

31
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"CUAUTITLAN"

FALLA EN EL ORIGEN

REVISION BIBLIOGRAFICA DE RECUBRIMIENTO DE PELICULA EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

TESIS PROFESIONAL,
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
EVA MARIA MOLINA TRINIDAD

DIRECTOR DE TESIS:
D.E.S.S RODOLFO CRUZ RODRIGUEZ





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

INDICE	PAG.
Introducción.....	9
Capítulo 1.- Evolución del proceso de Recubrimiento.....	11
Capítulo 2.- Tipos de Recubrimiento.	
2.1. Razones del recubrimiento.....	18
2.2. Recubrimiento con azúcar.....	19
2.3. Recubrimiento por compresión.....	27
2.4. Recubrimiento electrostático.....	31
2.5. Recubrimiento de película.....	32
Capítulo 3.- Recubrimiento de Película.	
3.1. Definición.....	35
3.2. Clasificación.....	35
3.3. Principales ventajas y desventajas.....	39
Capítulo 4.- Aspectos teóricos de la formación de película....	42
Capítulo 5.- Características del comprimido para el procedi- miento de cobertura.....	65

Capítulo 6.- Ingredientes de la formulación y fórmulas básicas para el recubrimiento.

6.1. Polímero recubridor.....	73
6.2. Plastificante.....	92
6.3. Opacantes y colorantes.....	94
6.4. Solventes.....	97
6.5. Otros ingredientes.....	101
6.6. Fórmulas básicas.....	103
6.6.1. Fórmulas a base de resinas acrílicas.....	103
6.6.2. Formulaciones a base de derivados celulósicos.....	106

Capítulo 7.- Técnicas de Recubrimiento.

7.1. Bombo convencional.....	111
7.2. Bombos horizontales.....	117
7.3. Lecho fluido.....	121
7.4. Sistema automatizado.....	126

Capítulo 8.- Parámetros involucrados durante el recubrimiento.

8.1. Sistema de secado.....	131
8.1.1. Calidad de aire.....	131
8.1.2. Control de la calidad del aire.....	132
8.1.3. Análisis de la cinética de secado.....	133
8.2. Sistema de mezclado.....	149
8.3. Sistema de atomización.....	149

INDICE**PAG.**

Capítulo 9.- Evaluación de la calidad del recubrimiento y los principales defectos que se presentan.....	162
9.1. Evaluación de la calidad de recubrimiento.....	163
9.2. Principales defectos en el recubrimiento.....	164
9.3. Cinética de las reacciones en una película poli- límica.....	185
9.4. Consideraciones que se toman en cuenta para --- realizar un buen recubrimiento de película.....	195
Conclusiones.....	197
Bibliografía.....	201

LISTA DE TABLAS.

- TABLA 1. Ejemplos de formulaciones de engrosado para el recubrimiento de azúcar.
- TABLA 2. Agentes filmógenos : derivados proteicos.
- TABLA 3. Agentes filmógenos : derivados de la celulosa.
- TABLA 4. Productos comerciales derivados de la celulosa.
- TABLA 5. Diferentes grados de polioxi-etilenglicol.
- TABLA 6. Agentes filmógenos : derivados vinílicos.
- TABLA 7. Agentes filmógenos : derivados acrílicos.
- TABLA 8. Agentes filmógenos : derivados maleicos.
- TABLA 9. Agentes filmógenos : diversos.
- TABLA 10. Clasificación de los principales solventes utilizados durante el recubrimiento de película.
- TABLA 11. Solventes.
- TABLA 12. Toxicidad de algunos solventes orgánicos.
- TABLA 13. Medidas de rugosidad de HPMC de acuerdo a las medidas del diámetro de las tabletas a diferentes presiones de atomización.
- TABLA 14. Coeficientes de interacción de cloruro de polivinilo con algunos plastificantes.

LISTA DE FIGURAS.

- FIG. 1. Esquema de la secuencia de recubrimiento en matriz de una rotativa recubridora en seco.
- FIG. 2. Formatos de comprimidos recubiertos por compresión.
- FIG. 3. Representación esquemática del proceso de recubrimiento de película.
- FIG. 4. Representación esquemática de la coalescencia de una solución polimérica.
- FIG. 5. Cadenas en orden lateral con enlaces puentes de hidrógeno.
- FIG. 6. Estructura lateral ordenada (cristalina), desordenada (amorfa) en la cadena de un polímero de estructura lineal en una película polimérica.
- FIG. 7. Métodos para preparación de latex.
- FIG. 8. Proceso de formación de película con latex.
- FIG. 9. Acción de las fuerzas de Laplace durante la fusión de dos partículas según Dillón.
- FIG. 10. Deformación de las moléculas en el caso de un flujo viscoso, según Frenkel.
- FIG. 11. Acción de las fuerzas capilares según Brown.
- FIG. 12. Formatos curvos comunes, recubiertos.
- FIG. 13. Influencia de las distintas alturas del borde en el revestido.

LISTA DE FIGURAS.

- FIG.14. Comparación de un punzón de radio normal y de doble radio de curvatura.
- FIG.15. Comprimido recubierto forjado en punzones de doble radio.
- FIG.16. Estructura química de la celulosa y del acetato ftalato de celulosa.
- FIG.17. Polímeros recubridores : derivados metacrílicos.
- FIG.18. Estructura química del Acetato Ftalato de Celulosa.
- FIG.19. Diagrama de un sistema de recubrimiento en bombo.
- FIG.20. Recubrimiento de película en un bombo convencional.
- FIG.21. Diagrama esquemático de un bombo de recubrimiento Pellegrini.
- FIG.22. Diagrama esquemático de un tubo de inmersión para el aparato de recubrimiento de película.
- FIG.23. Recubrimiento de película con bombos horizontales acoplados a un sistema de atomización.
- FIG.24. Diagrama esquemático de un bombo Acela - Cota.
- FIG.25. Diagrama esquemático del recubridor H1.
- FIG.26. Diagrama esquemático de un recubridor seco.
- FIG.27. Columna para recubrimiento por lecho fluidizado.
- FIG.28. Diagrama esquemático del recubrimiento de lecho fluidizado Wurster.
- FIG.29. Diagrama esquemático del recubridor Flo.
- FIG.30. Proceso de recubrimiento con un sistema inferior de atomización en una columna Wurster.

LISTA DE FIGURAS.

- FIG.31. Proceso de recubrimiento con rocío en la cisa de un granulador de lecho fluidizado convencional.
- FIG.32. Proceso de recubrimiento con rocío tangencial en un granulador de rotor.
- FIG.33. Unidad de programación para recubrimiento utilizando un sistema automático.
- FIG.34. Curva típica de secado.
- FIG.35. Sistema de secado sobre la corriente de atomización.
- FIG.36. Sistema de secado a contracorriente de la atomización.
- FIG.37. Representación de la línea del proceso de recubrimiento de película.
- FIG.38. Control del volumen para el análisis de recubrimiento de película acuosa para tabletas.
- FIG.39. Sistema de atomización en plano.
- FIG.40. Sistema de atomización en cono.
- FIG.41. Representación de una curva típica de una película polimérica.
- FIG.42. Difusión del plastificante en una dispersión acuosa e hinchamiento de las partículas.

INTRODUCCION.

Actualmente se reconoce la importancia relacionada a la investigación de la teoría y los avances que involucran la formación y modificación de películas poliméricas sintéticas indicadas para el uso farmacéutico y su desarrollo. Debido a que las películas poliméricas ofrecen buenos resultados con respecto a su aplicación en procesos farmacéuticos, que implica su desarrollo y la forma de dosificación designada.

Además en el recubrimiento de tabletas y otras formas de dosificación sólidas no se presenta una técnica de recubrimiento que pueda igualar el recubrimiento de película, ya sea por su capacidad de producción ó economía.

Es conocido que los recubrimientos con película polimérica están proporcionando buenos resultados, debido a que pueden incrementar su empleo para recubrir partículas de un fármaco ó bien formas farmacéuticas sólidas, tales como tabletas, comprimidos, placebos, etcótera, también se aplica a productos con liberación retardada ó liberación sostenida controlada.

Se sabe que aproximadamente 1 000 patentes farmacéuticas pertenecen a materiales poliméricos utilizados como adyuvantes, en los cuales se incluye los recubrimientos poliméricos.

De este modo se considera útil la aplicación de recubrimiento de película para todos los tipos de formas sólidas de dosificación oral; aunque también las películas poliméricas son empleadas para recubrimientos de supositorios, encapsulación de líquidos y de rocío en aerosol.

Existen 3 tipos de recubrimiento que son el recubrimiento de azúcar, recubrimiento de película con la utilización de solventes y el recubrimiento por película acuosa. Este último ha desplazado al recubrimiento por película orgánico, debido a su utilidad, confiabilidad que implica una baja o nula toxicidad, y al bajo costo.

Este trabajo incluye la recopilación teórica relacionada a los avances del recubrimiento de película, especialmente en lo relacionado al recubrimiento de película acuosa.

CAPITULO 1.

CAPITULO 1.

EVOLUCION DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO.

CAPITULO 1.

EVOLUCION DEL PROCESO DE RECUBRIMIENTO.

El recubrimiento de tabletas es uno de los procesos más antiguos; está ampliamente desarrollado y se cuenta con información acerca del material y métodos utilizados.

Como proceso se ha reconocido más como un arte que como ciencia.

Los recubrimientos de tipo farmacéutico fueron utilizados por vez primera por los egipcios, quienes utilizaban el oro para recubrir tabletas, y darle así cierta elegancia a la forma farmacéutica recubierta. (1)

Históricamente la literatura cita a Rhazes (850 - 932) A.D., como uno de los primeros investigadores que estudio el recubrimiento de tabletas utilizando el mucílago de psillium, semilla preparada como medio para recubrir tabletas, para posteriormente secarlas en un horno. Tiempo después Avicenna reporta utilizar oro y plata para recubrir tabletas. Desde entonces se tienen muchas referencias de los diferentes materiales utilizados en el proceso de recubrimiento de tabletas, por ejemplo White menciona el uso del talco finamente dividido; este método se conocía como recubrimiento perlado. En 1938 Kremers y Urdiang descubrieron la introducción del recubrimiento de gelatina en tabletas. (2)

El recubrimiento de azúcar aplicado a microesferas y píldoras se inicia en Estados Unidos de Norteamérica y en Francia en 1842. Warner farmacéutico de Filadelfia, creó la primera manufactura primitiva en 1856. (2) (6)

Los métodos para el recubrimiento en tabletas son útiles principalmente para su uso en la Industria Farmacéutica, donde las técnicas empleadas involucran ampliamente las diversas fases que sigue el recubrimiento. Actualmente para el proceso de recubrimiento se utilizan pailas fabricadas con acero, la paila en donde se lleva a cabo el recubrimiento debe de estar integrado a un mecanismo de control de rociamiento. (3) (4) (5)

En un principio en los años 40s hasta 1950, se estudiaron los parámetros y las condiciones de recubrimiento utilizando un bombo convencional. En el transcurso de 20 a 30 años, se manifestaron avances en la Tecnología de Recubrimiento, particularmente en lo que hace al estudio de los bombos y de los equipos de mantenimiento utilizados en el proceso de recubrimiento. (7) (8) (9)

Se empieza a utilizar una nueva tecnología, que consiste en el recubrimiento de película. Considerando las deficiencias del proceso del recubrimiento en azúcar, al utilizar la técnica de recubrimiento de película se produce una disminución en los pasos, ya que se utilizan sistemas de recubrimiento que involucran solventes de tipo orgánico; este sistema presenta ciertas ventajas tales como aumento en

la capacidad de secado, disminución en el tiempo de procesamiento, y disminución de los materiales utilizados. La desventaja de esta técnica, está relacionada con el sistema de solventes, los cuales son considerados como materiales inflamables y tóxicos. (9) (13)

Los esfuerzos para perfeccionar el equipo de recubrimiento, se inician con el desarrollo de la técnica Munster, y continúan con la evolución del bombeo en donde la eficiencia del secado tiende a maximizarse.

Así el recubrimiento de película se considera como una técnica que utiliza un proceso de secado más eficiente, relacionado ampliamente con la formulación de recubrimiento cuando se utilizan como vehículos solventes orgánicos.

En virtud de las desventajas encontradas al utilizar el recubrimiento de película de tipo orgánico, se optó por el empleo de una técnica de tipo acuoso, la cual a pesar de presentar ciertas desventajas como es el tiempo de secado (más prolongado), se ve compensado por el bajo costo que implica utilizar agua como solvente. (10) (11) (12) (14)

Los adelantos más recientes se refieren a la automatización de las operaciones manifestadas durante el procedimiento de recubrimiento de película y a la experiencia para recubrir individualmente partículas sólidas (polvos) o granulados, así como para lograr preparaciones de biodisponibilidad programada. (3)

CAPITULO 2.

CAPITULO 2.

TIPOS DE RECUBRIMIENTO.

CAPITULO 2.

TIPOS DE RECUBRIMIENTO.

2.1. Razones de recubrimiento.

La eficiencia del recubrimiento de tabletas ó de formas farmacéuticas similares involucra la aplicación correcta de una película homogénea, lisa y continua en el menor tiempo posible y con el menor gasto de energía. (5) (13)

El recubrimiento de tabletas es aquel que se aplica a formas de dosificación que permiten incrementar la funcionalidad de éstas, pero para ello es necesario que en la aplicación del recubrimiento a formas farmacéuticas sólidas se tomen en consideración los siguientes aspectos : (26) (27) (32) (33)

- 1.- Protección del fármaco, evitando el contacto con el aire, humedad, dióxido de carbono y luz, para mejorar la estabilidad.
- 2.- Enmascaramiento del color y sabor desagradables.
- 3.- De fácil administración, es decir, mejorando las condiciones para que el producto pueda ser ingerido por el paciente.
- 4.- Mejorar la identificación del producto, tanto en la planta de manufactura como para el intermediario y el paciente.
- 5.- Facilitar el manejo del producto evitando la contaminación.
- 6.- Mejorar el aspecto del comprimido. (41) (45) (62) (79)
- 7.- Reducir la interacción entre componentes incompatibles, lo que se logra utilizando diferentes formas de recubrimiento de uno ó más

de los ingredientes activos.

- 8.- Aumentar la resistencia mecánica en el producto, de tal manera que los materiales de recubrimiento sean más resistentes durante su manejo (abrasión, trituración, etc.).
- 9.- Modificar la liberación del fármaco, es decir, mantener una biodisponibilidad programada, como en el caso de recubrimiento entérico y en los productos de liberación sostenida controlada. (80)

Otras razones para aplicar el recubrimiento incluyen el control de factores tales como la compatibilidad química, y las consideraciones de operación y manejo.

Debido a la importancia que implica utilizar el recubrimiento como una técnica y por las razones anteriormente mencionadas, se destacan por su uso farmacéutico el recubrimiento con azúcar, el recubrimiento por compresión, el recubrimiento electrostático y el recubrimiento de película.

2.2. Recubrimiento con azúcar.

El recubrimiento con azúcar es un proceso en el cual se utiliza como materia prima el azúcar y como vehículo el agua. El azúcar facilita el pulido y produce recubrimientos de alta calidad, además facilita el secado durante el proceso.

Varias formas farmacéuticas sólidas involucran el proceso de

recubrimiento con azúcar, pero debido a las dificultades inherentes al proceso por el que atraviesan, este método de aplicación debe de ser hábilmente utilizado. (2) (41) (62)

El recubrimiento con azúcar es un proceso de multicapas, que necesariamente repercute en la elegancia del producto final.

El tiempo de procesamiento ha sido gradualmente mejorado en las últimas dos décadas con la adopción de técnicas modernas y con la introducción de la automatización. (139) (141) (142) (171)

El proceso de recubrimiento con azúcar puede subdividirse en diversas etapas, a saber :

- 1.- Sellado
- 2.- Engrosado
- 3.- Lisado
- 4.- Coloreado
- 5.- Pulido
- 6.- Impresión ó tipografía.

1.-Sellado.

Durante el sellado se aplica una capa directamente sobre la superficie de la tableta para el aislamiento de ésta (y de los componentes activos contenidos en ella), con respecto a las soluciones acuosas utilizadas en etapas subsiguientes del recubrimiento. Una función secundaria del sellado es fortalecer la superficie del

comprimido.

La solución de recubrimiento para el sellado es una mezcla compuesta de alcohol y de un 10 a un 30 % de sólidos (como shellac (goma lacal), zeína, acetato ftalato de celulosa (AFC) o polivinilacetatoftalato). Debido a los problemas de biodisponibilidad que se presentan al utilizar el shellac, actualmente se prefiere utilizar otro tipo de resinas incluidas en la misma formulación shellac, por ejemplo la adición de polivinilpirrolidona (PVP). (2)

Las cantidades de material aplicadas para una superficie sellada dependen del tamaño del comprimido y del movimiento de estos en el bombo. Por lo tanto, uno de los factores a considerar en este procedimiento es la porosidad de los comprimidos, ya que los que son altamente porosos tienden a remojarse a la primera aplicación de la solución; de esta manera se evita la extensión uniforme en todo el comprimido. Considerando que la aplicación de las soluciones es rápida, es necesario que se recubra toda la superficie que va a ser sellada. (144)

Durante el secado del sellado se utilizan polvos que son espolvoreados para evitar el pegado de las tabletas entre sí y con el bombo. El material más comúnmente utilizado para el espolvoreamiento es el talco. Un exceso de talco puede causar problemas, por ejemplo, puede alterar las propiedades de rotación del núcleo en el bombo o bien, puede provocar un sobrecubrimiento, dando como resultado un producto de mala calidad.

2.- Engrosado.

Este tipo de recubrimiento es eficiente en un 50 al 100 % con respecto a su aplicación. (2)

El engrosado puede ser aplicado con una pistola de atomización que contenga la solución de recubrimiento y esta debe de distribuirse primero en la superficie del comprimido y después en el resto de éste. Deben utilizarse polvos (talco), espolvoreándose continuamente para evitar que los comprimidos se peguen.

La aplicación de la solución con la pistola es continuo a lo largo del procedimiento de espolvoreamiento y secado, hasta completar el recubrimiento en los comprimidos deseados. (174)

El engrosado es un procedimiento de colocación entre dos capas, ó sea, intercalamiento de capas aplicadas con la pistola y el esparcimiento de polvo.

Aunque la operación es efectiva, tiene cierto grado de dificultad, sobre todo al realizar el recubrimiento de los bordes, por lo cual se requiere de mucha habilidad al aplicar la solución, ya que si la cantidad de polvo utilizado no iguala la capacidad de salida de la solución recubridora que contiene la pistola, el recubrimiento puede ser muy débil debido a que el polvo queda acumulado en el fondo del boabo. Este es un factor que contribuye a la formación de la rugosidad.

El engrosado se puede llevar a cabo utilizando un sistema de atomización, siempre y cuando en la formulación de la solución recubridora se haya involucrado el polvo que va a ser espolvoreado en el bombo durante el procedimiento, ó bien la suspensión se puede adicionar con una pistola perfeccionada para llevar a cabo el recubrimiento. (192)

TABLA 1. Ejemplos de formulaciones de engrosado para el recubrimiento de azúcar (6)

	A % P/P	B % P/P
Gelatina	3.3	6.0
Goma acacia	8.7	8.0
Sucrosa	55.3	45.0
Agua c.b.p.	100.0	100.0

Formulación para engrosamiento con polvos.

	A % P/P	B % P/P
Carbonato de calcio	40.0	-
Dióxido de titanio	5.0	1.0
Talco (libre de asbesto)	25.0	61.0
Sucrosa (polvo)	28.0	38.0
Goma acacia (polvo)	2.0	-

Formulación de una suspensión típica de engrosamiento.

	% P/P
Agua destilada	25.0
Sucrosa	40.0
Carbonato de calcio	20.0
Talco (libre de asbesto)	12.0
Goma acacia (polvo)	2.0
Dióxido de titanio	1.0

3.- Lisado

Dependiendo de la forma de aplicación del engrosado, en el lisado usualmente se recurre a la aplicación de un jarabe simple; esto permite lograr recubrimientos satisfactorios, dado que se utilizan aproximadamente de un 60 a un 70 % de azúcar sólida.

El jarabe utilizado para el lisado debe de contener un bajo porcentaje de dióxido de titanio (1 al 5 %), ya que se utiliza como opacante; éste ayuda a mantener el color de recubrimiento en seco, y permite formar una capa con un color de recubrimiento más reflectivo, ayudando así al pulido, la limpieza y el color.

4.- Recubrimiento de color.

