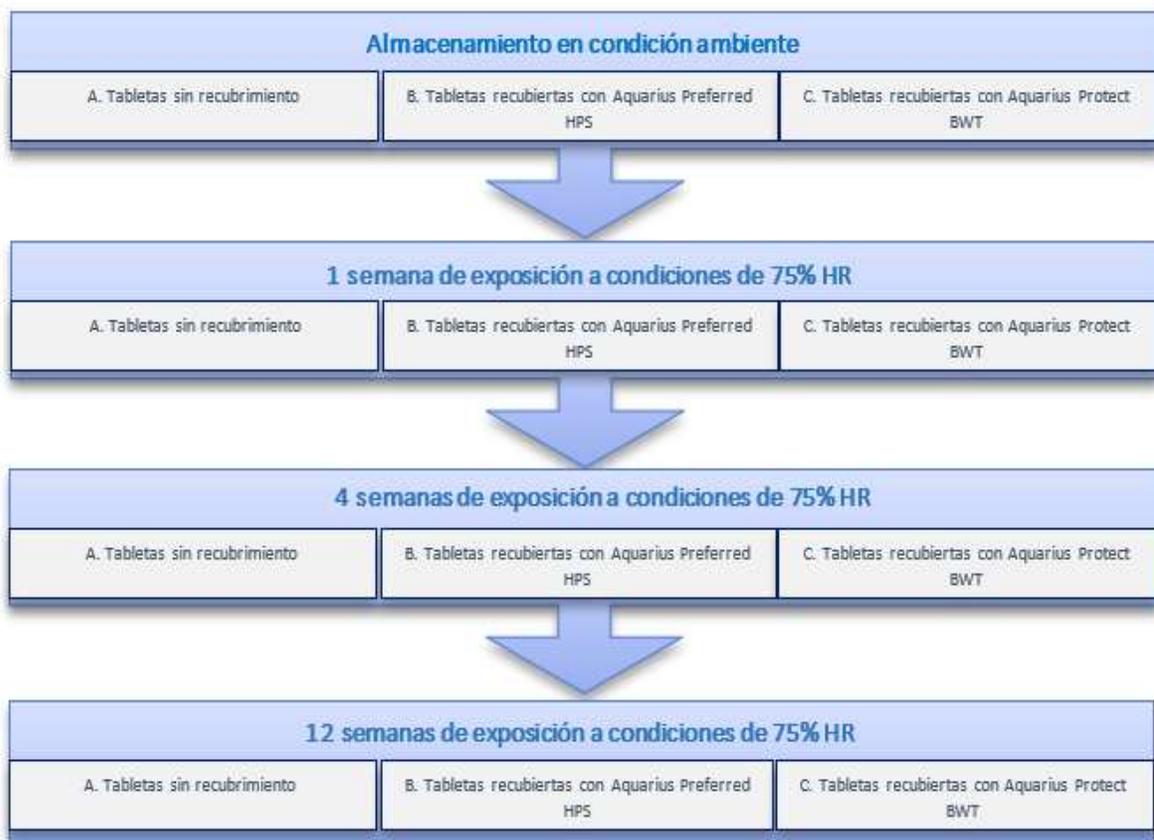


Figura 32: Se colocaron dentro de la cámara de humedad una muestra de tabletas A, B y C y fueron expuestas por un periodo de 1, 4 y 12 semanas continuas al ambiente de humedad relativa de 75%, al cumplirse estos tiempos se extrajo una muestra de las tabletas del tipo A, B y C y se compararon con una muestra de sus tabletas correspondientes almacenadas en condiciones ambientales, se analizaron los cambios visuales en la calidad estética del producto.



Para crear un ambiente de alta humedad a temperatura ambiente se adaptó una cámara de humedad con un desecador de laboratorio que contenía una solución saturada de cloruro de sodio que genera una humedad relativa a temperatura ambiente de 75.5% (Pereira Marques & Marcal de Queiroz, 1991). Las condiciones de humedad fueron medidas con un Termohigrómetro digital.