El recubrimiento de color es uno de los pasos más importantes en el proceso de recubrimiento con azúcar. (162) (168)

De acuerdo a la forma como se va aplicando la solución jarabe simple (60 - 70 % de azúcar) con el colorante requerido, los tipos de material que dan color se dividen en dos categorías :

- 1.- Colorantes secos (hidrosolubles)
- 2.- Pigmentos

La diferencia entre éstos es sólo en cuanto a la solubilidad que se alcanza en la solución de recubrimiento.

La técnica de aplicación utilizada para el recubrimiento de color en comprimidos, depende del tipo de colorante utilizado. Cuando se utiliza con habilidad el colorante hidrosoluble, se logra obtener un elegante recubrimiento y este es muy útil para complementar la limpieza, el pulido y el color.

El colorante hidrosoluble tiene características de migración, y esto influye en la distribución del color, ya que se puede presentar cierta desuniformidad del color en los comprimidos.

La solución para el recubrimiento de color debe de contener bajas concentraciones de colorantes. Al realizar la aplicación es necesario mantener un orden y una intensidad de aplicación apropiados para obtener un color uniforme, para lograr lo anterior se recomienda repetir 60 veces la operación con la solución colorante. Asimismo se indica un tiempo de procesamiento prolongado, realizando 50 aplicaciones por lo menos y teniendo una duración entre 15 y 30 minutos, cada una. Por lo anterior el procedimiento de coloración puede durar hasta 25 horas. (2)

El recubrimiento de color utilizando pigmentos lo aplicó Tucker y sus colaboradores (2); este tipo de recubrimiento proporciona ciertas ventajas. La primera consiste en que el pigmento es insoluble en agua y no presenta problemas de migración de los remanentes de los colorantes en el sitio en donde son depositados. Si el pigmento es

opaco. Si el sistema está formulado con un opacante como el dióxido de titanio, el color aplicado se puede desarrollar rápidamente, es decir las aplicaciones se secan rápidamente y disminuyen el tiempo de procesamiento.

Los pigmentos farmacéuticos aceptables pueden ser clasificados como pigmentos inorgánicos (dióxido de titanio y óxido de hierro), o como lacas certificadas. Estas últimas se producen como colorantes solubles en agua y son modificadas mediante un proceso de laqueado, donde las moléculas del colorante son fijadas a un sustrato insoluble apropiado como es el hidróxido de aluminio. (126)

Las lacas certificadas son utilizadas particularmente en conjunto con un opacante como es el dióxido de titanio, que proporciona una excelente coloración en el recubrimiento de azúcar. (149)

5.- Pulido.

El brillo sobre los comprimidos recubiertos se realiza después del coloreado y se lleva a cabo mediante un proceso de pulido donde son mezcladas diferentes ceras (cera de abeja, cera de carnauba, cera de candelilla, etc.). estas se aplican finamente divididas en mezclas de polvos o en solución o bien en las mismas pailas con líneas de lienzos.

6. - Impresión.

Para identificar el comprimido recubierto, además de la forma, tamaño y color, es opcional imprimir un indicativo después del pulido, para ello se utilizan marcadores que realizan el entintado.

2.3. Recubrimiento por compresión.

Es un tipo de recubrimiento que presenta la ventaja de eliminar el empleo de solventes.(7)

En este tipo de recubrimiento se trabaja siempre en seco utilizando la tecnología de fabricación de los comprimidos, particularmente la relacionada a los procesos de compresión.(8)

Se utiliza una máquina troqueladora para comprimir la cubierta sobre la superficie del comprimido.

Esta forma de recubrimiento es sólo para fármacos que no toleran agua ni solventes. Algunas veces se pueden adicionar en un comprimido, materiales o fármacos con incompatibilidades físicas o químicas, adicionándolos uno en el núcleo central y otro en la capa de revestimiento.

Se conocen dos clases de máquinas, una consiste en dos rotativas acopiadas, la primera de las cuales prensa el núcleo y lo transfiere a la segunda, a su vez que lo cubre inmediatamente. Otra clase de

rotativa es aquella en la cual los comprimidos núcleo se elaboran con anterioridad en una máquina rotativa ó excéntrica. El bombo recubridor está constituido de tres tolvas, una para cargar los comprimidos núcleo y dos que controlan el granulado de recubrimiento, las cuales están constituidas de un solo cabezal de compresión. (FIG. 1)

Existen dos métodos principales patentados por la "Kilian Prescoter" y por la "Manesty Drycota". (7)

La "Prescoter" es una técnica que comprende un mecanismo de compresión especial, que va de acuerdo al sistema de alimentación y de vibración de la tolva, en este método los núcleos son relativamente resistentes a la abrasión y pueden soportar las manipulaciones intermedias; sin embargo puede producir un efecto de adherencia en el núcleo recubierto, disminuyendo así la elasticidad y provocando así el rompimiento del núcleo. La técnica de la "Dry cota" consiste en la unión de máquinas con doble vuelta que mantienen un dispositivo automático, que permite efectuar la preparación para el recubrimiento en la superficie de los núcleos a recubrir, la cual se realiza mediante una operación continua que mantiene una resistencia al núcleo, de tal manera que controla su porosidad para permitir una mejor elección de la fuerza de compresión, la cual debe de ser adecuada para la primera vuelta, ya que con esto se facilita una buena adherencia del núcleo recubierto. (FIG. 2)

Las dos máquinas tienen un dispositivo incorporado para detectar la compresión de recubrimiento, de esta manera se diferencian los

defectos de compresión , por ello es necesario regular el tipo de compresión para eliminar los posibles defectos.

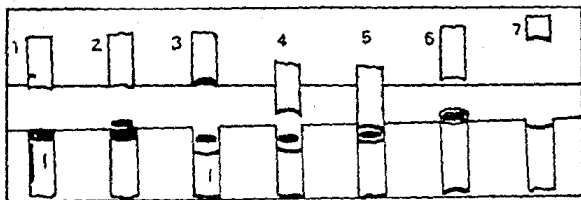


FIG. 1. Esquema de la secuencia de recubrimiento en matriz de una rotativa recubridora en seco. Se muestra la secuencia del recubrimiento de una tableta por compresión. (3)

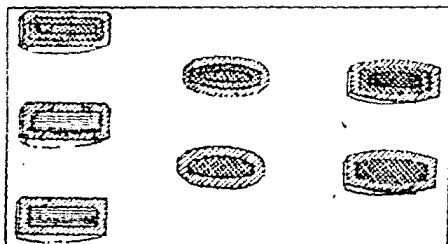


FIG. 2. Formatos de comprimidos recubiertos por compresión. (3)

Básicamente el recubrimiento por compresión se lleva a cabo por

dos métodos, mediante la utilización de resinas acrílicas :

- 1.- Granulación.
- 2.- Por compresión directa.

En el primer caso, se requiere de un equipo especial y una buena técnica de procesamiento. Cuando se utiliza la granulación, ésta se implementa con todos los tipos de laca disuelta en solventes orgánicos, pero si se utilizan dispersiones acuosas compatibles se debe mantener un medio ambiente adecuado con condiciones de trabajo específicas. Las resinas acrílicas en forma sólida pueden ser adicionadas antes ó después de la granulación.

Por lo que hace a la compresión directa, esta se debe de efectuar utilizando un método de rocío, ó bien, utilizando polvo molido y aplicando un método simple. Los polvos de polímeros utilizados producen efectos retardados debido al efecto de compresión directa en las tabletas. En la compresión directa, las partículas del acrilato coalescen en todos los casos. Se considera que entre el 5 y el 30 % de sustancia de laca seca debe ser incorporada en la masa de la tableta, dependiendo de la solubilidad del fármaco y de los perfiles de liberación deseados. (6)

Los factores que influyen en éste tipo de recubrimiento son la porosidad que repercute en el rompimiento de tabletas ó comprimidos, la solubilidad y el tamaño de las partículas del fármaco y de los excipientes. Las propiedades de liberación pueden ser ajustadas, dependiendo de las características del fármaco, si su comportamiento es dependiente ó independiente del pH.

2.4. Recubrimiento electrostático.

Este tipo de recubrimiento se fundamenta en los principios que sigue la pintura en seco o por electrodeposición. (4)

Este procedimiento es utilizado en la Industria de la pintura, en la cual es esencial la utilización de solventes orgánicos para efectuar el recubrimiento de película. Las técnicas por polvo electrostáticas que se aplican en la Industria de la Pintura se pueden adaptar a las técnicas de recubrimiento farmacéutico, eliminando la utilización de solventes como vehículos de disolución y su utilización como soporte.

De esta manera los problemas de incompatibilidad - medicamento - solvente son eliminados, además de evitar la presencia de solventes residuales para un mejor control de la contaminación.

Pickard (7) menciona un tipo de recubrimiento electrostático en el cual la solución de recubrimiento se atomiza por medio de una pistola que se adapta en una posición transversal a la zona de pulverización por medio de un transporte móvil. En esta técnica el solvente se elimina por intercambio (iónico o electrostático).

El procedimiento de electrodeposición consiste de un revestimiento electrostático de material de recubrimiento - en donde el sustrato se encuentra inmerso en una dispersión acuosa - ensamblado de acuerdo a

la técnica farmacéutica.

2.5. Recubrimiento de película.

Actualmente se ha desarrollado la utilización de resinas sintéticas para la formación de películas de recubrimiento, las cuales sustituyen y anulan gran parte de los inconvenientes que presenta el recubrimiento de azúcar.

El recubrimiento por película representa una mejor opción de recubrimiento.

Se considera un método rápido, en el cual se seleccionan polímeros que se disuelven en solventes orgánicos adecuados ó bien en medios acuosos que puedan proporcionar la formación de una fina película, que al ser adicionada a la superficie de los comprimidos los cubran en su totalidad y de esta manera permitan que éstos sean deslizables, para evitar que se peguen. (4)

CAPITULO 3.

CAPITULO 3.

RECUBRIMIENTO DE PELICULA.

CAPITULO 3.

RECUBRIMIENTO DE PELICULA.

3.1. Definición.

El recubrimiento de película consiste en depositar sobre la superficie de un sustrato (comprimido, capsula, microesfera, etc.) una película (membrana) fisiológica y químicamente inerte, de aspecto homogéneo, de unos mm de espesor, de buena resistencia mecánica, más o menos adherente a un soporte y cuya permeabilidad es un compromiso que asegura la protección del medicamento y una buena biodisponibilidad en el organismo. (9)

3.2. Clasificación.

El recubrimiento de película se clasifica de acuerdo a las técnicas de recubrimiento utilizadas, específicamente en dos: (8)

- 1.- Recubrimiento de película con solventes orgánicos.
- 2.- Recubrimiento de película acuoso.

1.- Recubrimiento de película orgánica.

Es una técnica de recubrimiento en la cual se utilizan diversos polímeros utilizados como filmógenos; utilizando como vehículo del sistema solventes orgánicos. (52)

El sistema de recubrimiento requiere de sistemas recubridores costosos, sin embargo su eficiencia es aceptable en la Industria Farmacéutica; aunque presenta riesgos de toxicidad debido a la utilización de solventes orgánicos. (69)

2.- Recubrimiento de película acuoso.

Debido al alto costo y al riesgo que implica utilizar solventes orgánicos en procesos de recubrimiento de película se ha optado en utilizar recubrimientos de película en base acuosa como un nuevo sistema de recubrimiento. La utilización del agua puede desplazar a los solventes orgánicos que son más volátiles que el agua. (20) (21)

Este sistema no requiere de agentes recubridores caros y su eficiencia puede ser aceptable en la Industria Farmacéutica. (39)

Debido a esto se han desarrollado nuevas dispersiones poliméricas acuosas. (34) (48) (57) (58) (59)

El desarrollo de las formulaciones acuosas está fundamentado en un mecanismo de liberación basado en la difusión a través de la membrana del polímero. (7) (12)

Cuando los sistemas de recubrimiento polimérico, compuestos de latex o pseudolatex son utilizados para recubrir pellets ó tabletas,

la deposición de la película sobre el sustrato debe de ser seguida por un estado de reposo en el cual las partículas poliméricas menores a un submicron coalescen para formar una película continua. (10)(11) (FIG. 3).

Los sistemas de recubrimiento polimérico compuesto de latex o pseudolatex (acuosos) requieren una temperatura de secado alto o bien un gran flujo de aire para liberar el agua rápidamente y depositar la película sobre el sustrato. Las dispersiones poliméricas tales como Eudragit E-30-D y Aquacoat (12)(13) tienen altos contenidos de sólidos (25 al 30 %) y bajas viscosidades, las cuales facilitan la aplicación de películas de recubrimiento poliméricas utilizadas para efectos de liberación controlada, en contraste con este tipo de dispersión las formulaciones que utilizan solventes orgánicos aplican menos del 15 % del contenido de sólidos debido a sus altas viscosidades. El alto contenido de sólidos en las dispersiones significa menor cantidad de agua para ser evaporada. El agua en éstos sistemas es solamente un medio de suspensión, no un solvente y por tanto puede ser retirado con menor energía. (15)(27)(56)(57)(181)

Una desventaja de utilizar Aquacoat como polímero recubridor de película es que puede formar bordes. (108)

El sistema adecuado para que la película coalesca depende del tipo y cantidad de plastificante utilizado. La función del plastificante es suavizar partículas del polímero adyacentes para que las fuerzas capilares creadas durante la evaporación del agua sean

suficientes para formar una película homogénea. El tiempo de reposo para este tipo de película depende de la temperatura y de la cantidad del plastificante. Generalmente se trabaja a bajas temperaturas para permitir que el polímero coalesca completamente y forme una película continua. (2) (34) (35) (38) (FIG. 3)

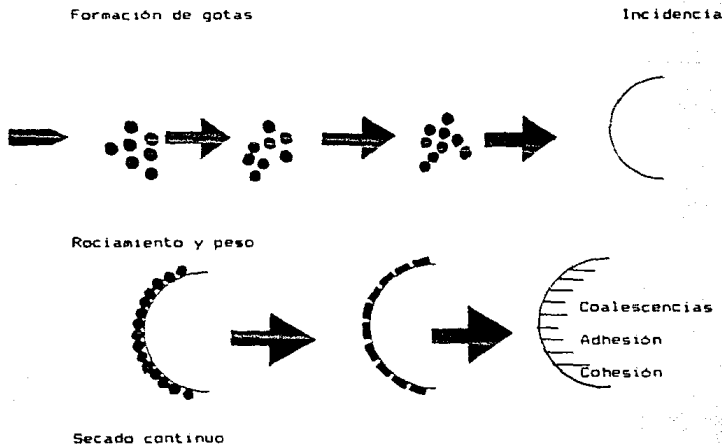


FIG. 3. Representación esquemática del proceso de recubrimiento de película. (2)

3.3. Principales ventajas y desventajas.

Los recubrimientos se aplican en forma continua mediante un movimiento constante del lecho de comprimidos, con medidas técnicas de rocío, y algunas veces implica la utilización de un procedimiento de aplicación manual.

Historicamente el recubrimiento de película fué introducido en 1950, ya que predominaba entonces el recubrimiento de azúcar, y su desarrollo se atribuye a las ventajas que incluye : (20)

- 1.- Incremento en el peso mínimo (por lo general 2 - 3 % del peso de la tableta en la superficie).
- 2.- Disminución significativa en el tiempo de procesamiento.
- 3.- Incremento en la eficiencia del proceso.
- 4.- Aumento en la flexibilidad de las formulaciones.
- 5.- Mejora la resistencia durante el proceso de recubrimiento.

La mayor ventaja del proceso deriva de la gran volatilidad de los solventes orgánicos utilizados, por ello se considera como un factor limitante el uso de éstos. (9)(35)

Las desventajas en su mayoría son atribuidas a los solventes orgánicos utilizados en el proceso, que incluyen : (104) (123)

- 1.- Peligro y riesgo a la inflamabilidad.

- 2.- Peligro de toxicidad.
- 3.- Desarrollo de la contaminación.
- 4.- Costo, relativo al uso de los solventes.

Lo anteriormente dicho es provisional, ya que los avances significativos derivan de la tecnología y designación del equipo, así como del procedimiento de secado, pues de estos deriva la eficiencia del sistema de recubrimiento.

El recubrimiento de película es un proceso en transición, que depende del tipo de paila ó de bombo que se utilice, si se utiliza equipo de lecho fluidizado, solventes orgánicos, ó bien si el sistema está basado en un proceso de tipo acuoso. (116)

Actualmente la teoría y los avances relacionados con la formación de películas poliméricas sintéticas es ampliamente utilizada a nivel farmacéutico en formas farmacéuticas de dosificación sólidas. Por lo cual las propiedades mecánicas y fisicoquímicas fundamentales de las películas se ven afectadas por los efectos de plastificación, efectos de los solventes, propiedades químicas del polímero utilizado, aditivos adicionados a la formulación de la película (ya sea suspensión ó solución), y otros factores relacionados con la disolución de la película, tales como permeabilidad y velocidad de difusión. (17) (18) (19) (127) (132) (143) (154) (155) (156) (157)

CAPITULO 4.

CAPITULO 4.

ASPECTOS TEORICOS DE LA FORMACION DE PELICULA.

CAPITULO 4.

ASPECTOS TEORICOS DE LA FORMACION DE PELICULA.

Durante el desarrollo de las operaciones farmacéuticas del recubrimiento de película en las cuales se aplica una película polimérica a una matriz, existen dos tipos de fuerzas; una de ellas es la cohesión, que es la fuerza presente entre la formación de la película y las moléculas del polímero; el otro tipo de fuerza presente se conoce como fuerza de adhesión que es la fuerza que opera entre la película y el sustrato. (18)(52)(53)(54)(64)

La cohesión se refiere a aquella fuerza que tiene la propiedad de unir las superficies continuas con algún material, en un plano molecular ó submolecular, para formar un enlace firme, el cual provoca cierta resistencia en el punto de contacto. (53)(54)

La fuerza cohesiva del material, y de molécula a molécula es función relativa de las superficies continuas del material de la película durante la coalescencia. La coalescencia entre capas de polímeros moleculares adyacentes ó en la superficie se explica por medio de la teoría de difusión. (145)

De acuerdo a la teoría de difusión, el movimiento de macromoléculas individuales ó segmentos entre macromoléculas y dentro

de las capas de la película puede presentarse bajo ciertas condiciones.

La fuerza cohesiva generada depende del tipo de polímero utilizado y de su capacidad para coalescer. La cohesión en la estructura de la película depende de las propiedades de esta. Un incremento en las fuerzas de cohesión de un polímero a otro, ó bien de un análogo de una serie homóloga a otro aumenta la densidad de la película y tiende a que esta se compacte, puede disminuir la porosidad y la permeabilidad de la película, así como la decesión de la flexibilidad y probablemente aumenta la fragilidad de la película.
(18) (21)

Los factores que pueden aumentar la cohesión en la película (87) (88) (89) (107) (147) (148) (194) y los cuales no se controlan fácilmente durante la operación farmacéutica de recubrimiento típico son los siguientes :

- 1.- Aumento en el tiempo de contacto en la superficie.
- 2.- Incremento en la temperatura de contacto.
- 3.- Aumento de la presión de contacto.
- 4.- Variación en el espesor de la recubierta.
- 5.- Concentración de la solución de recubrimiento.
- 6.- Grado de solvatación del polímero.
- 7.- Viscosidad.

1.- Tiempo de contacto.

El tiempo de contacto se refiere al tiempo en el cual una capa reciente de película se coloca sobre el núcleo a recubrir, se conoce también como "setting up", y en donde las moléculas del polímero totales ó en parte son capaces de mantener una buena difusión y orientación. (100)(145)

2.- Temperatura.

La temperatura está directamente relacionada con la cohesión.

Con respecto a los polímeros de bajo peso molecular se ha comprobado que si la temperatura de contacto aumenta, la fuerza cohesiva en la superficie de los polímeros aumenta en forma de una curva exponencial en función de la temperatura, observándose también un incremento en la difusión. El incremento exponencial se manifiesta en relación a la velocidad de disolución al incrementarse el movimiento térmico. (18)(52)(101)(FIG. 4)

Por las razones anteriores se forma una película más cohesiva con la aplicación de una solución de recubrimiento tibia a un sustrato tibio ó caliente sobre las paredes.

Se debe de controlar la temperatura, ya que un aumento en la temperatura puede causar la formación de descascaramiento en el

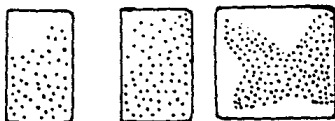
comprimido o bien el desarrollo de hoyos en la superficie, provocados por la evaporación del solvente a altas presiones de vapor y provocar calentamiento en la superficie de la película. Un aumento en la temperatura también aumenta la facilidad de adhesión entre la película del polímero y el sustrato.

3.- Presión de contacto.

La presión de contacto se refiere a la presión manifestada cuando una capa de película reciente se deposita, y en donde las moléculas del polímero mantienen una buena orientación y difusión.

(101)

La presión y el tiempo de contacto dependen del tipo de solvente utilizado para la preparación de la solución de recubrimiento, ya que el solvente utilizado debe de proporcionar un secado rápido que permita formar películas cohesivas, que mantengan una buena difusión entre las moléculas del polímero de recubrimiento y entre las moléculas de las capas de películas adicionadas. (52)



(A)



(B)

FIG. 4. Representación esquemática de la coalescencia de una solución de un polímero de bajo peso molecular (A) y de un polímero de alto peso molecular para una película de estructura polimérica. Los puntos representan el movimiento molecular del polímero que indican un menor grado de viscosidad; las (s) representan el movimiento molecular de un polímero de alto peso molecular, lo que indica una mayor viscosidad en solución. (52)

4. - Variación en el espesor de la película de recubrimiento.

Las fuerzas cohesivas de la película se manifiestan como fuerzas de tipo radial y se definen como el trabajo (en erg/cm^2) requerido para separar uniones de capas de la película. Este tipo de fuerzas con respecto al espesor o volumen sigue una función de orden cero, que depende de las propiedades químicas del polímero formador de la película; en la cual las fuerzas cohesivas son constantes al aumentar el espesor de la película. (18)(52)(87)(88)(89)

5. - Concentración.

6. - Solvatación.

7. - Viscosidad.

La viscosidad, la solvatación y la concentración de la solución de recubrimiento dependen del sistema de solventes utilizados en la formulación y por lo tanto del desplazamiento estereoquímico del polímero durante la evaporación del solvente. (81)(104)(148)(206)

Factores de la formulación que afectan la cohesión en el recubrimiento de película.

1. - Química del polímero : estereoquímica y funcionalidad.
2. - Propiedades estructurales del polímero : orden molecular y cristalinidad en la película.
3. - Efecto de los solventes.

4.- Presencia de sólidos dispersos.

5.- Plastificación.

1.- Química del polímero.

La forma de las moléculas del polímero influye en la cohesión de la película. Una forma molecular alargada determina la difusión de las macromoléculas. Las macromoléculas con estructura regular, no proporcionan un buen estado cristalino pero difunden mejor que las macromoléculas con estructura irregular. (101)

Las proteínas y la celulosa son ejemplos de polímeros que exhiben una difusión mínima, las proteínas tienden a formar elipses y la celulosa tiende a mantener una estructura rígida. En estructuras de polímeros cristalinos la cohesión con respecto al orden molecular del polímero es grande y aun más durante el proceso de difusión de polímeros amorfos. (153) (187) (191)

La teoría de cohesión en películas poliméricas es compleja, la cual involucra la difusión y el orden molecular del polímero. En general la fuerza cohesiva de un polímero cristalino amorfo (vitreo) de uso farmacéutico depende de la concentración, polaridad, estructura y peso molecular del polímero. (22) (23) (24) (52)

2.- Estructura del polímero.

Un alto orden molecular y cristalinidad de un polímero indica que este mantiene una gran estructura cohesiva (compactación) y una gran fuerza cohesiva (cristalinidad).

Existen fuerzas intermoleculares que producen la cohesión; los enlaces por puente de hidrógeno producen la cristalinidad. Los grupos polares disminuyen la difusión molecular, los grupos polares fuertes y los enlaces por puente de hidrógeno (radicales OH^- y COOH) son grupos sustituibles de la celulosa, sustituyen a los grupos carboxilo que contienen los polímeros lineales acrílicos ó $-\text{CO}-\text{NH}-$ grupos de poliamidas ó polipeptidos, éstos son distribuidos a lo largo de la cadena produciendo una cadena en orden lateral. (52) (FIG. 5)

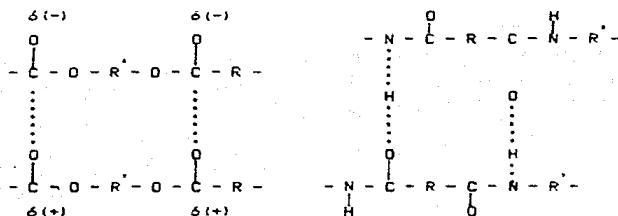


FIG. 5. Cadena en orden lateral. Centros cristalinicos en la película. Poliéster: cadena de orden lateral, con fuerzas de interacción dipolar.

Poliamida, cadenas en orden lateral con enlaces por puentes de hidrógeno. (3)

Los grupos polares se encuentran en las cadenas laterales y estos permiten que se efectúe la cristalinidad, lo cual también depende de

la distribución del peso molecular, estereoquímica, química del polímero y de su estructura. (22)(23)(24)

Los polímeros monocristalinos tienen estructura en forma irregular, como los copolímeros de dos ó más sustituyentes monómeros similares y en polímeros que presentan configuraciones atácticas (secuencia casual en el puente de sustituyentes alrededor de las cadenas del polímero). Excepciones de polímeros atácticos son los polivinilalcoholes los cuales cristalizan, debido a la presencia de grupos sustituyentes como por ejemplo CH_2 , CHOH , CF_2 y C=O . Los polímeros atácticos tienden a cristalizar aunque éstos no son cristalinos. (52)(100)

Los polímeros amorfos y cristalinos, poseen características que tienden al desorden, tales como configuración atáctica, sustitución irregular ó la presencia de grupos voluminosos, los cuales tienen un espacio lineal individual de macromoléculas que permiten formar una estructura ordenada, con una cadena rígida ó con sustituyentes polares. (101)

La estructura del polímero describe la relación existente entre - la posición lateral ordenada - desordenada ó el desplazamiento del polímero de cadena lineal, ó grupos de cadenas en una estructura particular del polímero y la relación de la cristalinidad general de la estructura. El grado del orden de la cadena molecular al paso del desorden de las películas poliméricas dependen del método de aplicación de la película, sistema de solventes, fuerzas en la

película, solubilidad y propiedades mecánicas. La dureza y la rigidez de la película son favorecidas con un orden de cadena grande. (3) (30)

La cristalinidad es independiente del peso molecular, pero se relaciona directamente con la rigidez y flexibilidad, permeabilidad y fragilidad de la película. (18) (20) (120) (207)

3.- Efecto del solvente.

Se manifiesta la solvatación cuando los recubrimientos de película polimérica son aplicadas a los sustratos en forma de dispersiones coloidales en sistemas de solventes orgánicos. (134)

Durante la disolución de una sustancia macromolecular las fuerzas cohesivas entre el soluto de las macromoléculas son neutralizadas por uniones con las moléculas del solvente (solvatación).

Los polímeros utilizados en recubrimientos de película son generalmente polielectrolitos polifuncionales que contienen una cadena carbonada no polar polimérica alifática con sustituyentes polares a lo largo de la cadena. Dependiendo del pH de la solución acuosa al cual los grupos funcionales se ionizan y a la velocidad de ionización, el recubrimiento polimérico puede producir una rápida ó lenta desintegración. (153) (154) (155) (156) (157) (158)

La funcionalidad del polímero también se relaciona con las propiedades de la solución y las características de la película. Los

grupos funcionales en un polímero lineal se ionizan durante la disolución, y los grupos con carga se repelen en presencia de otros grupos con la misma carga, dando como resultado un acortamiento en la cadena del polímero. Así el efecto de solvatación ó la interacción entre las macromoléculas del polímero cargado y las moléculas del solvente polar, se pueden ver incrementadas con el aumento de carga en la cadena. Al aumentar la solvatación aumenta la viscosidad debido a la unión de las moléculas del solvente con las moléculas del polímero, esta unión va a depender de la configuración y del ordenamiento espacial del polímero. (38) (52) (153) (158) (159) (FIG. 6)

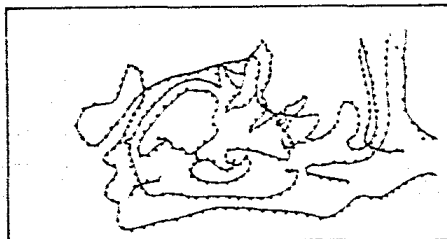


FIG. 6. Estructura lateral ordenada (forma cristalina) y desordenada (forma amorfa) en la cadena de un polímero lineal en una película polimérica. (52)

Los solventes polares son adecuados para sustancias polares como por ejemplo los polielectrolitos macromoleculares. Un polímero puede ser más soluble en solventes óptimos y puede ser solvatado de acuerdo a su densidad ó energía cohesiva.

Las propiedades de solubilidad de las macromoléculas en solventes orgánicos son complejas y depende de los efectos químicos, eléctricos, estructurales y estéricos, los cuales mantienen una mutua interacción entre soluto y solvente.

4.- Presencia de sólidos dispersos.

Los copolímeros presentan un problema especial de solubilidad debido a que tienen un monómero no polar y un monómero polar, ejemplos de éstos son estireno, alcohol vinílico, copolímero de ácido acrílico, etileno, anhídrido maleico, copolímeros ácidos como acrilato y copolímero de ácido acrílico. (6) (52)

La solubilidad de los copolímeros generalmente es baja con los solventes utilizados, pero en mezclas de éstos puede aumentar, manteniendo una buena solvatación y extensión de las unidades de los monómeros polares y no polares. Un solvente solo ó de polaridad intermedia no es efectivo para copolímeros solos ó para mezclas de dos ó mas copolímeros, los cuales difieren en su polaridad.

Los factores que afectan las propiedades de solubilidad son el grado de sustitución, la polaridad de los sustituyentes y la estereoisomería espacial de los sustituyentes. La solubilidad de la celulosa en el agua se relaciona con las estructuras resonantes en la cadena de la celulosa con los grupos sustituyentes y los OH^- liberados por hidratación. Los grupos con sustituyentes voluminosos pueden

unirse más fácilmente a las cadenas, permitiendo la solubilidad en agua, que se lleva a cabo a bajos grados de sustitución. (6) (19) (52)

La solvatación máxima de la solución de recubrimiento y la extensión de la cadena del polímero puede conducir a la formación de películas muy cohesivas. La solvatación y la extensión de la cadena del polímero se refleja en la viscosidad de la solución. (7) (44) (49)

Algunos métodos físicos pueden ser utilizados para medir la solvatación como por ejemplo las medidas de birrefringencia, datos de presión de vapor, calores de vaporización, y el espectro de absorción infrarrojo. (45) (46) (52)

Son un procedimiento de control de la solución polimérica las medidas de viscosidad empleando métodos empíricos para saber el grado de solvatación. (7) (52)

5.- Plastificación.

Un plastificante se considera una sustancia no volátil, con un alto punto de ebullición, y cuyas propiedades físicas y mecánicas no cambian cuando se adiciona a otro material. (34) (52) (109) (127) (182)

Los plastificantes son adicionados a sustancias poliméricas formadoras de película con la finalidad de reducir la fragilidad, para permitir un buen flujo, para impartir flexibilidad, para aumentar la dureza, para aumentar las fuerzas presentes, la tensión a la ruptura y

la resistencia al impacto de la película polimérica. (15)

El mecanismo se basa en la disminución de las fuerzas cohesivas, produciendo una disminución en las fuerzas tensoras y en la temperatura de transición vítrea. (19)(50)

Se reconocen dos tipos de plastificación: la plastificación externa y la plastificación interna. El primero es el proceso en el cual una sustancia es adicionada a la estructura del polímero y puede ser fisicoquímicamente asociada a su estructura, la cual reduce la cohesión.

La copolimerización se conoce como la plastificación interna. los polímeros acrílicos, vinílicos y el estireno pueden ser rápidamente copolimerizados, pero requieren de una plastificación externa.

En general la plastificación externa involucra los métodos de plastificación empleados con celulosa y otras películas farmacéuticas de comonomeros poliméricos. (48)(52)

TEORIA DE FORMACION DE PELICULA POR DISPERSION ACUOSA.

Para la formación de películas acuosas se requieren utilizar polímeros de bajo peso molecular, debido a que presentan una baja viscosidad y además requieren de un menor tiempo de secado. aunque presentan ciertos inconvenientes tales como la disminución de fuerzas y esto puede causar el rompimiento de la película. (10)

Las películas formadas en base acuosa utilizan mezclas de polímeros (dispersiones o emulsiones) conocidos, denominados latex y pseudolatex, los cuales siguen diferentes mecanismos.

Los latex son producidos por polimerización de un monómero, el cual previamente se emulsifica o bien se disuelve en fase acuosa. En la Industria Farmacéutica las dispersiones de polimetacrilatos (Eudragit RE 30 D y L 30 D) se producen por esta técnica. (FIG. 7)

Otras técnicas involucran la disolución del polímero en solventes orgánicos, mediante una emulsión aceite-agua (A/A₂) que da lugar a la formación de una gel. Los solventes se evaporan y se obtiene una suspensión estable, constituida de partículas esféricas con dimensiones menores a un micrometro. Una de las ventajas de este procedimiento es que puede ser aplicado a los derivados que no pueden ser manufacturados por polimerización "in situ". Un ejemplo de una preparación manufacturada con estas técnicas es Aquacoat R, la cual es una dispersión acuosa de Etil celulosa con partículas de aproximadamente 0.3 micrometros. (17)(38)

En estado líquido, el latex es comprimido por las partículas en suspensión con agua. Para crear una película continua, las partículas deben de estar en contacto interno para ser deformadas y último fundirse. (FIG. 8)

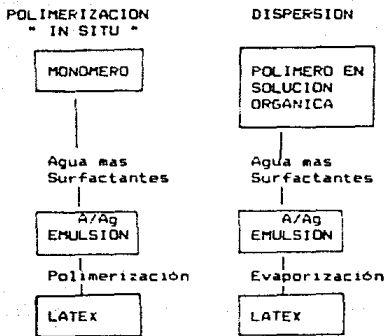


FIG. 7. Métodos para preparación de latex (38)

Históricamente una primera explicación de la teoría de formación de película en base acuosa fue explicada por Dillon y sus colaboradores (38), quien considera que las fuerzas presentes resultan de la tensión superficial del polímero generado por fuerzas de Laplace en la superficie que proporciona la energía requerida para que coalescan las moléculas. (FIG. 9)

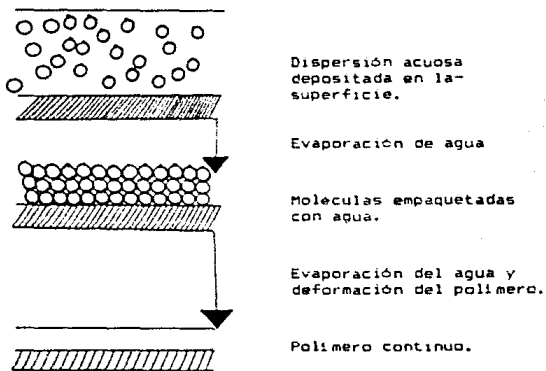


FIG. 8. Proceso de formación de película con latex. (38)

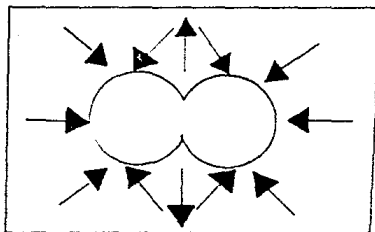


FIG. 9. Acción de las fuerzas de Laplace durante la fusión de dos partículas, según Dillon. (38)

En el caso de un flujo viscoso de el polímero, se describe el proceso de fusión utilizando la ecuación de Frenkel's. (FIG. 10)

$$\phi^2 = (3\gamma t) / 2\pi r\eta$$

en donde : ϕ = es el ángulo medio de coalescencia en el tiempo t.

γ = es la tensión superficial e interfacial.

r = es el radio de las esferas (partículas).

η = viscosidad de las partículas.

El grado de coalescencia se caracteriza por el ángulo ϕ . La coalescencia da lugar a que la tensión superficial (polímero/aire) ó tensión interfacial (polímero/agua) aumenten y la viscosidad del polímero disminuya, y como las partículas son pequeñas la fusión es completa. Según Dillon ϕ^2 es directamente proporcional a $1/r$.

Brown demostró que las fuerzas que originan la tensión superficial en el polímero son importantes en casos específicos, como en el caso de los sistemas latex; en estos sistemas la tensión superficial es casi siempre menor de 10 Nw/m (dina/cm). (38) (FIG. 11)

De acuerdo a Brown la coalescencia de las moléculas es inducida - principalmente por las fuerzas capilares (tensión superficial agua/aire) generada por la formación de las partículas durante la evaporación del agua, en donde el radio de la curvatura en el menisco

es muy pequeña.

La tensión interfacial agua/aire se encuentra por lo general en un intervalo de 30 a 70 Nw/m que es mucho más alto que la tensión interfacial agua/polímero. Debido a esto el factor determinante es la tensión superficial en la fase continua acuosa. La presión ejercida en las moléculas fijas es inversamente proporcional a r : ésta puede ser calculada por la fórmula de Laplace para una esfera :

$$P = 2\gamma / r$$

en la cual $P =$ es la presión de Laplace.

La relación entre la presión y tamaño de partícula es inversa, esto se demostró por Vanderhoff y sus colaboradores, quienes desarrollaron modelos para explicar la coalescencia de partículas que miden de uno a más de un micrómetro.

Voyutski demostró que las teorías de Brown y Dillon no explican en su totalidad las propiedades físicas de las películas obtenidas por latex. Considera la interdifusión de los segmentos terminales de las cadenas del polímero entre la interfase partícula/partícula en la película.

Sheetz (38) considera la teoría de formación de película desde un punto de vista termodinámico del proceso: en donde el origen de la energía, la cual asegura la fusión de las partículas es debida al calor. y es convertida en energía útil (generación de la

película) por la evaporación del agua.

Para Schuller el potencial zeta puede influir en el empaquetamiento de las partículas latex, ya que existe repulsión entre las partículas.

Uno de los puntos más importantes es el grado de emulsificación en la película. Con respecto a esto Wheeler y sus colaboradores sugieren 3 hipótesis :

- 1.- Influencia de los remanentes de los surfactantes de la interfase entre las partículas.
- 2.- Formación de pequeñas islas en la película.
- 3.- La emisión difusa en el interior de las partículas.

Con respecto a lo anterior no existe una evidencia experimental que reporte de manera confiable estas hipótesis.

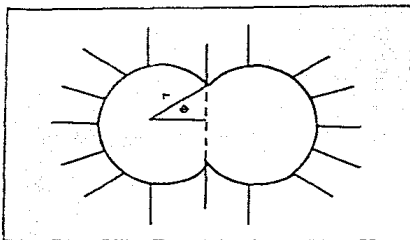


FIG. 10. Deformación de las moléculas en el caso de un flujo viscoso, según Frenkel. (38)

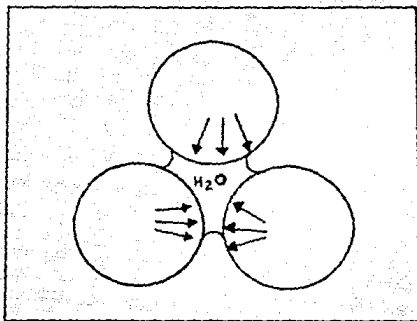


FIG. 11. Acción de las fuerzas capilares según Brown. (38)

CAPITULO 5.

CAPITULO 5.

CARACTERISTICAS DEL COMPRIMIDO PARA EL PROCEDIMIENTO DE COBERTURA.

CAPITULO 5.

CARACTERISTICAS DEL COMPRIMIDO PARA EL PROCEDIMIENTO DE COBERTURA.

Las principales características de los comprimidos que se van a recubrir, considerandolas en orden de importancia son las siguientes :

- 1.- Características geométricas :- forma
 - tamaño
- 2.- Características físicas : - densidad
 - superficie
 - resistencia mecánica.

Las formas chatas comunes no pueden recubrirse por los métodos que emplean soluciones y núcleos en movimiento; ya que al mojarse tienden a adherirse por tensión superficial debido a la forma de sus caras que son planas. Estos comprimidos se recubren por compresión, es decir por vía seca.