Los núcleos se formularon con excipientes conocidos por absorber la mínima cantidad de humedad posible, evitando otros excipientes también higroscópicos. Fueron fabricados por compresión directa.

Para las dos pruebas de recubrimiento que se realizaron se aplicó la misma ganancia en peso por tableta y la concentración de sólidos, así como el mismo tamaño de lote y los mismos núcleos con la finalidad de poder diferenciar las cualidades de la película formada por los diferentes sistemas de recubrimiento utilizados.

Tabla 28: Datos generales que comparten las pruebas de recubrimiento identificadas como B y C.

SISTEMA DE RECUBRIMIENTO	AQUARIUS™
EQUIPO DE RECUBRIMIENTO	Vector LDCS Hi-Coater
TAMAÑO DE LOTE (g)	800
% SÓLIDOS EN RECUBRIMIENTO (%)	20
INCREMENTO EN PESO POR TABLETA (%)	3
NÚCLEOS DE RANITIDINA (g)	800
SISTEMA DE RECUBRIMIENTO (g)	24
MEDIO DE SUSPENSIÓN (g)	96

Las propiedades del núcleo son factores críticos para obtener un producto recubierto de buena calidad, características dan indicios de si el sustrato será capaz de soportar el proceso de recubrimiento. El núcleo de ranitidina fue utilizado para ambas pruebas, la tabla 4.2 muestra los valores obtenidos en las pruebas previas al proceso de recubrimiento.

Tabla 29: Características del núcleo de ranitidina.

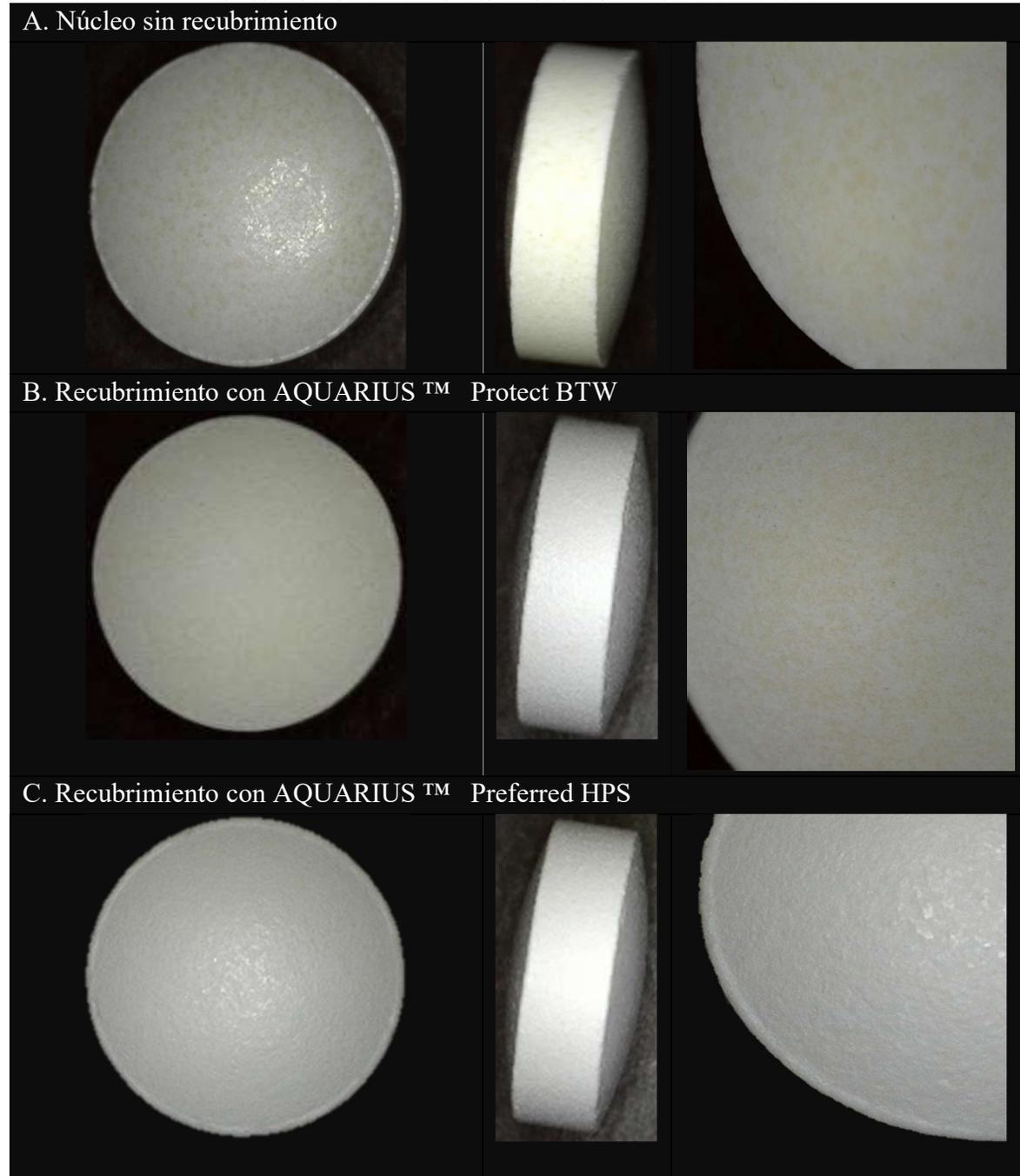
CARACTERÍSTICAS DEL NÚCLEO	
FORMA	Tableta redonda
PRINCIPIO ACTIVO	Cloruro de ranitidina
PESO PROMEDIO (mg/ tab.)	500.00
DIMENSIONES (mm)	Diámetro: 12.00 Altura: 3.45
TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (min.)	6.22
FRIABILIDAD (%)	0.7
DUREZA (kp)	12.5