Para un recubrimiento común se deben de utilizar formatos curvos, ya que estos se desplazan más fácilmente y no se adhieren entre sí. Ejemplos de formatos curvos son el cóncavo superficial, cóncavo tipo, cóncavo profundo, el ovalado y el esférico, estos toman el nombre de los punzones que los forman y por lo cual los comprimidos que resultan de estos son convexos.(FIG. 12). (93)

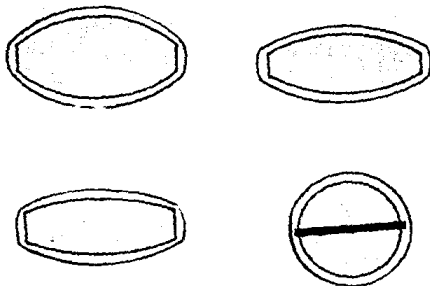


FIG. 12. Formatos curvos comunes, recubiertos. (4)

La altura y el radio de la curvatura del comprimido se consideran para efectuar un buen recubrimiento, ya que si se trata de un borde corto, el segmento de cubierta que lo recubre, si éste es espeso, será más frágil y por lo tanto resultará difícil y lento el recubrimiento. (FIG. 13)



FIG.13. Influencia de las distintas alturas del borde en el revestido. (4)

Tratando de mejorar la zona crítica de curvatura se utilizan punzones de doble radio de curvatura, estos dan como resultado un buen recubrimiento. (FIG. 14)

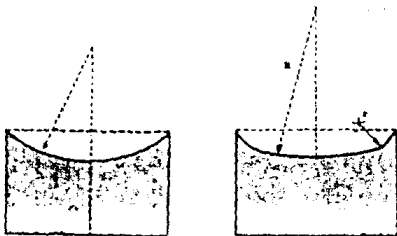


FIG. 14. Comparación de un punzón de radio normal y de doble radio de curvatura. (4)

Los punzones de doble radio de curvatura tienen un diámetro igual a un punzón común, un radio de curvatura mayor, y el radio secundario del borde muy pequeño. Utilizando este da como resultado comprimidos de forma abalilonada (borde sin aristas y redondo) que son más fáciles de recubrir, pero debido a sus bordes finos, son frágiles. (FIG. 15)



FIG. 15. Comprimido recubierto forjado en punzones de doble radio. (4)

Por otra parte los comprimidos destinados a cualquier tipo de recubrimiento, se preparan con una dureza mayor que los comunes (desnudos), debido a que la presión que ejercen los punzones sobre estos es mayor, y por lo cual el desgaste del material es más grande.

En los procedimientos que utilizan paila ó copón, el lote de comprimidos se somete a un despolvoreo previo por rodado y ulterior tamizado. Es importante realizar ensayos de friabilidad para detectar los defectos y corregirlos al realizar la compresión. (4) (159) (165)

Para evaluar la calidad de las formas farmacéuticas recubiertas se consideran los siguientes aspectos :

1.- Forma y tamaño del núcleo a recubrir, ya que el tipo de recubrimiento depende de las propiedades intrínsecas del núcleo. Las propiedades de la película que se consideran son aspecto, resistencia mecánica, permeabilidad y disolución. (129) (210)

2.- Composición del comprimido : Referido al tipo de principio activo y a la cantidad del mismo presente en el comprimido. (140) (195) (208) (209)

3.- Características físicas del comprimido.

a).- Superficie : la superficie del comprimido debe de ser lisa y no porosa.

b).- Geometria del comprimido estos deben de ser si es posible de forma esferica para que ejerzan menos resistencia a las fuerzas mecánicas formadas por el movimiento de rotacion de la turbina.

CAPITULO 6.

CAPITULO 6.

INGREDIENTES DE LA FORMULACION Y FORMULAS BASICAS PARA EL RECUBRIMIENTO

CAPITULO 6.

INGREDIENTES DE LA FORMULACION Y FORMULAS BASICAS PARA EL RECUBRIMIENTO.

Los diferentes elementos que constituyen un liquido de recubrimiento (solución ó dispersión) de una fórmula primaria son :

- 1.- Agente filmógeno (solo ó mezcla)
- 2.- Solvente (solo ó mezcla)

Aditivos secundarios destinados a modificar las características de la base de la película :

- 3.- Plastificantes.
- 4.- Opacantes.
- 5.- Colorantes.
- 6.- Antiestáticos.
- 7.- Aromatizantes.
- 8.- Agentes de adherencia.
- 9.- Agentes de lisado.

6.1. Polímero recubridor : Filmógenos.

Los filmógenos son agentes constituidos por polímeros orgánicos. Las reacciones químicas necesarias para la formación de la película dependen de la estructura del polímero. (38)(52)

La utilización de polímeros en el recubrimiento de película es fundamental, ya que su solubilidad en un amplio intervalo de sistemas de solventes permite aumentar la flexibilidad en la formulación.

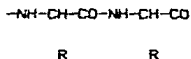
Los polímeros son utilizados en forma de soluciones ó dispersiones en los cuales su medio son los solventes orgánicos ó bien el agua (medio acuoso). (146)

Un factor que se debe considerar en la selección del polímero para utilizar en la formulación de recubrimiento es el grado de peso molecular, debido a que el peso molecular influye en las propiedades de recubrimiento, tales como viscosidad de la solución recubridora, fuerzas mecánicas y flexibilidad de la película formada. (13) (19) (22) (23) (29)

Los principales filógenos utilizados para el recubrimiento de película son derivados proteicos, derivados de la celulosa, derivados polioxietilenos, derivados vinílicos y derivados acrílicos. (7) (160)

1).- Derivados proteicos.

La zeína es un filógeno utilizado para recubrimientos de película, es obtenido a partir del gluten de maíz, y su estructura química es la siguiente :



Es una sustancia insoluble en agua, pero soluble en medios

hidroalcohólicos. La característica principal de la zeína es que permite la liberación del principio activo por difusión. Su producto es utilizado por los efectos retardados que le caracteriza. (TABLA 2)

TABLA 2. Agentes filmógenos : Derivados proteicos. (1)

NOMBRE QUÍMICO	SOLUBILIDAD AGUA OTROS SOLV.	PLASTIFICANTES	CARACTERÍSTICAS.
Zeína	PS agua + alcohol; Cloruro - de metil- eno ; alcohol - metílico ; S	Glicerina, deri- vados ftálicos, acetilacetato de butilo, polipropileno; col, polietileno, monioato de so- dian.	Efecto retag- dado. Enterosoluble
Gluten	I Alcohol a 70 ; S	Derivados ftá- licos	Enterosoluble

2).- Derivados de la celulosa.

El polímero más utilizado para el recubrimiento de película es la celulosa en forma de sus derivados de éteres, especialmente en la forma de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa), HPC (hidroxipropilcelulosa), y la MC (metilcelulosa); o bien derivados con grupos estéricos como por ejemplo el acetato ftalato de celulosa. (7) (61) (FIG. 16) (TABLA 3)

TABLA 3. Agentes filmógenos : Derivados de la celulosa. (1)

NOMBRE QUÍMICO	NOMBRE COMERCIAL	SOLUBILIDAD AGUA OTROS-	PLASTIFICAN- TES	CARACTERÍS- TICAS.
Acetato Ftalato de celulosa	CAF - Eastman Kodak	I cetona ; S cetona + alcohol ; S	Derivados - ftálicos, Aceite de - feno.	Enterosoluble
Ftalato de HPM- C	HP 30, HP 15, SHIP Etsu	I Acetona ; alcohol ; S, Metanol ; der. cig- feno ; S	no indispensa- ble.	Enterosoluble
Acetatoftalato de Celulosa.	C.A.S. ; Eastman Kodak.	I Acetona ; S Acetato de etílico ; S, Acetona ; S	Derivados ftálicos.	Enterosoluble

A). Metilcelulosa e hidroximetilcelulosa : los grupos metilo e hidroxipropilo sustituyen a tres grupos hidroxilo de la celulosa. Estos son solubles en agua, y se caracterizan porque en solución son de naturaleza coloidal y debido a su baja viscosidad se comportan como productos newtonianos.

Son solubles también en solventes orgánicos, pero su solubilidad depende del grado de sustitución. En medios orgánicos utilizando solventes alcohólicos o clorados se restringe a concentraciones no mayores de 4 a 6 %. (7)

Las propiedades de la película tales como transparencia y resistencia dependen del tipo de alcohol utilizado y del solvente clorado. Las soluciones de metilcelulosa e hidroximetilcelulosa utilizadas para recubrimientos de película después del secado proporcionan películas incoloras, inodoras y de buena resistencia.

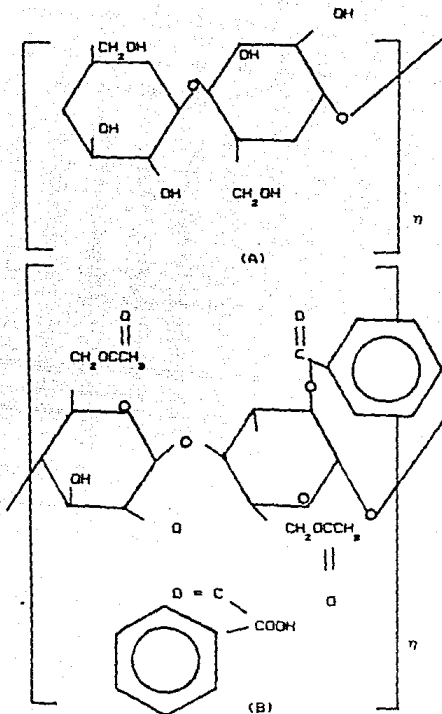


FIG. 16. Estructura química de la celulosa (A) y del acetato ftalato de celulosa (B).

B). Etilcelulosa : Sus productos son obtenidos por acción de cloruro metileno en celulosa alcalina. Los grupos etilo reemplazan a los hidrógenos de los grupos hidroxilo de la celulosa.

Son solubles en agua y muy solubles en solventes orgánicos. Estos se utilizan a concentraciones de 0.2 al 5 % .

La etilcelulosa en presencia de HFMC aumenta el efecto retardado de sus productos.

Las características de la película obtenida dependen del grado de solubilidad de los productos en la solución de recubrimiento.

C). Hidroxietilcelulosa : es un producto muy soluble en agua e insoluble en la mayoría de solventes orgánicos. Por esto se utiliza en su mayor parte para recubrimientos en base acuosa.

D). Acetato ftalato de celulosa : Este se prepara por reacción de anhídrido ftálico con la celulosa parcialmente acetilada. Su función en presencia de alcohol es acetilar y en una cuarta parte esterificar para dar dos grupos ácidos de ácido ftálico y un segundo grupo libre formador de sales.

El acetato ftalato de celulosa es insoluble en agua, en medio ácido, en soluciones alcohólicas, hidrocarburos y derivados clorados. Es soluble en agua en medio alcalino, en presencia de cetonas, ésteres o éteres cíclicos.

Se utiliza a concentraciones de 3 a 5 %. Se usa principalmente para recubrimientos de tipo entérico. (7)

Reacciones de la celulosa.

- 1.- Formación de compuestos de adición y productos de reacción de tipo salino (xantogenatos).
- 2.- Formación de ésteres :
 - a).- Con ácidos inorgánicos minerales tales como nitratos y sulfatos.
 - b).- Con ácidos orgánicos, como ácido acético, fórmico, benzoico y ácidos grasos.
- 3.- Formación de éteres : alquil y aril celulosa (metilcelulosa y benzil celulosa).
- 4.- Oxidación : oxixelulosas.
- 5.- Degradación por :
 - a).- Hidrólisis
 - b).- Sulfólisis
 - c).- Acetólisis
 - d).- Clorólisis
 - e).- Bacterias y hongos (degradación enzimática).

Como aglutinante hidrófilo se encuentra en el comercio la metilcelulosa, con los nombres de metilcelulosa, Glutolin, Tylosa ó Kollorisin, se disuelve en 10 veces su peso en agua formando una cola consistente.

Sus derivados se utilizan como polímeros recubridores de película, es un producto siempre neutro y sirve para toda clase de pigmentos. (63)(64)

Derivados de la celulosa conocidos comercialmente como Methocel Premium satisfacen las exigencias de la Farmacopea de los Estados Unidos y son utilizados como agentes filmógenos. Ejemplos de estos se muestran en la TABLA 4.

TABLA 4. Productos comerciales derivados de la celulosa. (12)

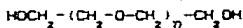
NOMBRE DEL PRODUCTO	NATURALEZA QUIMICA	VISCOSIDAD (cps)
A 15 PREMIUM	Metilcelulosa	15
A 40 PREMIUM	Metilcelulosa	400
A 150 PREMIUM	Metilcelulosa	1500
A 4M PREMIUM	Metilcelulosa	4000
E5 PREMIUM	Hidroxiopropilmetilcelulosa	5
E15 PREMIUM	Hidroxiopropilmetilcelulosa	15
E50 PREMIUM	Hidroxiopropilmetilcelulosa	50
E4M PREMIUM	Hidroxiopropilmetilcelulosa	4000
F50 PREMIUM	Hidroxiopropilmetilcelulosa	50
F4M PREMIUM	Hidroxiopropilmetilcelulosa	4000
K100 PREMIUM	Hidroxiopropilmetilcelulosa	100
K4M PREMIUM	Hidroxiopropilmetilcelulosa	4000
K15M PREMIUM	Hidroxiopropilmetilcelulosa	15000

cps = centipoas.

3).- Derivados polioxietilenos.

Están caracterizados por dos grupos : los derivados de peso molecular inferior a 50000 y los de peso molecular superior a 100000.

A). Polioxietilenglicoles : son definidos como polímeros de dióxido de etileno en agua. Su fórmula general es la siguiente :



El peso molecular de éstos varia de 200 a 50000. TABLA 5.

B). Polímeros de óxido de etileno : son polímeros producidos con óxido de etileno y agua, con peso molecular superior a los polioxi-etilenglicoles, el cual varia de 100000 a 5000000. Sus productos son solubles en agua e inmiscibles en glicoles; también son solubles en algunos solventes orgánicos tales como isopropanol, benceno, tetracloruro de carbono y tricloroetileno. Son ligeramente solubles en alcoholes anhidros, así como en tolueno y xileno. Forman películas solubles en agua, transparentes, u opacas, flexibles y resistentes. TABLA 5.

TABLA 5. DIFERENTES GRADOS DE POLIOXIETILENGLICOL. (LAS PROPIEDADES VARIAN CON EL PESO MOLECULAR.

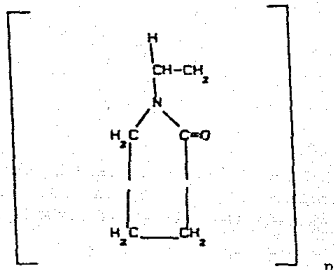
GRADO	η	PESO MOLECULAR PROMEDIO.
PEG 200	3	190 - 210
PEG 300	5 - 6	285 - 315
PEG 400	8 - 10	380 - 420
PEG 4000	64 - 84	3000 - 4800
PEG 6000	-	5400 - 6600
PEG 8000	158 - 204	7000 - 9000

PEG = POLIOXIETILENGLICOL.

η = NUMERO PROMEDIO DE GRUPOS OXIETILENO. (32)

4). Derivados vinílicos.

A). Polivinil pirrolidona (PVP) : Es un homopolimero de la N-vinilpirrolidona, su fórmula es la siguiente :



Sus pesos moleculares son mayores de 40000. La PVP es muy soluble en agua, miscible en alcohol, cetona, etilenglicol y en glicerina. Es inmiscible en éter y benceno. TABLA 6.

Las películas formadas por sus productos son de características lisas, transparentes, resistentes y fácilmente adherentes a su soporte, pero son muy higroscópicas; por esto siempre se utilizan asociados con otros polímeros recubridores (filmógenos). (160)

B). Polímeros de acetato de vinilo : Son resinas sintéticas, transparentes, incoloras, obtenidas por polimerización de acetato de vinilo.

Se diferencian por el grado de polimerización que varía de acuerdo a la viscosidad en solución.

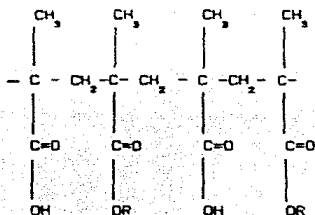
Son solubles en alcohol a 95 grados, en acetona, acetato de etilo, en cloruro de metileno y en benceno. Son insolubles en alcohol absoluto, en tetracloruro de carbono, en etilenglicol y en éter.

Se utilizan asociados con otros polímeros recubridores, con el fin de retardar la liberación del principio activo.

5).- Derivados acrílicos.

Este grupo está constituido por dos polímeros de ácido acrílico - (CH=CH-COOH), un par de polímeros de ácido metacrílico se representa así (CH=C(CH₃)-COOH), y por sus copolímeros de ácidos se agrupa como grupos hidrófilos ó hidrófobos. TABLA 7.

La fórmula general de polímeros acrílicos es la siguiente :



A). Polimetacrilatos : Sus productos se conocen con el nombre comercial de Eudragit N.D., y son copolímeros del ácido

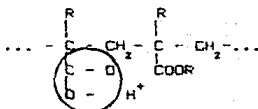
metacrílico. Son solubles en medios ácidos o alcalinos, en alcoholes y en acetona. Son muy utilizados para formar dispersiones acuosas. (2) (7)

Sus polímeros se utilizan por su resistencia al fluido gástrico, en preparación de películas poliméricas entéricas. Ejemplos de estos se muestran en la (FIG. 17). (61) (74) (119) (130) (131) (135) (150) (163) (205)

B). Propilenglicol e hidroxipropilenglicol: Son líquidos incoloros, higroscópicos, solubles en agua y en alcohol y en su mayoría en solventes orgánicos.

Polímeros aniónicos.

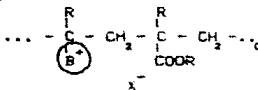
Eudragit L,
Eudragit S,
Eudragit L 30 D



disolución dependiente de pH.

Polímeros catiónicos

Eudragit E

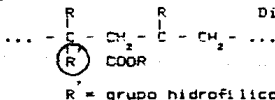


disolución dependiente del pH y de la difusión.

B = grupo básico

Polímeros permeables

Eudragit RL,



Difusión.

FIG. 17. Polímeros recubridores : derivados metacrílicos. (6)

C). Polioxietilenglicoles : Son los PEG (polietilenglicoles) con peso molecular de 300 a 400 y son utilizados como plastificantes. Son líquidos solubles en agua y en su mayoría solubles en solventes orgánicos, pero insolubles en éter e hidrocarburos alifáticos (7)

b).- Esteres alifáticos.

Representan a la mayoría de los plastificantes utilizados para recubrimiento de película. Son utilizados a concentraciones del 5 al 30 % del producto filmógeno.

A). Ftalatos : Utilizados en forma de ftalato de metilo, dietilo y dibutilo. Son líquidos aceitosos, incoloros, no volátiles, solubles en solventes orgánicos, y poco solubles e insolubles en agua.

B).Estearatos de glicoles : Sus productos son utilizados frecuentemente como emulsionantes, también se utilizan como plastificantes. Algunos de ellos son el estearato de glicerol, de etilenglicol, de propilenglicol y de poliglicol 1540. Se identifica por ser una masa cerosa, soluble en alcohol a 95 grados, soluble en éter y en benceno e insoluble en agua.

7).- Otros productos.

Se utilizan generalmente como plastificantes el aceite de ricino

y los silicones. (112)(193)

A). Aceite de ricino : es un líquido de color amarillo pálido, inodoro, de sabor característico. Es soluble en alcohol, éter, benceno, cloroformo y sulfuro de carbono.

B). Silicones : Los silicones se utilizan como aceites de silicones, - de altos pesos moleculares. Se caracterizan por su gran hidrofobicidad.

Los polímeros más utilizados para el recubrimiento de película acuosa son los siguientes :

- 1.- Eudragit E 30 D (derivados de metacrilato).
- 2.- Aquateric.
- 3.- Coateric.
- 4.- Aquacoat.
- 5.- Pharmacoat.

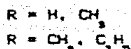
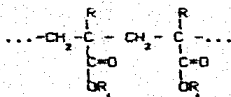
Los tres primeros polímeros tienen un grupo carboxilo ionizable en su molécula.

1.- Eudragit E 30 D.

Es una laca acrílica que se emplea en forma de una dispersión acuosa. El tipo E se refiere a la forma principal del recubrimiento.

es decir, formas perorales, especialmente comprimidos, grageas y capsulas. (15)

El Eudragit E 30 D es un copolimerizado de carácter neutro a base de poliácridatos y polimetacrilatos. Su fórmula general es la siguiente :



Su peso molecular medio es de 800000. No contiene plastificantes.

El Eudragit E 30 D se administra en forma de dispersión acuosa al 30 %. Otros derivados que se aplican de la misma manera son el Eudragit E que se disuelve en solventes orgánicos y se conoce como Eudragit E 12.5 o Eudragit 100, los cuales contienen grupos dimetilaminoetil, por lo cual son solubles en medio ácido. (56) (57)

Como recubrimiento el Eudragit E 30 D posee las siguientes características :

- A). Las películas de Eudragit E 30 D son insolubles en agua y en los jugos gástricos; son hinchables y permeables. Por adición de productos solubles e hinchables se puede obtener una más rápida

desintegración de la laca.

- B). Este tipo de recubrimiento es resistente a la saliva, es decir, permiten un enmascaramiento seguro del sabor desagradable durante su ingestión.
- C). Las lacas de Eudragit E 30 D forman recubrimientos incoloros, brillantes, o sea se obtienen comprimidos ópticamente perfectos, libres de polvo y de buena manipulación, conservando las muescas y grabados siendo posible imprimir los recubrimientos.
- D). Los comprimidos recubiertos con esta laca pueden envasarse sin problema alguno y son de fácil manipulación para el paciente.
- E). Este tipo de lacas puede teñirse mediante pigmentos, obteniéndose recubrimientos teñidos homogéneamente, de poco espesor y opacos.
- F). Las lacas de Eudragit E 30 D son permeables al agua y a las sustancias activas, por lo cual su función se puede regular por procesos de difusión.

La permeabilidad de los recubrimientos de Eudragit E 30 D es independiente del pH, lo que significa que la liberación de las sustancias activas es independiente de las variaciones individuales de las condiciones del medio en el tracto digestivo.

La permeabilidad de estas lacas puede regularse por adición de filógenos hidrófilos. (6) (35)

2.- Aquateric.

Esta constituido de una dispersión coloidal de partículas de latex. Esta compuesto de un polímero sólido ó semisólido de moléculas

esféricas de acetato ftalato de celulosa con tamaño de partículas de 0.2 micrómetros. Propiamente se prepara por conversión del CAP en forma de polímeros de latex. Una dispersión típica de CAP consiste de 10 a 30 % de sólidos, manteniendo un intervalo de viscosidad de 50 a 100 cps.

El CAP (acetato ftalato de celulosa) es un polvo blanco y de flujo libre, preparado por la reacción de un éster de acetato de celulosa con el ion anhídrido ftálico. El polímero de celulosa en la reacción tiene un peso molecular que se encuentra en un intervalo de 2000 a 8000 y el producto final contiene del 30 al 36 % de ftalín combinado y de 19 al 23 % de acetilo. Aproximadamente una mitad de los grupos hidroxilo disponibles en la cadena de celulosa son acetilados, una cuarta parte son esterificados con uno de los dos grupos ftálico ácidos. El CAP es el material más utilizado para recubrimiento entérico. (36) (63) (64) (187) (FIG. 18).

La composición química del polímero del CAP se muestra en la fórmula siguiente :

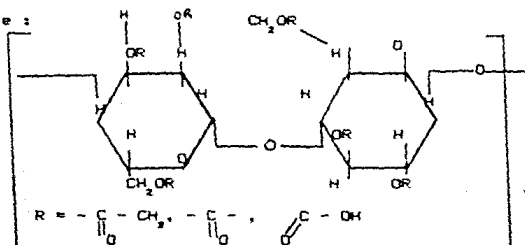


FIG. 18. Acetato ftalato de celulosa. (36)

3.- Coateric.

Es un polímero derivado de la celulosa, que tiene funciones similares a la dispersión acuosa de Aquateric. Se utiliza como dispersión para recubrimientos de película de tipo entérico. (40) (57) (203) (205)

4.- Aquacoat.

Es una dispersión polimérica, la cual mantiene un mecanismo de formación de películas de latex. Involucra la deposición de la película formada por una dispersión polimérica coloidal de partículas esféricas del tamaño de un submicron. (1)

La concentración del polímero para formar la solución recubridora es alta (30 %). Debido a que el medio de dispersión se evapora (agua), las partículas del polímero individual coalescen en forma continua en la película.

Las dispersiones poliméricas coloidales de latex están constituidas de moléculas esféricas sólidas o semisólidas las cuales se dispersan en un medio acuoso. (36)

Un latex típico consiste de 30 a 40 % de sólidos, con tamaño de partículas esféricas de 0.1 a 1.0 micrometros y con una viscosidad un poco más alta que la del agua. (1)

5.- Pharmacoat.

Se conoce por ser una dispersión polimérica acuosa, se utiliza

para preparación de películas poliméricas de latex. Se caracteriza por ser una dispersión polimérica coloidal.

Sigue el mismo mecanismo de formación de películas de latex.

La liberación del principio activo a partir de este tipo de recubrimiento depende del pH y de la solubilidad de la película.

La ventaja principal de las dispersiones de latex es que se pueden preparar a altas concentraciones sin presentar problemas en la viscosidad.

Tabla 6. Agentes filmógenos y Derivados vinílicos. (7)

NOMBRE QUÍMICO	NOMBRE COMERCIAL	SOLUBILIDAD AGUA OTROS S.	PLASTIFICANTES.	CARACTERÍSTICAS.
Acetato de polivinilo.	EMCOOPAS Rhone Pol Ienc.	I	Alcoholi TS. Cetonas TS. Solventes clorados TS.	Enterosoluble asociado con CAP.
Polivinilpirro- licona (P.V.P.)	PLASDON POLICOL famolina. KOLICOM BASF LU VISCOL.	TS	Alcoholi S. Cetonas Solventes clorados S.	Muy adhesiva se utilizá - asociada con goma laca y CAP.
Acetato ftálate de polivinilo.		I	S	Enterosoluble

Tabla 7. Agentes filmógenos y Derivados acrílicos. (7)

NOMBRE QUÍMICO	NOMBRE COMERCIAL	SOLUBILIDAD AGUA OTROS S.	PLASTIFICANTES.	CARACTERÍSTICAS.	
Copolímero de metacrilato de metil y de áci do metacrílico	EUDRAGIT L 101 y S K50 y - N80. OCEPL - 1/16 y - 1/70/SPCS	I	Acetonas Alcoholis Derivados clorados S.	Derivados- ftálicos, P.E.G., Aceite de peces, glicerina.	Enterosoluble
Copolímero de ácido metacrí- lico y de metá cristilo de acrí- lico.	EUDRAGIT RL/100 EUDRAGIT RS/100 K50 y - N80.	I	Acetonas Alcoholis Derivados clorados S.	Derivados- ftálicos.	Efecto retar- dado. Enterosoluble
I: Insoluble S: soluble PS: poco soluble TS: muy soluble.					

Tabla 8. Agentes filmógenos : Derivados maleicos. (7)

NOMBRE QUÍMICO	SOLUBILIDAD AGUA OTROS S.	PLASTIFICANTES	CARACTERÍSTICAS.
Salicilato de benzofenil.	S Alcohólic		Enterosoluble
Goma laca.	PS Alcohólic	Glicerina, Aceite de ricino Derivados ftálicos.	Enterosoluble
Resitina	S Alcohólic		Enterosoluble

I: Insoluble S: soluble PS: poco soluble TS: muy soluble.

Tabla 9. Agentes filmógenos : Diversos. (7)

NOMBRE QUÍMICO	NOMBRE COMERCIAL	SOLUBILIDAD AGUA OTROS S.	PLASTIFICANTES TS.	CARACTERÍSTICAS.
Copolimero de polietileno y anhídrido maleico (E.W.A.)	EMA : MOMABATO	S Cetónic		Enterosoluble
Copolimero de polivinilacetato anhídrido maleico (PVA/M.A.)	SA-TRES AMT ANJ TTS.	S Alcohólic S. Cetónic Esteres Aldehído S.	Derivados ftálicos. P.E.G.	Enterosoluble
Copolimero de estireno y anhídrido maleico. (ST/M.A.)	SPA: Pery Quince Sincialit	S Alcohólic S. Cetónic	Derivados ftálicos.	Enterosoluble

I: Insoluble S: soluble PS: poco soluble TS: muy soluble.

6.2. Plastificante.

Existen dos tipos de plastificación : la plastificación interna y la plastificación externa. La plastificación interna se obtiene por modificaciones moleculares del polímero durante su fabricación. La plastificación externa consiste en adicionar un plastificante a la solución filmógena para modificar las características de la película. (7)

Los plastificantes son productos poco volátiles (mayor a 250 grados centígrados), se combinan con sustancias orgánicas capaces de formar películas poliméricas homogéneas. (34) (35)

Por sus características, los plastificantes pueden modificar las propiedades físicas de la película, tales como dureza, adherencia, flexibilidad y brillo. (15) (38) (109) (127)

Los plastificantes deben de ser incoloros, inodoros, estables a la luz y a los agentes químicos, ser compatible con el aglutinante y estable al frío, del menor grado de acidez posible, resistente a la luz y al frío y miscible con los pigmentos.

Cuando el plastificante disuelve al producto formador de la película se le denomina gelificante (disolvente no volátil), por ejemplo el alcanfor y el fosfato de tricresilo son gelificantes de la nitrocelulosa. (182)

Los plastificantes son comúnmente empleados para proporcionar flexibilidad y para reducir la incidencia de los defectos de la película formadas por acción de los polímeros. Por esto su modo de acción y eficiencia optimizan la formación de la película.

El efecto de los plastificantes se basa en la reducción ó anulación de la temperatura de transición (Brittle point), es decir, la temperatura a la cual la sustancia pasa a un estado vítreo y está representado por un coeficiente de temperatura, que depende de varias propiedades físicas ó químicas tales como volumen específico, dilatación térmica, presión y calor específico que se pueden ver disminuidos por efectos del plastificante. (12) (15)

Lo anterior se explica debido a que la temperatura de transición de las sustancias presentan una elevada fragilidad, la cual se suprime por la adición de plastificantes. (157)

Teóricamente un modelo explica el efecto del plastificante, considerando que las pequeñas moléculas del plastificante se colocan entre las macromoléculas de la sustancia y reducen las fuerzas de atracción entre sí, de tal forma que las fuerzas de atracción entre las macromoléculas y las pequeñas moléculas del plastificante son más reducidas que las existentes entre las mismas macromoléculas. (12) (15) (35)

Algunos de los plastificantes más utilizados son :

- 1.- Diétil ftalato
- 2.- Diétil ftalato

- 3.- Dibutil ftalato
- 4.- Dioctil ftalato
- 5.- Glicerina
- 6.- Propilenglicol
- 7.- Polietilenglicol
- 8.- Triacetina
- 9.- Acetilados monoalcoholes
- 10.-Esteres de citrato : trietil citrato
- 11.-Esteres de ftalato : dietil ftalato

6.3. Opacantes y colorantes.

Los opacantes son sustancias químicas que disminuyen la intensidad de color de algunos colorantes al ser adicionados a éstos. Ejemplos de opacantes utilizados para fines farmacéuticos son el dióxido de titanio y el talco. (114)(122)

Los opacantes son inertes y no son tóxicos. Son utilizados en la formulación para recubrimiento en una cantidad no mayor de 0.1 al 1.0 % (13)

Se utilizan generalmente para dar uniformidad al colorante aplicado en la película. Se recomienda pasar el opacante por tamiz para eliminar impurezas que pueda tener éste. El inconveniente que presenta la utilización del opacante es que puede formar riscos en el comprimido; para evitar esto por lo general se adiciona polietilenglicol a la solución.

Colorantes.

Los colorantes son utilizados para proporcionar una apariencia estética del comprimido y para identificarlo como tal. Su uso depende de las propiedades físicas del colorante.

Los colorantes son clasificados de la siguiente manera :

- 1.- Colorantes (solubles en agua)
- 2.- Pigmentos (insolubles en agua)

1.- Colorantes : el uso de colorantes solubles en agua excluye a los colorantes laca, ya que éstos son solubles en solventes orgánicos utilizados en el recubrimiento de película orgánica.

Los colorantes se utilizan para recubrimientos de tipo acuoso.

El mayor problema que presenta el colorante es la tendencia a migrar cuando no se aplica correctamente. (199)

2.- Pigmentos : El uso de pigmentos particularmente la laca de aluminio proporciona buenas medidas de utilidad con respecto a la coloración de la película del comprimido recubierto. Se utiliza -- generalmente para recubrimientos de tipo orgánico.

El pigmento puede reducir la permeabilidad de la película. Se utiliza también como agente engrosante para incrementar el volumen del contenido de sólidos en el comprimido recubierto. (6)

El dióxido de titanio se utiliza frecuentemente como pigmento blanco, o bien en mezcla con otros pigmentos coloridos. Se utiliza también como pigmento el dióxido de hierro. Los pigmentos laca y las

lacas colorantes de alimentos fijados con óxido de aluminio se utilizan como tales en los recubrimientos orgánicos, ya que son solubles en solventes orgánicos.

La intensidad del color de recubrimiento de película depende de la proporción de la mezcla de pigmentos con dióxido de titanio.

Los pigmentos se utilizan cuando se desea un color con una intensidad especial.

La adición de talco ó estearato de magnesio es recomendable, ya que permite que el pigmento al ser distribuido en el comprimido sea de forma plana e uniforme. (112)

Cuando se utilizan lacas, se recomienda que la solución de laca y los solventes no se adicionen hasta que el procedimiento este por terminar.

Se prefiere utilizar el alcohol isopropílico para las suspensiones pigmentadas. La adición de alcohol isopropílico, acetona y cloruro de metileno a los pigmentos se recomienda para la preparación de estos, estos solventes se utilizan también como diluentes para suspensiones de tipo laca-pigmento. En casos especiales el alcohol metílico, el etanol, el cloroformo, ó bien mezclas de etanol-agua ó isopropanol, ó bien éter de petróleo, también se pueden utilizar.

Para ayudar a la solubilidad de algunos pigmentos se pueden

utilizar cosolventes como por ejemplo etil glicol, butil glicol, y acetato de etil glicol.

La suspensión de pigmento no es muy estable pero evita la sedimentación.

La suspensión de laca pigmento utilizada en una fórmula patrón contiene :

16 % P/P de materia sólida

4 % de laca

12 % P/P de otros sólidos.

La dilución de una concentración total de 8 al 10 % P/P facilita la aplicación de rocío, disminuye la adhesión y permite una distribución uniforme de la suspensión. (6)

6.4. Solventes.

La selección apropiada de solventes y del equipo apropiado para el recubrimiento de película dependen de los siguientes factores :

- 1.- Tipo de formulación y estabilidad mecánica durante la preparación.
- 2.- Solubilidad del fármaco y dependencia del pH.
- 3.- En caso de la aplicación de una película formada por laca, tomar en cuenta la influencia del pH, concentración iónica y enzimas digestivas, sobre todo en formas farmacéuticas de liberación retardada. (32)
- 4.- Farmacocinética y datos farmacológicos del fármaco.

Los principales solventes utilizados son alcoholes, derivados del cloro, cetonas, éteres e hidrocarburos. (6) TABLA 10.

TABLA 10. Clasificación de los principales solventes utilizados durante el recubrimiento de película. (7)

Alcoholes	Derivados del cloro	Cetonas	Esteres	Hidrocarburos.
Metanol	Cloruro de metileno	Acetona	Acetato de etilo	Hexano
Etanol	Cloroformo			
Propanol	Tetracloruro de carbono			
Butanol	Tricloroetileno.			

Para estudiar la compatibilidad que existe entre algunos solventes y otros, se realizan medidas de concentraciones considerando una unidad de medida conocida como MAC (concentración máxima admisible), además se considera la combustibilidad y la toxicidad de los solventes utilizados para recubrimientos de película.

Considerando las características técnicas durante el proceso de recubrimiento, se toman en cuenta propiedades físicas del solvente a utilizar, considerando los problemas asociados con el aire de salida durante el proceso de recubrimiento. TABLA 11.

TABLA 11.

Solventes	Punto de ebullición (C)	Perfil de evaporación	Calor de vaporización (J/g)	Presión de vapor 20 C (mmbar)	MAC ppa. (mg/m ³)	Temp. de ignición (C)
Etanol	78.3	8.3	855	59	1000	425
Eter etílico	34.6	1.0	374	587	400	170
Acetona	56.2	2.1	520	233	1000	540
Eter de pe-tróleo	100-140	7.5	300	50	500	260
Cloroformo	61.3	2.5	247	210	10	-
Isopropanol	82.0	11.0	667	43	400	425
Metanol	64.6	6.3	1102	128	200	455
Cloruro de metileno	40.1	1.8	321	453	200	-
Agua	100.0	60.0	2264	17.5	-	-

! aproximadamente

Desventajas que presentan los vehículos orgánicos.

- 1.- Toxicidad.
- 2.- Flammabilidad.
- 3.- Presencia de trazas residuales de los solventes en los comprimidos recubiertos.
- 4.- Costo de los solventes.
- 5.- Contaminación ambiental.

TABLA 12. Toxicidad de algunos solventes orgánicos. (7)

SOLVENTES	TOXICIDAD	RIESGOS
Acetato de etilo	Irritante de la mucosa respiratoria y conjuntiva.	Flamabilidad
Acetona	Toxicidad crónica y a veces aguda, en presencia de otros solventes.	Flamabilidad
Etanol	Tóxico en presencia de otras sustancias y por inhalación del vapor. Irritación de mucosas- cefalea, somnolencia.	Flamabilidad
Metanol	Por inhalación.	Flamabilidad
Isopropanol	Por su volatilidad -- causa toxicidad encefálica.	Flamabilidad
Cloruro de metileno	La toxicidad crónica -- provoca anemia; por -- contacto causa dermatosis; lesiones oculares.	No es flamable Por humedad se descompone en HCl.
Cloroformo	Toxicidad aguda : 200 - mg/l de aire. Efecto anestésico por inflamación e irritación de mucosas; provoca alteraciones cardíacas, nerviosas y hepáticas.	No inflamable
Tetracloruro de carbono	Límite de tolerancia por inhalación 0,2 mg/l de - aire. 400 mg/l es mortal. Altera el sistema nervioso central, hepático y renal. La toxicidad aumenta por la presencia de alcohol.	No inflamable No combustible. Por calor se descompone en CO, HCl y fosgeno.

6.5. Otros ingredientes.

Antiestáticos.

Son sustancias que neutralizan las cargas presentes en la solución recubridora durante el recubrimiento de película; las cargas se neutralizan por medio de la recirculación de las partículas presentes en la solución recubridora.

Los antiestáticos son sustancias que se incluyen en la formulación de recubrimiento para reducir la intensidad de carga que se presenta durante el procedimiento de recubrimiento de película.

(13)

Ejemplos de estas sustancias son ésteres de grasas de polialcoholes y de acetaminofenol.

Aromatizantes (edulcorantes).

Se consideran los aromatizantes de una película de acuerdo a las características que tenga el aromatizante; se emplea de acuerdo a las formas farmacéuticas específicas y a las condiciones específicas tales como :

- 1.- En caliente (a 50 C)
- 2.- En corriente de aire
- 3.- En pulverización.

Como edulcorantes se emplean azúcar ó derivados de la sacarina. Generalmente son insolubles en la solución de recubrimiento; su solubilidad depende del tamaño de las partículas presentes en la solución de recubrimiento, y éstas deben de ser inferiores a 50 micrones. (17)

Agentes de adherencia.

Se utilizan como agentes de adherencia los polietilenglicoles.

Para que una película se adhiera perfectamente sobre la superficie de recubrimiento, se adiciona a la formulación de recubrimiento una cantidad variable de PEG (polietilen glicol) 4000 ó 6000. (13)

Agentes de lisado.

Para obtener un aspecto brillante de los comprimidos terminados de recubrir, se toma una solución diluida de :

- 1.- Acido estearico ó
- 2.- PEG 6000

Esta solución se adiciona durante 5 minutos para asegurar el lisado.

Según sea la formulación adoptada se pueden obtener películas con

características diferentes : (b) (25)

- 1.- Películas continuas : se obtienen con metil celulosa, etil celulosa, y acetato ftalato de celulosa.
- 2.- Películas discontinuas : se forman por la incorporación de constituyentes como PEG, que tiene la función de interrumpir el intercambio de macromoléculas derivadas de la celulosa.
- 3.- Películas de recubrimiento : son obtenidas por medio de la adición de cantidades mínimas de PEG de alto peso molecular.

6.6. FORMULAS BASICAS.

6.6.1. Fórmulas a base de resinas acrílicas.

Fórmula para recubrimientos incoloros de rápida disgregación.

(15) (56)

	Partes en peso.
EUDRAGIT E 30 D	333
Talco y/o estearato magnésico	20
Hidroxipropilmetilcelulosa	10
Emulsión antiespumante	1
Agua	286
	<hr/>
	650
Contenido en sólidos	20.1 %
Contenidos en laca seca	15.4 %

Procedimiento :

Se dispersan finamente en el agua indicada el talco y/o estearato magnésico, hidroxipropilmetilcelulosa y la emulsión antiespumante y a continuación se mezcla con EUDRAGIT E 30 D, utilizándose agitadores de bajo número de revoluciones.

La parte de éter de celulosa origina la desintegración de la

película en pocos minutos, independientemente de la propiedad de desintegración o hinchamiento del núcleo.