RESULTADOS

La tabla 30. Muestra fotografías de las tabletas recubiertas almacenadas a temperatura y humedad ambiente, en un recipiente con protección a la luz.

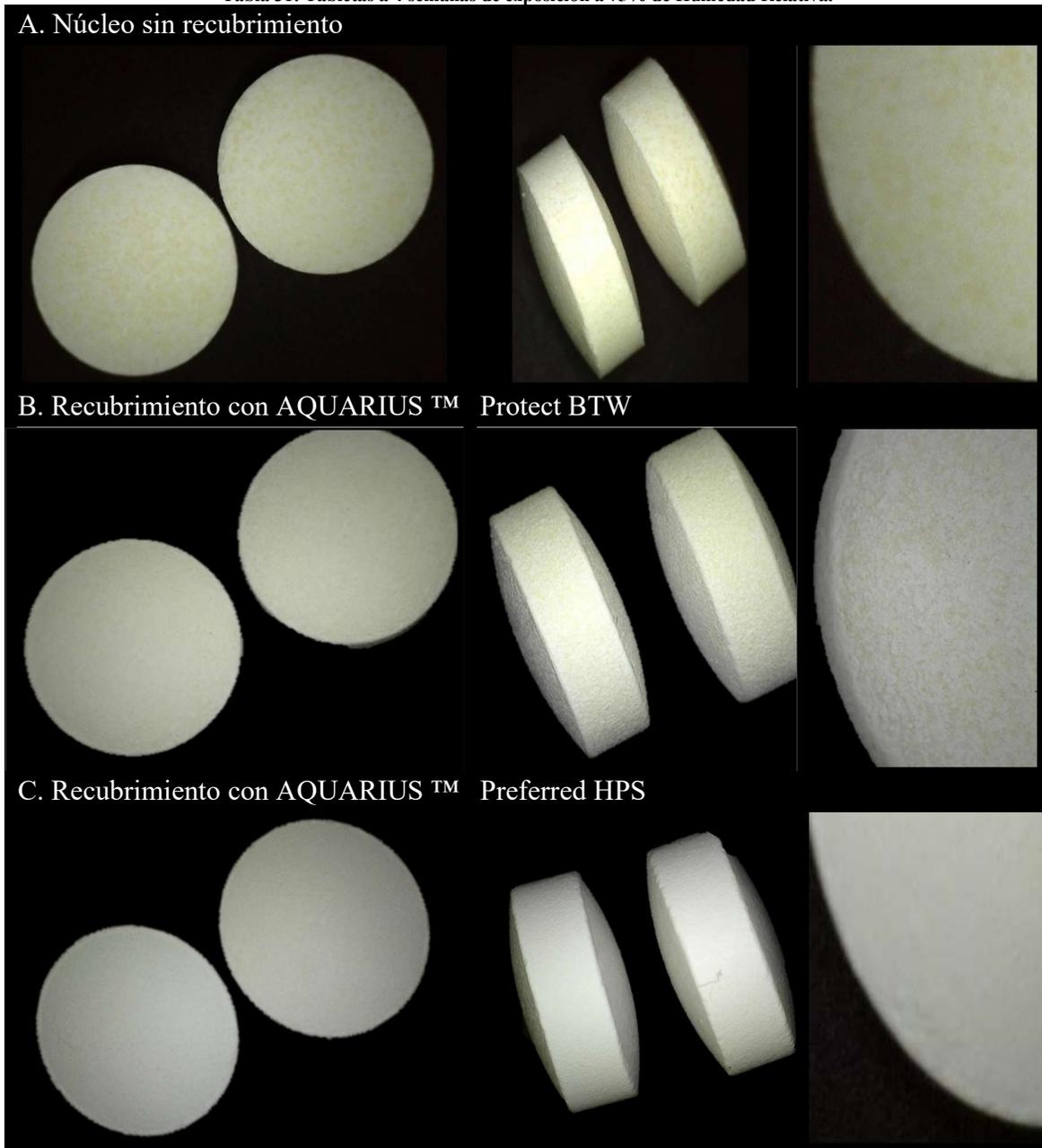
Tabla 30:Tabletas almacenadas en condiciones ambientales de humedad relativa.





En la tabla 31. Se presenta una muestra de tabletas expuestas en la cámara de humedad por 4 semanas comparándolas contra las tabletas sin exposición. Se puede observar de lado inferior izquierdo la tableta sin exposición y del lado superior derecho la tableta expuesta a la humedad.

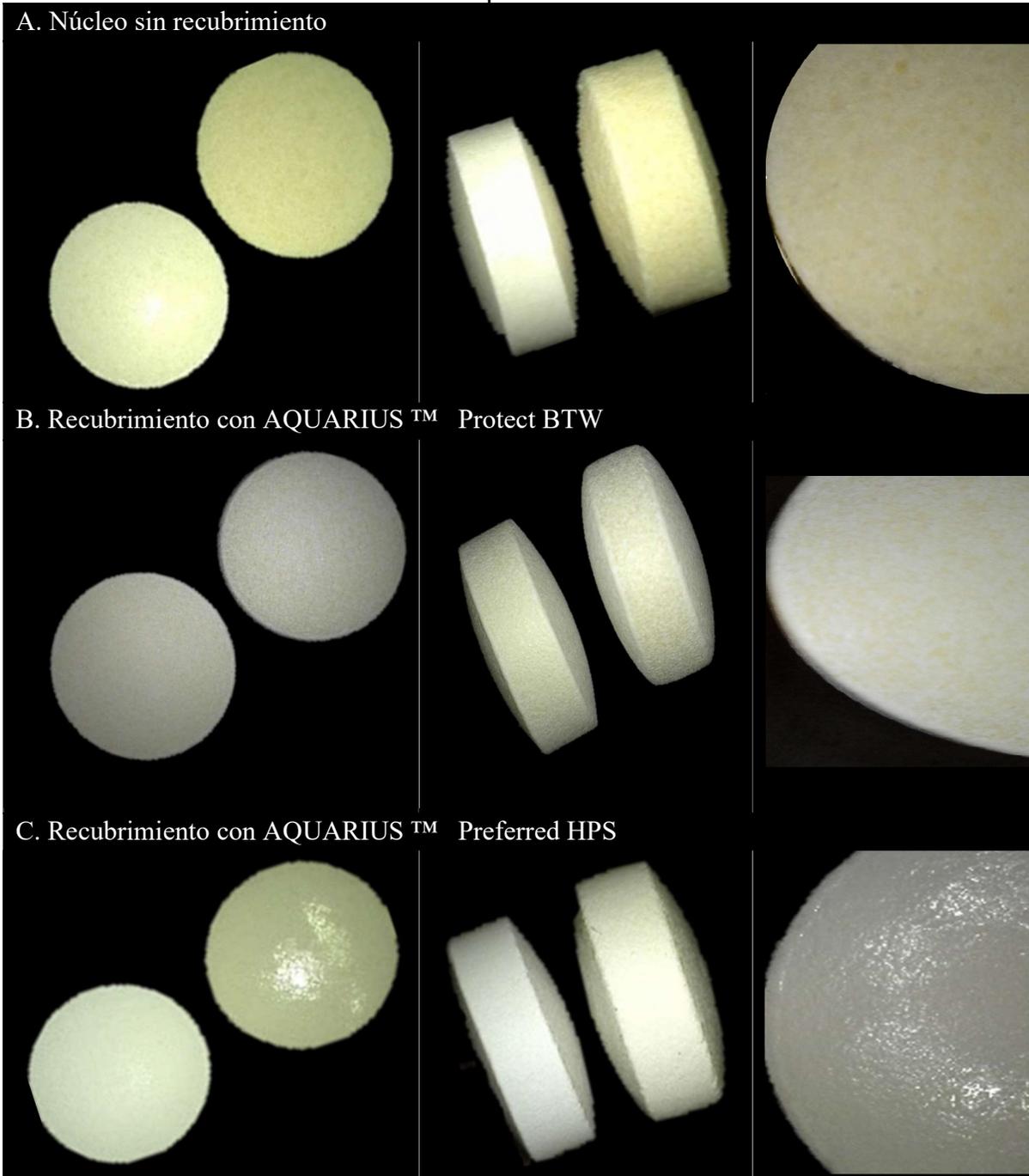
Tabla 31: Tablet as a 4 semanas de exposición a 75% de Humedad Relativa.





Finalmente, las tabletas restantes en la cámara de humedad fueron retiradas a las 12 semanas de exposición y comparadas con tabletas almacenadas en condiciones adecuadas. En la tabla 32 se muestra de lado inferior izquierdo la tableta sin exposición y del lado superior derecho la tableta expuesta a la humedad.

Tabla 32: 12 Semanas de Exposición a 75% de Humedad Relativa





ANÁLISIS

Incremento en altura de la tableta en el tiempo final de exposición

Núcleo sin recubrimiento> AQUARIUS™ Preferred HPS> AQUARIUS™ Protect BTW

Incremento en el diámetro de la tableta al final del tiempo de exposición

Núcleo sin recubrimiento> AQUARIUS™ Preferred HPS> AQUARIUS™ Protect BTW

intensificación de coloración amarillenta

Núcleo sin recubrimiento> AQUARIUS™ Preferred HPS> AQUARIUS™ Protect BTW

Posterior a su compresión el núcleo recubierto mostró manchas irregulares de color amarillo sobre toda la superficie de la tableta. El recubrimiento con Protect, no tenía un color uniforme en la superficie de la tableta, sin embargo, los comprimidos recubiertos con AQUARIUS™ Protect eran más homogéneo que el núcleo, aunque el color inicial no era del todo blanco sino ligeramente amarillento. El recubrimiento con AQUARIUS™ Preferred es el que logró la tonalidad más blanca, uniforme y brillante.

Para la semana 4 se podían distinguir las tabletas expuestas a la humedad por un ligero incremento en diámetro y en la profundidad, el cambio hacia una tonalidad más amarillenta fue evidente solo en el núcleo que no tenía recubrimiento.