La cantidad de laca en gramos, se toma al pulverizar 10 Kg de comprimidos de tamaño medio (8 mm de diámetro, 4 mm de altura y 200 mg en peso) para una capa de 1 mg/cm^2 de laca seca sobre la superficie del comprimido.

Esta fórmula puede emplearse sin añadir la hidroxipropilmetilcelulosa para recubrimientos de acción retardada sobre granulos esféricos, microgrageas, pellets ó cristales de sustancias activas.

Fórmula para recubrimientos teñidos de rápida desintegración.

(56)

	Partes en peso
I. Suspensión de pigmento	
30 % de materias secas	
Agua	700
talco/estearato magnésico	159
óxido de titanio/pigmento	100
hidroxipropilmetilcelulosa	10
polywachs 6000	30
antiespumante	1

	Partes en peso
II. Dispersión de laca	
Eudragit E 30 D	
Agua	333
Suspensión de laca pigmentada	667
	<hr/>
	2000
Contenido en sólidos	20 %
Contenido en laca seca	5 %

Para preparar la suspensión de pigmento en la cantidad de agua especificada, se añaden los sólidos y se mezclan. La HPMC se diluye previamente al 10 % en agua y el polywachs 6000 se añade en solución al 33 % en agua. Enseguida se dispersa finamente la suspensión del

pigmento mediante un sistema dispersor adecuado (molino dentado coloidal, molino de discos de corindón ó molino de bolas) y se añade a la dispersión diluida de EUDRAGIT E 30 D, antes de su utilización. La mezcla debe de ser empleada dentro de uno ó bien en dos días.

La aplicación de esta fórmula (en g) sobre 10 kg de comprimidos de tamaño medio (8 mm de diámetro, 4 mm de altura y 200 g en peso) corresponde a una capa de laca seca de 1 mg/cm^2 .

Esta fórmula se puede emplear sin la adición de HFMC, como recubrimiento final teñido para formas ya recubiertas con una capa que requieren de un efecto retardado adicional.

El talco y el estearato magnésico tienen la función de ser agentes aislantes y alisantes. Disminuyen la pegajosidad de la película que se está secando y confieren una superficie lisa a la película. El estearato de magnesio se dispersa fácilmente y sedimenta lentamente, retrasando la sedimentación de la suspensión del pigmento.

El dióxido de titanio y los pigmentos junto con la laca Eudragit E 30 D deben de teñir uniformemente el recubrimiento.

El Eudragit E 30 D tiene muy alto poder aglutinante del pigmento. Los polietilenglicoles (Polywachs, Carbowax), polivinilpirrolidona (Kollidon 25), el ácido graso de polioxietilensorbitol (Tween 60 y 80) se utilizan como emulsionantes, humectantes ó estabilizantes. Se recomienda añadirlos a la suspensión de pigmentos en la forma de solución acuosa al 33 %. También actúan como reforzantes del brillo por lo que pueden emplearse tipos de peso molecular de 600 - 20000 que dan buenos resultados.

6.6.2. Formulaciones a base de derivados celulósicos.

Fórmula para recubrimiento acuoso con Aquacoat. (1)

	Partes en peso
Aquacoat ECD-30 (30 P/P)	2.23
HPMC-E5 (19 % P/P) solución	35.18
Dibutilsebacato	1.33
Pigmento naranja Okie	7.01
Agua destilada	34.45
	100.00

Viscosidad (cps) : 300 - 400
 Porcentaje de sólidos (P/P): 21.7

Preparar la HPMC con el agua correspondiente con continua agitación, durante 3 minutos, enfriar la solución a temperatura ambiente y llevar la solución al 19 % en agua. Enseguida, adicionar el DBS (dibutil sebacato) a la solución de aquacoat y agitar durante 30 minutos. Adicionar el pigmento a la solución de HPMC y se mezcla 2 ó 3 veces por 10 minutos. Ajustar el volumen final con agua y mezclar por 10 minutos.

Fórmula para recubrimiento acuoso Aquacoat. (1)

Suspensión
 Partes en peso.

Aquacoat	20.13
Dibutilsebacato (DBS)	1.20
HPMC-E5 (11 % solución)	54.92
Agua	18.10
Chroma-lote, color acuoso	5.00
PEG 8000	0.12
Tween 80	0.50
Total	100.00

Porcentaje de sólidos (P/P) 19 %

Fórmula para lustrar la película.

Sólidos secos

Opadry lustrador de recubrimiento 300 g
Agua (10 litros)
Porcentaje de sólidos (P/P) : 3 %
20 % Aquacoat de sólidos secos
2 % en HPMC E-5 de sólidos secos
0.5 % de suspensión de recubrimiento en peso.

Una formulación tipo para un recubrimiento con aquateric en un bombo convencional puede ser la siguiente :

	Suspensión (g)	Sólidos secos (g)	Sólidos P/P %
Aquateric	175.00	175.00	72.10
DEP 35 %	61.25	61.25	25.23
Tween 80.1 % emulsif.	1.75	1.75	0.72
Cotolene (pigmento - naranja) 45.1 % sól.	10.50	4.73	1.95
		<hr/>	<hr/>
		242.73	100.00
Agua purificada	1369.50		
	<hr/>		
	1618.00		

Porcentaje en sólidos en suspensión 15 % (P/P). (36)

Las condiciones de operación para estos tipos de recubrimientos son las siguientes : (1) (15) (193) (212)

Peso de las tabletas (Kg)	2
Proporción de fluidos (ml/min)	17
Aire de salida (°C)	74
Aire de entrada (°C)	42
Temperatura de la tableta en el lecho (°C)	32
Aire de atomización (psi)	20
Velocidad del bombo (rpm)	15
Tiempo de recubrimiento (min)	95
Adición en peso de la película (% P/P)	9.6

CAPITULO 7.

CAPITULO 7.

TECNICAS DE RECUBRIMIENTO.

CAPITULO 7.

TECNICAS DE RECUBRIMIENTO.

El equipo de recubrimiento se conoce como paila, también conocida como copon, turbina ó bombo. Es un recipiente en forma elipsoide de velocidad graduable, capaz de girar sobre su eje y en el que se colocan los comprimidos a recubrir. Al girar, debido a la fuerza centrífuga y a la fricción, el lote adopta una posición de talud, y al rodar los comprimidos, éstos ascienden en el sentido del giro hasta cierta altura para luego caer (por gravedad) en forma de cascada. Sobre los comprimidos en movimiento se vierten las soluciones recubridoras, se remueven manualmente los comprimidos para mantener una distribución uniforme, después se procede al secado ó evaporación del líquido (vehículo), por medios térmicos (inyección de aire caliente). (4) Un ejemplo de este sistema puede observarse en la (FIG.19)

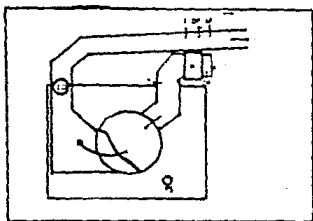


FIG. 19. Diagrama de un sistema de recubrimiento en -- bombo, sistema de manejo en aire y localiza-- ción.

F = filtro
H = calorímetro
ED= regulador de aire - de salida
T = termostato
DP= punto de rocío
AF= flujo de aire
PS= indicador de la velocidad del bombo.
(70)

7.1. Técnicas de recubrimiento convencional.

La forma de recubrimiento en paila consiste en la adición gradual de cantidades de la solución recubridora. Se utiliza un recipiente cilíndrico con cubierta perforada, el cual tiene implementado un sistema de rociamiento en donde la solución recubridora se adiciona por un proceso de adhesión interna. El procedimiento de rociamiento se acompaña con la introducción de aire en la parte alta de las perforaciones y sale por movimiento de rotación en la parte inferior del bombo. (6)(180)

Después de que cierta cantidad de la solución recubridora aplicada en un cierto tiempo, se permite que el líquido se disperse completamente en el contenedor. Para facilitar la transferencia uniforme del líquido, las tabletas se agitan con la mano o bien se utiliza un bombo de mayor capacidad para evitar así problemas de mezclado asociados con la presencia de manchas, que es un rasgo característico de la utilización del bombo convencional.

Finalmente las tabletas son secadas directamente con la introducción de aire en la superficie de las tabletas.

En un principio esta técnica se aplicaba para el procedimiento de recubrimiento por azúcar; actualmente se utiliza para la aplicación manual de líquidos recubridores durante el procedimiento de

recubrimiento de película, donde usualmente el líquido es adicionado utilizando una técnica de rocío o spray. (2) (172) (174)

El equipo de rocío utilizado es de dos tipos :

- 1). Rocío hidráulico : donde el líquido de recubrimiento es bombeado bajo presión a una boquilla de rocío, y la atomización del líquido ocurre como si emergiera por un orificio muy pequeño; esto es análogo al efecto de intercambio cuando uno toca ligeramente sobre la punta de una manguera de rocío.
- 2). Rocío de aire : en el cual el líquido es bombeado a pequeñas presiones ó sin presión alguna con la boquilla con la cual el líquido es atomizado mediante la introducción de aire por compresión, que está en contacto con la corriente del líquido que pasa sobre el orificio de la boquilla. (172) (174)

En general el método de recubrimiento consiste en el recubrimiento por bombo ó paila a una humedad controlada, en donde se procesa aire de entrada. Se provee un flujo unidireccional de aire hacia el lecho y en las perforaciones del bombo, aumentando la eficiencia del recubrimiento. (FIG. 20). (6) (172) (174) (180)

Las soluciones recubridoras pueden ser adicionadas al bombo mediante un proceso continuo e intermitente y se aplica un sistema de rocío al aplicar la solución recubridora.

Esta técnica se puede aplicar para recubrimientos de película en base orgánica ó para recubrimientos de película en base acuosa.

El uso de técnicas de rocío permite la liberación de gotas atomizadas finas de la solución de recubrimiento hacia las tabletas que se encuentran en continuo movimiento y previene de la adhesión de las tabletas con ellas mismas y en el bombo durante el secado. Todas las fases se llevan a cabo mediante un proceso de rocío que es continuo, consecutivo e intermitente.



FIG. 20. Recubrimiento de película en un bombo convencional.

Para el recubrimiento de película con la utilización de lacas el procedimiento se adaptó de acuerdo a las condiciones de secado del bombo recubridor en el cual se prefiere utilizar técnicas de recubrimiento con la introducción de aire lento y con una liberación de aire rápida mediante un procedimiento de rocío intermitente.

La técnica de recubrimiento utilizando un bombo convencional es adecuada para recubrimientos de azúcar y para recubrimiento de película en base acuosa; y se puede adaptar para recubrimientos de película en base orgánica, que varía de acuerdo al tipo de formulación requerida. Ciertos experimentos indican que el recubrimiento de película aplicado a tabletas u otras formas farmacéuticas sólidas para recubrir dependen del tipo de bombo y de la forma geométrica de este, por ejemplo el bombo de recubrimiento Pellegrini el cual es angular y proporciona una rotación horizontal.

La geometría del bombo se considera como un sistema integral simple apropiado para dar un mezclado más uniforme. El bombo Pellegrini se desarrolló para capacidades que alcanzan intervalos de 10 Kg de escala en el laboratorio y en la Industria Farmacéutica de 1000 Kg. Una variante del bombo Pellegrini es el bombo Hush el cual debe de estar aislado para reducir el ruido que produce el bombo. (FIG. 21)

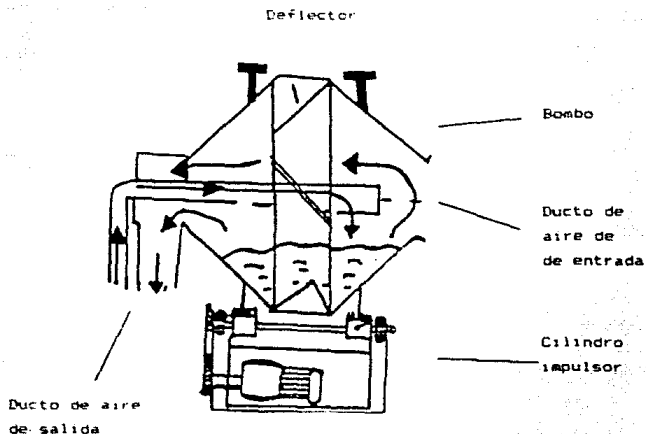


FIG. 21. Diagrama esquemático de un bombo de recubrimiento Pellegrini. (2)

Para controlar el aire de entrada y de salida en el bombo, se puede adaptar una pistola rociadora que se ajusta en el orificio en donde pasa el ducto de aire. (6) (172) (174)

Otro tipo de adaptación en el bombo se conoce como proceso de inmersión, el cual utiliza dos sistemas de cámara situadas en el lecho de las tabletas, permitiendo que el aire caliente se introduzca directamente sobre el lecho de las tabletas, el aire se libera mediante una cámara perforada. Este equipo frecuentemente se adapta a los tipos de bombos convencionales de tipo Pellegrini, el cual también

se adapta a un procedimiento de secado rápido, esto se conoce como sistema recubridor de secado rápido. (FIG. 22). (2) (172) (180)

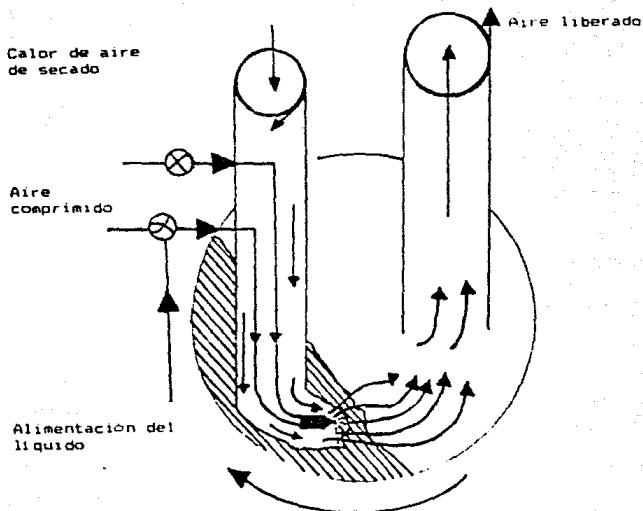


FIG. 22. Diagrama esquemático de un tubo de inmersión para el aparato de recubrimiento de película. (2)

7.2. Técnica de recubrimiento con bombos horizontales.

Consiste en la aplicación de recubrimiento de película con la utilización de un bombo de modelo cilíndrico ó paila horizontal, en donde las paredes están perforadas de tal manera que es posible formar un sistema en el cual al adicionar las soluciones recubridoras el aire fluye por succión sobre el lecho de comprimidos evitándose zonas de turbulencia ó ausencia zonal de flujo de aire. La descarga de aire húmedo se hace funcionar por la succión realizada en el sistema múltiple de salida; el secado es rápido y el procedimiento es corto. (FIG. 23). (4) (172) (180)

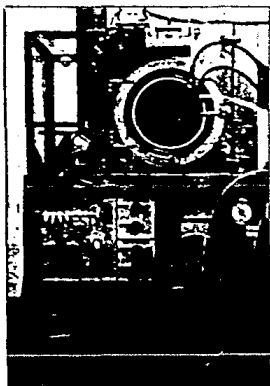


FIG. 23. Recubrimiento de película en bombos horizontales (Accela - Cota) acoplados a un sistema de atomización.

La Accela - Cota es un bomo angular rotatorio con un eje horizontal. La porción plana del bomo está completamente perforada, permitiendo el aire de entrada para un volumen requerido y una temperatura adecuada para mantener un recubrimiento óptimo; se introduce el aire en posición directa por debajo de la "cascada" de comprimidos presentes en el lecho. La capacidad para utilizar este equipo incluye intervalos en el laboratorio de 10 a 15 Kg y en la Industria de 700 kg. (2) (FIG. 24)

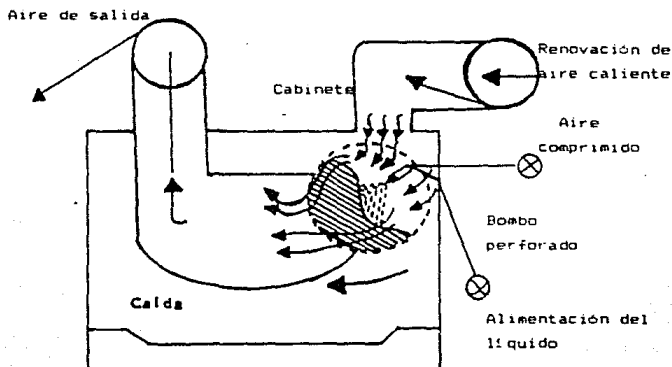


FIG. 24. Diagrama esquemático de un bomo Accela - Cota. (2)

Una variación del bombo Accela - Cota es el bombo recubridor H1, el cual tiene un área perforada entera que reemplaza las 4 perforaciones en cubo unidas a los conductos de aire. Esto no permite una entrada continua de aire en el bombo; el aire caliente es introducido directamente en la apertura del bombo y no sobre este. Los intervalos para las capacidades que puede recubrir el bombo son 300 mínimo y 700 kg máximo; este bombo tiene una apertura en la periferia para descargar directamente dentro de un depósito situado cerca del bombo. (FIG. 25)

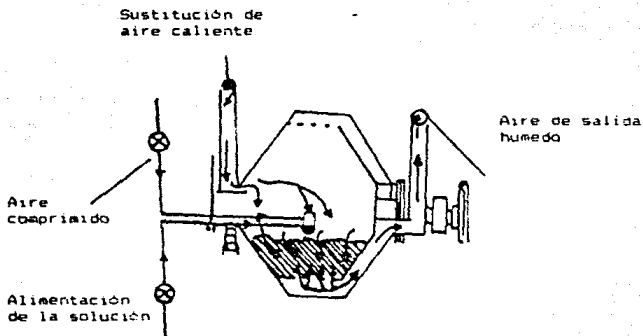


FIG. 25. Diagrama esquemático del recubridor H1. (2)

Otra variante de este tipo de bombo que tiene la capacidad de secar rápidamente es el recubridor seco. Está constituido de dos piezas, en donde el aire caliente es introducido dentro, en el respaldo de la "cascada" de tabletas por medio de los ductos fijados en la parte externa del bombo unido a un lado de la zona perforada del bombo, el cual tiene un sistema de levantamiento de comprimidos que ayuda a un mejor mezclado. El aire liberado se distribuye en la parte posterior del bombo. (2) (FIG. 26)

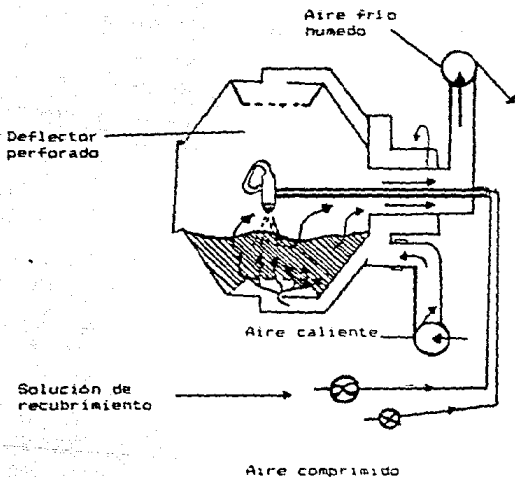


FIG. 26. Diagrama esquemático de un recubridor seco. (2)

7.3. Técnica de recubrimiento por lecho fluidizado.

Esta técnica representa una gran eficiencia en el secado. El procedimiento consiste en el soporte de las tabletas a recubrir sobre una columna de aire en movimiento permitiendo la formación de grandes áreas de contacto entre el medio de secado y los comprimidos en los cuales los solventes son removidos rápidamente. (2) (16)

El equipo de lecho fluidizado se utiliza especialmente para recubrimiento de película.

El fundamento de este sistema consiste en pasar aire a través de un lecho de sólidos divididos mediante un flujo de velocidad adecuada, en donde se eleva un bloque de comprimidos dando la impresión de que los comprimidos fluyen. El procedimiento se realiza en un cilindro metálico y el aire se introduce desde abajo. Los comprimidos ascienden hasta cierta altura para después caer por gravedad y reiniciar el ascenso. (4) (42) (43)

Los dispositivos de inyección de soluciones recubridoras se pueden adaptar en cualquier sitio del cilindro de preferencia abajo de éste. Se adaptan espigas termosensibles (termistores) ubicadas en la entrada y en la salida de la corriente de aire que controlan las condiciones operatorias al programador. (FIG. 27). (46)



FIG. 27. Columna para recubrimiento por lecho fluido.