Para la semana 12 de exposición el aumento de diámetro, profundidad y color eran evidentes a simple vista en todas las tabletas expuestas. Los cambios más evidentes fueron para el núcleo sin recubrimiento que fue el que más incremento en tamaño y tuvo la mayor variación en el color. La tableta de AQUARIUS™ Preferred mostró un incremento en tamaño y tonalidad y además presentó una superficie húmeda, los problemas con este recubrimiento indican que no es apropiado para la función de protección de barrera a la humedad.

Las tabletas recubiertas con AQUARIUS™ Protect incrementaron ligeramente el diámetro, pero el incremento en la profundidad del comprimido es más notorio. Los bordes son la zona más crítica para la formación de la película y siendo esta el acceso más inmediato a la penetración de la humedad, la variación de color a un tono ligeramente más intenso es casi imperceptible, considerando que desde su recubrimiento no fue una película totalmente blanca. Este recubrimiento mantuvo la superficie lisa y seca.

El recubrimiento AQUARIUS™ Protect funciona como protector de humedad ya que, si bien tuvo variaciones en sus características iniciales, las condiciones a las que se expuso no eran condiciones adecuadas de almacenamiento. Para mejorar la apariencia en el



recubrimiento inicial se sugiere incrementar la cantidad de sólidos y realizar un adecuado proceso de recubrimiento para lograr la cobertura uniforme de la superficie, sin olvidar la importancia de complementar la protección del medicamento con un empaque primario.

CONCLUSIONES

La humedad es un factor que afecta las formas farmacéuticas sólidas ya que es absorbida a través de la superficie, aumentando la velocidad de degradación del fármaco y afecta la estabilidad y la vida útil del producto.

La ranitidina como material higroscópico requiere de una formulación que le permita disminuir en lo posible su absorción de humedad, el recubrimiento es una buena elección para dar una protección adicional a forma farmacéutica, especialmente cuando se aplican recubrimientos funcionales de protección a la humedad.

La absorción de humedad incrementa proporcionalmente con el tiempo de exposición y el % de humedad relativa al que está expuesta la tableta.

El recubrimiento de tabletas al resguardar la superficie del comprimido con una película de polímero proporciona una barrera física contra el medio exterior, dándole al sustrato mayor protección de luz y humedad en comparación con uno no recubierto, sin embargo, son los recubrimientos específicos de protección los que, conforme a las necesidades, favorecen a la conservación de la forma farmacéutica y/o a la estabilidad de sus componentes. Para estos casos es importante complementar esta protección con un acondicionamiento y almacenamiento adecuado para los medicamentos.

REFERENCIA

1. Ashland. (2020). AQUARIUS™ film coating systems. Obtenido de Chemistry: Film Coating Systems: <https://www.ashland.com/industries/pharmaceutical/oral-solid-dose/AQUARIUS™-film-coating-systems>.
2. Ashland. (2020). AQUARIUS™ Protect film coating systems. Obtenido de Chemistry: Film Coating Systems: <https://www.ashland.com/industries/pharmaceutical/oral-solid-dose/AQUARIUS™-protect-film-coating-systems>.
3. Chieng N. (2009). Physical characterization and stability of amorphous indomethacin and ranitidine hydrochloride binary systems prepared by mechanical activation. . J Para Biopharm, 18644443.
4. Islam, A., Kabir, H., & Kabir, S. (2008). Estudio de la absorción de humedad por el clorhidrato de ranitidina: efecto del% HR, excipientes, formas de dosificación y materiales de embalaje. Dhaka University Revista de Ciencias Farmacéuticas.
5. National Center for Biotechnology Information . (2020). PubChem. Obtenido de Ranitidine: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ranitidine#section=Information-Sources>
6. Pereira Marques, J. A., & Marcal de Queiroz, D. (1991). Principios de secado de granos psicometría higroscopia. Santiago de Chile: Oficina Regional De La FAO Para América Latina Y El Caribe. Obtenido de <http://www.fao.org/3/X5057S/x5057S00.htm#Contents>