Cuando se trabaja con soluciones filmógenas el equipo se adaptará para recuperar los vapores del solvente. en recubrimiento de tipo orgánico, el adaptador se conecta a tierra y se adapta a prueba de explosiones. (46)

Ejemplos de este tipo de sistemas de recubrimiento son los modelos Wurster (FIG. 28) y el modelo Flo (FIG. 29), este último no utiliza el principio de partición interna de recubrimiento, en éste se adapta una pistola de rocío en la pared de la columna sobre un ángulo hacia abajo. (2) (42) (43)

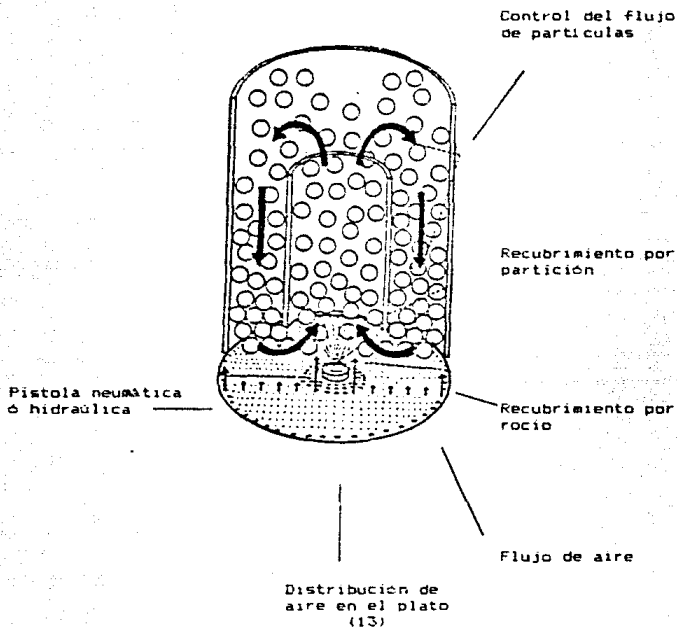


FIG. 28. Diagrama esquemático del recubrimiento de lecho fluidizado wurster. Las perforaciones distribuidas en el plato designan el control de dirección de partículas en movimiento. (2)

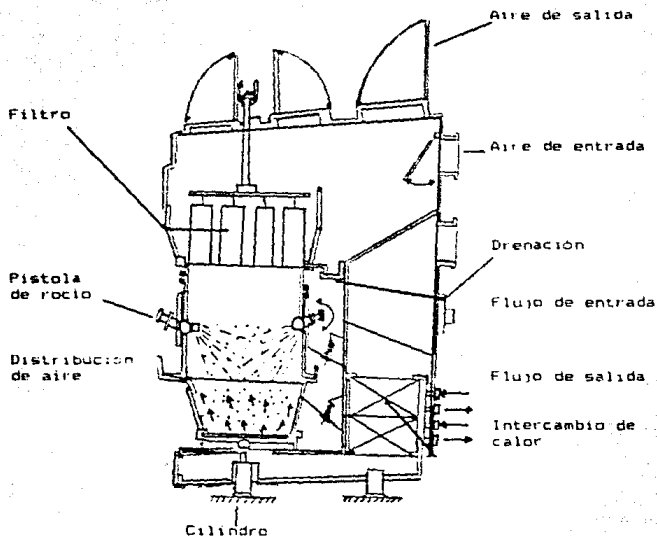


FIG. 29. Diagrama esquemático del recubridor Flo. (2)

El principal inconveniente de esta técnica consiste en la abrasión que se produce en los comprimidos por la fluidización. (FIG. 30). (FIG. 31), y (FIG. 32). (4) (6) (46) (47)

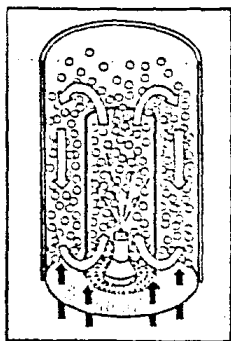


FIG. 30. Proceso de recubrimiento con un sistema inferior de atomización en una columna Wurster. (29)

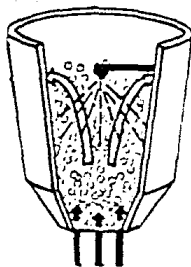


FIG. 31. Proceso de recubrimiento con rocío en la cima de un granulador de lecho - fluidizado convencional. (29)

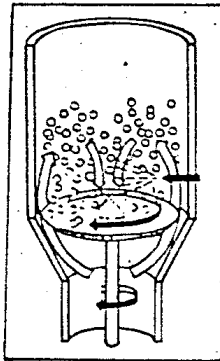
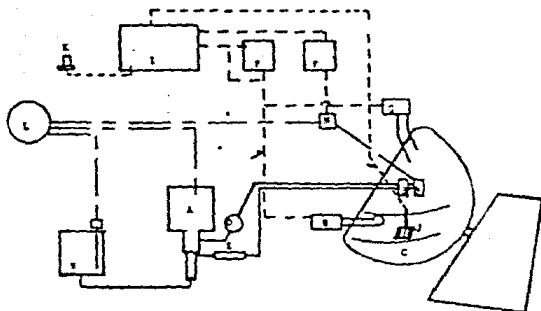


FIG. 32. Proceso de recubrimiento con rocío tangencial en un granulador de rotor. (29)

7.4. Sistemas de recubrimiento automático.

Consiste en el desarrollo de un proceso de donde todas las variables son predeterminadas, las cuales llevan un control y el monitoreo de varios parámetros durante el proceso, que pueden mantenerse mediante un microprocesador ó bien mediante un sistema de computación central. El sistema detecta las condiciones del proceso como flujo de aire, temperatura, aplicación de volúmenes de solución recubridora y control de entrada y de salida de aire.

(FIG. 33). (2) (50) (94) (173) (176)



- A: sistema de rocío cerrado
 B: pistola de rocío
 C: bomo de recubrimiento
 D: horno
 E: sistema de circulación
 F: aire seco y de rocío
 G: aire liberado
 H: recirculación del sistema de aire
 I: analizador de humedad
 J: electrodo automatico
 K: electrodo manual
 L: aire comprimido
 M: linea de contacto
 N: tanque de mezclado; sin. recubridora, linea eléctrica y aire comprimido.

FIG. 33. Unidad de programación para recubrimiento utilizando un sistema automatico. (175)

CAPITULO 8.

CAPITULO 8.

PARAMETROS INVOLUCRADOS DURANTE EL RECUBRIMIENTO.

CAPITULO 8.

PARAMETROS INVOLUCRADOS DURANTE EL RECUBRIMIENTO.

Los parámetros que se consideran durante el proceso de recubrimiento incluyen : al sistema de secado, el cual involucra la calidad de aire y la cinética de secado; así como el sistema de mezclado, el cual depende de la técnica de recubrimiento aplicada y de la habilidad para recubrir los núcleos; y al sistema de atomización, el cual es un factor determinante para efectuar un óptimo recubrimiento de película independientemente de la técnica utilizada.

El control de los parámetros anteriormente mencionados juega un papel fundamental para que se lleve a cabo un buen recubrimiento de película para obtener un producto de buena calidad.

CAPITULO 8.

PARAMETROS INVOLUCRADOS DURANTE EL RECUBRIMIENTO.

8.1. Sistema de secado.

8.1.1. Calidad de aire.

En general para el recubrimiento, ya sea acuoso u orgánico se consideran factores de importancia la entrada y la salida de aire.

El aire de entrada se debe de controlar adecuadamente, ya que dependiendo de la introduccion de aire en el lecho de los comprimidos durante el recubrimiento dependerá la calidad del secado de éstos. por lo general se introduce aire caliente en el lecho de los comprimidos y se regula de acuerdo a la temperatura de secado.
(65)(66)(172)(202)

En el bombo recubridor debe de existir un ducto que permita la salida de aire.

La calidad de aire se determina de acuerdo al sistema de recubrimiento, la técnica de recubrimiento, tipo de recubrimiento y a las condiciones de recubrimiento que se tengan. (77)(189)

8.1.2. Control de la calidad de aire.

De acuerdo al proceso de fabricación, la formación de la película pasa por un proceso constante de humidificación y secado. Esta operación se controla midiendo las condiciones de aire de entrada y del aire de salida de la turbina o bombo. (200)(201)

La aplicación de la solución de recubrimiento permite que la humedad de aire de salida aumente y la temperatura de aire de salida disminuya en el bombo. Este fenómeno se representa mediante un equilibrio establecido entre las condiciones de aire caliente inducido y la proporción que se evapora, en estas condiciones la cantidad de aire caliente inducido permite que la velocidad de secado establecido sea constante. Este fenómeno se representa mediante una curva típica de secado. (7) (FIG. 34)

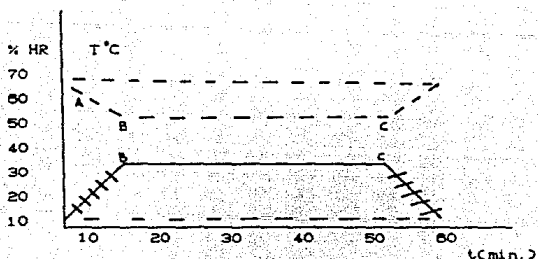


FIG. 34. Curva típica de secado. (7)

En la FIG. 34. el punto A representa el inicio de recubrimiento, que va a la par con el proceso de atomización. El segmento A-B corresponde al periodo permanente para alcanzar la temperatura de equilibrio de los comprimidos húmedos. El final del proceso se indica por la medición de las calorías absorbidas que se producen a partir del aire caliente inducido que son iguales a la proporción del líquido evaporado. El punto B es la fase estable que se prolonga y está representado por la pendiente, esto es durante el proceso de recubrimiento. El punto C indica el final del recubrimiento y de la atomización.

8.1.3. Análisis de la cinética de secado.

Velocidad de secado.

La velocidad a la cual la solución recubridora se evapora en la superficie de un sólido se representa por la siguiente ecuación (7):

$$\frac{dw}{dt} = K_S (P_s - P_a) \Delta$$

$$\frac{dw}{dt} = K_S (H_s - H_v)$$

En donde :

dw/dt = es la velocidad instantánea de secado

S = es la superficie de evaporación

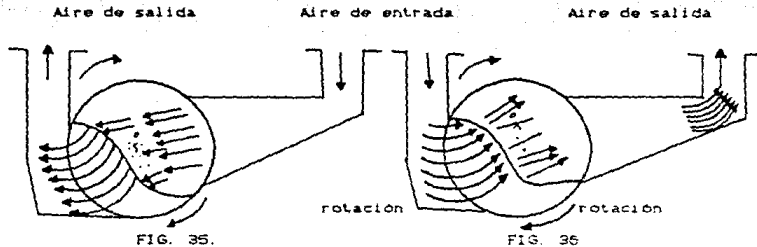
K = es el coeficiente de transferencia de masa

P_s y P_a = son las presiones parciales de vapor del líquido a eliminar y del aire de secado

H_s y H_v = son las humedades relativas del líquido a eliminar y del aire de secado.

Existen dos tipos de sistemas de secado :

- 1.- Cuando el aire de secado circula perpendicularmente sobre el lecho y sobre la corriente de atomización. FIG. 36.
- 2.- Cuando el aire de secado circula perpendicularmente sobre el lecho a contracorriente de la atomización. FIG. 35.



Sistemas de secado. (7)

De acuerdo a los sistemas de secado los comprimidos son sometidos a una corriente de aire caliente.

La transferencia de calor se deduce por el cambio debido al calor, explicado por la siguiente ecuación :

$$\phi = Q / t$$

En donde la liberación del calor (ϕ) es igual a la cantidad de calor (Q) en joules, que se propaga por unidad de tiempo (t) en segundos.

Las variables que influyen en la transferencia de calor durante el secado son (7):

- a). La velocidad de aire de secado (de entrada y salida)
- b). La temperatura de aire de secado (de entrada y salida)
- c). La humedad de aire de secado (de entrada y salida)

Para el secado se aplica la siguiente ecuación :

$$\alpha = KG^{0.4}$$

En donde G = es la liberación de aire en Kg/m^2h

K = es una constante obtenida empíricamente

α = es el coeficiente de convección

En los sistemas de secado por convección, la transferencia de calor involucra la siguiente ecuación :

$$\alpha = Q/S (\phi_1 - \phi_2)$$

En donde α ó coeficiente de convección está representado por la siguiente ecuación :

$$\alpha = \frac{Q}{St (\phi_1 - \phi_2)}$$

Donde Q = es el calor que se propaga

S = es la velocidad de secado

ϕ_1 = es la liberación de calor inicial

ϕ_2 = es la liberación de calor final

t = es el tiempo de secado

Analizando las relaciones anteriores la velocidad de secado está en función de las siguientes variables :

- 1.- Estado higrométrico del aire inducido : referido a los cambios de tensión de vapor y a la humedad relativa durante el secado.
- 2.- Temperatura del aire : relacionada con la humedad relativa del sistema, se mide por la capacidad de secado del sistema.
- 3.- Velocidad de aire caliente : referido a la transferencia de calor y transferencia de masa durante el secado.

calor y transferencia de masa durante el secado.

- 4.- Superficie del comprimido a secar : depende del sistema de rotación del bombo, se da en revoluciones por minuto (rpm).
- 5.- Sensibilidad del comprimido al calor : involucra la velocidad de secado por acción de la temperatura de aire: ya que por efecto del calor el producto puede sufrir degradaciones de orden químico.

Un factor que relaciona la velocidad de secado del recubrimiento de película y las variables del proceso se deriva de principios termodinámicos, por lo cual es un factor termodinámico el que relaciona ecuaciones de transferencia de masa y calor. (55)(70)

Para evaluar este factor se utiliza un procedimiento que se basa en la determinación de un modelo matemático para desarrollar la relación termodinámica y la transferencia de masa en el proceso de recubrimiento para combinarlas en una cuantitatividad simple que es indicativo de la velocidad de secado de la película. Este modelo permite que los parámetros relacionados con el producto puedan ser evaluados utilizando una ecuación exacta.

Este modelo se aplica al recubrimiento de película de tipo acuoso, ya que es un proceso que utiliza aire caliente para evaporar agua de la solución recubridora siendo esparcida sobre la superficie de las tabletas, siempre y cuando la temperatura, velocidad de flujo y humedad de aire de entrada, velocidad de liberación de la solución recubridora, temperatura y humedad de aire disipado se mantengan

constantes.

La nomenclatura utilizada es la siguiente :

- A_H = Area superficial de la transferencia de calor
- A_M = Area superficial de la transferencia de masa
- C_P = capacidad de calor específico de aire
- h_{A1} = entalpía de aire de entrada del volumen control
- h_{A2} = entalpía de aire de salida del volumen control
- h_{L1} = cambio en la entalpía del agua
- h_H = coeficiente de transferencia de calor promedio
- h_{L10} = entalpía del líquido de entrada correspondiente al volumen control

- h_M = coeficiente de transferencia de masa promedio
- h_V = entalpía de vapor de agua
- h_{V1} = entalpía del vapor de entrada del volumen control
- h_{V2} = entalpía de vapor de salida del volumen control
- Le = número de Lewis
- M = peso molecular del agua
- m = masa relacionada con la velocidad de evaporación del agua
- m_S = masa de aire seco
- m_{A1} = masa de aire seco de entrada correspondiente al volumen control
- m_{A2} = masa de aire seco de salida correspondiente al volumen control
- m_{L10} = masa del agua líquida de entrada correspondiente al volumen control
- m_V = masa de vapor de agua
- m_{V1} = masa de vapor de agua de entrada correspondiente al volumen control
- m_{V2} = masa de vapor de agua de salida correspondiente al volumen control

- P_V = presión parcial de vapor de agua
- P'_V = presión parcial de vapor de agua durante los cambios de transferencia de masa
- P_D = presión parcial de vapor de agua a cond. de flujo libre
- R = constante universal de los gases

- T_s = temperatura superficial de la transferencia de calor
- T_v = temperatura superficial de la transferencia de masa
- T_1 = temperatura de aire de salida
- T_2 = temperatura de aire liberado
- T_a = temperatura del aire de flujo libre
- W = proporción de humedad
- W_1 = proporción de humedad de aire de salida
- W_2 = proporción de humedad del aire liberado
- δ = densidad de flujo de aire

El volumen control en una tableta que se va a recubrir representa el enlace entre la superficie de ésta y el sistema de recubrimiento.

El procedimiento para realizar un recubrimiento de tipo acuoso es el siguiente: una mezcla de vapor y aire caliente entran al sistema correspondiente al volumen control del bombo de recubrimiento junto con una solución recubridora que contiene agua, manteniendo una temperatura baja acoplado con un sistema de espolvoreamiento con talco. La masa de agua y aire, y de vapor y líquido correspondientes al volumen control es igual a la masa de recubrimiento de la tableta si ésta no es mojada al punto de saturación.

Esto es, porque toda la energía requerida para evaporar el agua en la solución recubridora proviene del aire caliente de entrada, y el recubrimiento por película acuosa es básicamente un proceso de enfriamiento de evaporación de tipo adiabático. Como resultado la entalpía total del sistema se mantiene constante (41), por lo cual la primera ley de la termodinámica puede ser escrita como sigue :

$$m_{A1} h_{A1} + m_{V1} h_{V1} + m_{L1Q} h_{L1Q} = m_{A2} h_{A2} + m_{V2} h_{V2} \quad (1)$$

En donde :

$$m_{A1} = m_{A2} = m_A$$

$$m_{L1Q} = m_{V2} - m_{V1}$$

$$W = m_V / m_A$$

Si la ecuación de la primera ley de la termodinámica se divide entre m_A y se sustituyen las anteriores ecuaciones, entonces formamos una nueva ecuación :

$$h_{A1} + W_1 h_{V1} + (W_2 - W_1) h_{L1Q} = h_{A2} + W_2 h_{V2} \quad (2)$$

Rearreglando términos y sustituyendo $C_p (T_1 - T_2) = h_{A1} - h_{A2}$ en la ecuación (2), se forma la siguiente expresión :

$$C_p (T_1 - T_2) + W_1 h_{V1} + (W_2 - W_1) h_{L1Q} - W_2 h_{V2} = 0 \quad (3)$$

La ecuación de la primera ley define la relación exacta entre la temperatura, humedad, velocidad de flujo de aire de entrada, velocidad de liberación de la solución y la temperatura y humedad de aire de salida. La ecuación puede ser utilizada para determinar como un incremento en la velocidad de esparcimiento de la solución recubridora afecta la temperatura del recubrimiento en la tableta; también se puede utilizar para determinar la velocidad de flujo de aire de entrada necesaria para mantener constante la temperatura de aire de

salida.

Las ecuaciones obtenidas se basan en la utilización de técnicas gráficas y numéricas.

TECNICA GRAFICA.

La FIG. 37. muestra una parte de la carta psicrométrica la cual se puede utilizar para calcular la proporción de humedad de aire de salida siguiendo el proceso de recubrimiento. Siguiendo el proceso de flujo de aire a una línea del bulbo húmedo y considerando las condiciones de entrada y de salida, las líneas correspondientes a la entalpia son paralelas a las líneas de temperatura del bulbo húmedo.

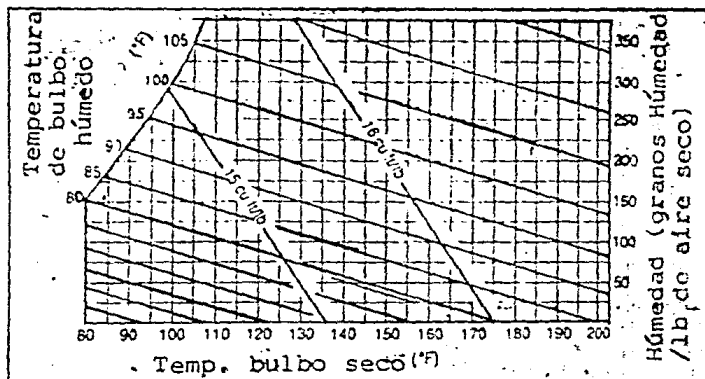


FIG. 37. Representación de la línea del proceso de recubrimiento de película. (41)

Este modelo no toma en cuenta los efectos de aire atomizado, los cambios en la energía cinética en el paso de aire y el paso de vapor de agua, y la pérdida del calor a partir del bombo de recubrimiento.

TECNICA NUMERICA.

Se basa en la aplicación de la primera ley de la termodinámica para calcular la presión de vapor de aire de entrada, la densidad de aire de entrada, la masa de aire seco que fluye en el bombo, la velocidad a la cual el agua es evaporada de la superficie de la tableta, la proporción de humedad de aire de salida y la temperatura total de aire de entrada y de salida en un proceso de recubrimiento de película acuosa.

Teóricamente este modelo se puede explicar de la siguiente manera:

La evaporación del agua en la superficie de las tabletas involucra el concepto de calor convectivo y de transferencia de masa. La velocidad del calor convectivo transferido es igual al coeficiente del calor transferido promedio multiplicado por el área superficial transferida y la temperatura diferencial entre el flujo de aire y la temperatura de transferencia en la superficie de la tableta.

La velocidad del calor transferido es igual a la velocidad de evaporación de la masa multiplicada por el cambio de entalpía del agua y se representa de la siguiente forma :

$$h_H A (T_a - T_b) = m h_{fg} \quad (4)$$

Esta relación es exacta debido a que la energía requerida para evaporar el agua del lecho de la tableta al final se aproxima al flujo de aire de entrada.

La ecuación para la transferencia de masa convectiva involucra la diferencial de presión de vapor que es impulsada por un potencial, y se representa por la siguiente ecuación :

$$h_M A \frac{M_{Pv}}{RT_v} - \frac{M_{Pa}}{RT_a} = m \quad (5)$$

Si igualamos las ecuaciones (4) y (5) debido a que ambas contienen las variables masa para la velocidad de evaporación de agua. El resultado de la ecuación se puede relacionar con el área en la cual la transferencia de calor toma el sitio del área expuesta a la transferencia de masa : el área de la humedad de la tableta en el lecho. Esto es importante para que se presente la velocidad de esparcimiento de la película en la tableta :

$$\frac{A_H}{A_M} = \frac{\frac{M_{Pv}}{RT_v} - \frac{M_{Pa}}{RT_a}}{h_H (T_a - T_b)} = \frac{h_M h_{fg}}{h_H (T_a - T_b)} \quad (6)$$

En la ecuación el numerador relaciona los parámetros involucrados en la transferencia de masa. Las variables escritas con v dan referencia a las condiciones que se presentan en la interfase agua-aire. Se considera la temperatura del bulbo húmedo ya que es un proceso de saturación adiabático. El denominador se refiere a la transferencia de calor presente en la superficie de la tableta.

Las variables que dependen de la temperatura como la transferencia de calor y entalpia son evaluados utilizando la temperatura de aire liberado. El peso molecular de agua, la constante universal de los gases, la temperatura y la presión de aire de entrada son parámetros conocidos; solo la proporción de los coeficientes de transferencia de masa - calor remanentes no son conocidos.

Los valores individuales para cualesquiera de los dos coeficientes dificulta el cálculo debido a que los valores dependen de consideraciones geométricas. Sin embargo, la proporción de los dos coeficientes se reduce a una simple expresión :

$$\frac{h_H}{h_M} = \rho C_p (Le^{2.2}) \quad (7)$$

El número de Lewis (Le) relaciona la velocidad de difusión térmica en la superficie de la tableta y la velocidad de difusión de la masa; debido a que los valores del número de Lewis son sensibles a cambios de temperatura aproximadamente a 1. Se puede despreciar de

la ecuación (7). Multiplicando los valores por la densidad del aire y la capacidad de calor específico y sustituyendo los resultados por la proporción de los coeficientes de transferencia de masa - calor, se obtiene la siguiente relación :

$$\frac{A_N}{A_M} = \frac{\frac{M_{FV}}{RT_v} - \frac{M_{F2}}{RT_a} h_{1g}}{\rho C_o (T_a - T_B)} \quad (8)$$

Esta ecuación representa una medida relativa de la velocidad a la cual se evapora el agua en la superficie de la tableta que se esta recubriendo en el lecho. (FIG. 38)

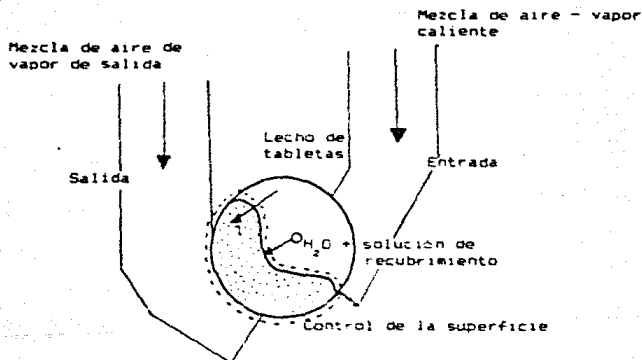


FIG. 38. Control del volumen para el análisis de recubrimien de película acuoso para - tabletas. (55).

8.2. Sistema de mezclado.

El mezclado de los núcleos depende de la velocidad de rotación de la turbina utilizada para el recubrimiento de los mismos; de acuerdo a la masa de los núcleos a recubrir se controla la capacidad de rotación de la turbina.

Para que se efectúe un buen mezclado de los núcleos en la turbina, se debe de controlar al mismo tiempo la velocidad de rotación de esta, así como la velocidad de entrada y salida de aire, y el sistema de atomización, con la finalidad de que los comprimidos se sequen de manera homogénea. Además se considera de vital importancia la habilidad con la que se adiciona la solución o suspensión recubridora a los núcleos durante el recubrimiento.

8.3. Sistema de atomización.

Para que se realice un buen sistema de atomización se requiere que la solución o dispersión recubridora sea homogénea y que se distribuya regularmente en la superficie de los comprimidos. La homogeneidad es importante por las siguientes razones :

- 1). Proporcionar una película homogénea.
- 2). Mantener una buena velocidad de secado.

Si el tamaño de las gotas atomizadas es irregular provoca que

algunas regiones de la película del comprimido recubierto sean más delgadas y otras más gruesas, por lo cual se presentarán más espacios irregulares en la película. (7)

Si el tamaño de las gotas es variable es difícil mantener las condiciones de secado. Es esencial que las gotas sean pequeñas, ya que si éstas son grandes existe el riesgo de la penetración del líquido en el interior del comprimido, provocando una interacción física y química entre la solución recubridora y el comprimido. Si las gotas son pequeñas se llevará a cabo un secado mejor y además proporcionará una buena adherencia de la película en la superficie del comprimido y en todas sus partes a recubrir. (83)(84)(85)

Debido a que el aire de atomización debe de ser controlado y regulado, es de gran importancia utilizar una pistola de atomización adecuada

Existen pistolas de compresión de aire que son adaptadas al sistema de recubrimiento en base acuosa, y dependiendo del tipo de solución recubridora se adapta el sistema con una boquilla micrométrica.

Las indicaciones de recubrimiento reportados de acuerdo a la pistola de atomización utilizada son :

- 1.- Colocación de la pistola de atomización dentro del bombo : involucra la orientación y la distancia en el lecho de los comprimidos.

- 2.- Adición del líquido de recubrimiento.
- 3.- Control de la presión de aire comprimido : bombeo de la solución y atomización.
- 4.- Diámetro, forma y regulación de la boquilla.

Regulación del sistema de atomización y la inducción de aire dentro del bombo.

El bombo por su movimiento característico de rotación permite el movimiento de los núcleos a recubrir, y un secado continuo del lecho expuesto a la atomización, si el sistema se coloca en la parte superior del bombo. En la parte inferior un conducto de aire se hace llegar hasta los comprimidos para que estos se sequen. Es importante adaptar un dispositivo de aspiración de aire en la parte superior que permita la entrada y salida de aire caliente para que en el caso de un recubrimiento orgánico los vapores del solvente no se expandan en el núcleo. (83)

Dirección de la aspiración de aire.

Para evitar el estancamiento de vapores dentro de la turbina se debe mantener una aspiración de aire superior en el bombo antes de que se sequen los comprimidos.

Dirección de atomización del líquido de recubrimiento.

Se basa en tres características principales :

- 1.- Las gotas deben de ser finas para formar una película homogénea.
- 2.- La adición de solución recubridora con la pistola atomizadora se debe de realizar contra la pared del bombo.
- 3.- Con una pistola de aire comprimido la presión de aire debe ser suficiente para proporcionar un goteo por propulsión y se debe de regular cuidadosamente.

La eficiencia de la atomización depende del origen del aire y de la distancia que separa la boquilla de los comprimidos. No debe de existir interferencia entre flujo de aire y el haz de atomización.

(83)(85)

Para el modelo de bombo convencional se puede adaptar el sistema de atomización con el proceso del tubo de inmersión, en donde el aire caliente es inducido dentro del bombo en dirección a las capas más internas del lecho y la solución recubridora es esparcida mediante una pistola atomizadora que tiene dos boquillas que se utilizan para esparcir la solución durante el rociamiento en el bombo. A veces se adaptan dispositivos especiales para recubrimientos con lacas y de

tipo acuoso. en todos los casos el sistema de atomización es importante para proporcionar una película lisa y continua.

Se obtienen mejores recubrimientos lisos cuando se utiliza un sistema de atomización en cono (FIG. 40) que cuando se utiliza un sistema de atomización en plano (FIG. 39). Esto se atribuye al aumento de la coalescencia de las gotas y al acortamiento en la distancia de la pistola atomizadora sobre el lecho de los comprimidos. Esto se comprobó experimentalmente utilizando estas dos técnicas de rocío con solución recubridora de hidroxipropilmetilcelulosa. (9)(85) TABLA

13.

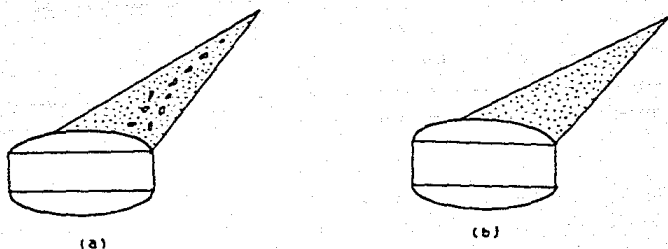


FIG. 39. Sistema de atomización en plano. con rociamiento con gotas grandes (a) y con un sistema de rociamiento con gotas pequeñas (b). (9)

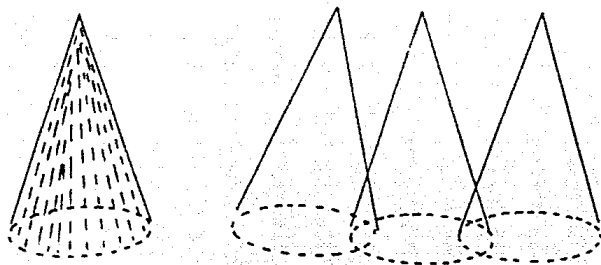


FIG. 40. Sistema de atomización en cono. (9)

TABLA 13. Medidas de rugosidad basadas en medidas del diámetro de tabletas, a diferentes presiones de atomización. (42)

Presión de aire atomizado. (KNm^{-2})	Concentración de HPMC E 5. (% F/P)	Tipo de atomización	Ra \pm s.d. (μm)
276	9	plano	2.72 \pm 0.26
414	9	plano	2.53 \pm 0.24
552	9	plano	2.23 \pm 0.21
276	9	cono	1.68 \pm 0.14
414	9	cono	1.44 \pm 0.14
552	9	cono	1.29 \pm 0.16
207	12	plano	4.13 \pm 0.18
276	12	plano	3.98 \pm 0.28
414	12	plano	3.51 \pm 0.19

Ra = rugosidad.

Para controlar las condiciones de atomización se han realizado estudios para películas acuosas, en los que se indica que la atomización en dirección en plano con aumento en la presión de aire da como resultado una disminución en la rugosidad de las tabletas y por lo tanto se refleja en el brillo de las tabletas. (85). Esto se atribuye al aumento de la cantidad de solución recubridora y a la velocidad de aire de atomización asociado con la presión de aire aplicado, esto lo presentó Rowe (29) (79) (81) para recubrimientos de película de tipo orgánico en los cuales se utilizó un sistema de rocío con una menor presión de aire. Esto también los demostró Reiland y Eber (69) utilizando soluciones ilustradoras acuosas en un sistema modelo.

Para recubrimientos entéricos se utilizan para la atomización pistolas de rocío neumáticas simples, las cuales se deben adaptar al sistema de recubrimiento con el fin de proporcionar un rocío lento a una velocidad de rocío controlada. (74)

Sistemas de rocío.

Las boquillas utilizadas para ejercer altas presiones (50 150 bar) requieren que la presión se produzca con aire comprimido. La velocidad de rocío es determinada de acuerdo a la medida del diámetro de la boquilla de la pistola atomizadora, y la presión de rocío es regulada por el diámetro de la misma y depende del tamaño de partícula de la solución recubridora y de los pigmentos. (50) (63) (84) (85)

Para que se efectúe un buen rocío se recomienda que las tabletas sean planas, además se recomienda disminuir la velocidad de rocío con esparcimiento interrumpido. Los periodos de rocío y las pausas pueden ser alternadas de forma rápida: un ciclo de trabajo de unos 2 a 5 segundos, siguiendo con unos 5 a 10 segundos en pausas con un interruptor de flujo de aire caliente da buenos resultados. (50)(174) (175)(198)(202)

En general para cualquier sistema se debe de mantener un flujo de rocío en la parte superior del bombo. La aplicación de aire caliente se debe introducir en la zona de esparcimiento ó bien se puede aplicar al lecho de comprimidos expuestos a la atomización. Si la superficie de los comprimidos se humedecen, la velocidad de rocío debe de ser reducida ó bien el esparcimiento debe de ser intensificado. Si se utilizan solventes los vapores de estos deben de ser eliminados por las orillas del bombo. Los sistemas de aire de salida y de aire de entrada caliente deben de estar controlados de tal manera que aseguren que no entren los vapores de los solventes durante el recubrimiento cuando se está aplicando la técnica de recubrimiento de tipo orgánico. (6)(83)(85)(202)

Un buen control de los parámetros que influyen en el recubrimiento de película nos indica de alguna forma la eficiencia del recubrimiento de película, la cual puede considerarse como la aplicación de una película completa, continua, lisa y homogénea en el menor tiempo y con el menor consumo de energía. (2)

De acuerdo a lo anterior una película terminada debe de tener las siguientes características : (17)

- a). Delgada
- b). De apariencia aceptable
- c). De coloración uniforme
- d). Relativamente flexible
- e). Adherente al soporte (tabletas, pellets, etc.)
- f). No pegajosa (ya que puede provocar aglomeración de las partículas)
- g). Lustrosa
- h). Sin solventes residuales (tóxicos)
- i). Inerte
- j). Eficaz
- k). Soluble ó permeable
- l). Estable al tiempo.

Para medir la eficiencia, las variables que se toman en cuenta en un proceso de recubrimiento acuoso son :

- a). Distancia de esparcimiento
- b). Temperatura de secado
- c). Calidad de aire de secado
- d). Presión de atomización
- e). Velocidad de atomización

La sustancia recubridora por lo general es un polímero en solución, cuyas propiedades de recubrimiento dependen de :

- a). El grado de viscosidad
- b). Tensión superficial
- c). Concentración del polímero en solución. (6)(69)

Los efectos de una formulación y las variables del proceso se pueden evaluar por medición de colores obtenidos mediante lecturas del colorímetro sobre las tabletas. (6)(45)(111)

La textura superficial va a depender de la distancia de esparcimiento a partir de la boquilla insertada y de la presión de atomización. (24)(85)

Condiciones de atomización.

El aire caliente debe de estar en contacto con los comprimidos antes de iniciar el recubrimiento de película.

Cada rocío de atomización es programado por ciclos de aire seco que va de acuerdo al tipo de solución recubridora.

Se mide la viscosidad de las sustancias recubridoras (dispersiones) con un viscosímetro y se determina la tensión superficial.

El sistema de atomización se adapta de acuerdo al tipo de solución recubridora y a la capa de aire en la boquilla utilizada.

(24)(83)(84)(85)

Es necesario obtener las gotas de recubrimiento sobre la superficie de las tabletas y dejar que las gotas se expandan y coalescan dentro de una película uniforme. (10)

Sistemas de atomización para recubrimiento de película orgánica.

Se basa en la utilización de solventes orgánicos y en la utilización de tres métodos de recubrimiento :

- a). Ultraesparcimiento
- b). Esparcimiento inferior
- c). Esparcimiento tangencial
- a). Ultraesparcimiento.

En este método la solución recubridora se esparce contra la corriente de aire caliente, en la cual la evaporación del solvente por lo general etanol (el cual tiene un bajo valor de calor de vaporización) es rápida. Este tipo de recubrimiento algunas veces puede inducir a la formación de superficies rugosas en los comprimidos.

Este método no se considera útil para tabletas de acción sostenida, pero puede ser apropiado para otro tipo de tabletas.

b). Recubrimiento por esparcimiento inferior.

En este método la solución recubridora se esparce en la parte inferior del bombo, en el lecho de los comprimidos.

Esta técnica permite a cada capa de recubrimiento secar más completamente antes de que los núcleos sean reciclados para recibir el recubrimiento. Los núcleos recubiertos por este método liberan el calor muy lentamente cuando se ponen en agua, aunque la cantidad de recubrimiento sea la misma y las condiciones del proceso sean parecidas a las utilizadas para un recubrimiento por ultraesparcimiento.

c). Recubrimiento por esparcimiento tangencial.

En este método la solución recubridora es esparcida tangencialmente en la misma dirección a la cual los núcleos se mueven en el lecho, las cuales mantienen un movimiento homogéneo y de forma espiral por la acción combinada de aire fluidizado, fuerza centrífuga y gravedad. La velocidad de aplicación por esparcimiento es alta, el tiempo de procesamiento es muy corto y no afecta a las propiedades de la película.

Este método generalmente se utiliza para recubrimientos de película en los cuales se utiliza etil celulosa e hidroxipropilmetilcelulosa como polímeros recubridores. (7) (10)

CAPITULO 9.

CAPITULO 9.

EVALUACION DE LA CALIDAD DEL RECUBRIMIENTO Y LOS PRINCIPALES DEFECTOS
QUE SE PRESENTAN.

CAPITULO 9.

EVALUACION DE LA CALIDAD DEL RECUBRIMIENTO Y LOS PRINCIPALES DEFECTOS QUE SE PRESENTAN.

9.1. Evaluación de la calidad de recubrimiento.

La calidad de recubrimiento se evalúa de acuerdo a cálculos estadísticos considerando las siguientes características de los comprimidos recubiertos : (51)(131)

- a). La porosidad del recubrimiento en un comprimido es difícil de determinar. (28)(80)(120)(206)
- b). La permeabilidad al vapor de agua se puede analizar de acuerdo a las condiciones de humedad durante el recubrimiento de comprimidos. (18)(79)(120)(207)(185)
- c). Medidas de la dureza radial. (91)(143)(197)
- d). Medidas de friabilidad.
- e). Ensayos de uniformidad de sustancia de recubrimiento en el comprimido. (82)(133)(136)(137)(138)(184)
- f). Se pueden medir los espacios de la película depositada en el centro de las fases convexas y en las partes medias del comprimido. (93)
- g). Tiempo de desagregación (desintegración). (111)(112)(113)
(169)(204)
- h). Tiempo de disolución. (71)(72)(73)(75)(157)

9.2. Principales defectos en el recubrimiento.

Durante el recubrimiento de película se presentan varios problemas, dentro de los cuales los más importantes están relacionados con el secado de los comprimidos durante el recubrimiento en base acuosa.

Rowe (3)(22)(23)(29)(30)(79)(91)(87)(90)(92)(93)(94)(97)(98)(99)(102)(107)(108)(109)(129) describe los principales problemas de recubrimiento de película, considerando los más importantes como :

- 1.- Aumento de la abrasión del comprimido, debido al prolongamiento en tiempo de operación. Generalmente esto se regula disminuyendo la velocidad de la turbina.
- 2.- Disminución del espesor de la película, por efecto de carga, esto se evita manteniendo una aplicación previa por debajo del lecho para reforzar el comprimido.
- 3.- Infiltración dentro del comprimido, produce problemas de estabilidad interna, debido al sobrejado de los comprimidos por el agua, se controla manteniendo un fluido suficiente.

Los principales problemas del recubrimiento de película en general son los siguientes :

- 1.- Picos en la superficie de la película y descascaramiento de la película: provocado por la humedad ó secado ineficaz ó bien defectuosos debido a la pulverización. (79)(86)(102)(103)(121)(125)(178)

También se puede deber al pegado de los comprimidos entre ellos y con los fragmentos. Estos problemas se pueden evitar manteniendo un buen control de la aplicación de la solución recubridora. (117)

2.- Hinchamiento : debido al secado rápido que acelera la migración del líquido dispensado. Se controla reduciendo la temperatura de aire de secado. (200) (202)

3.- Puentes : se presenta debido a la contracción de la película cuando en un recubrimiento de tipo orgánico el solvente se evapora y da lugar a la formación de una tensión interna en la película. También se presenta por la adhesión de la película y por el despegamiento en el fondo del grabado (puentes) ó bien por relleno en el grabado ó por formación de grietas por arriba ó abajo del comprimido recubierto. (31) (76) (87) (88) (59) (107) (147) (148)

Se puede mejorar la adhesión de la película por :

- a). Dilución de la solución filmógena.
- b). Mejoramiento de la plastificación.
- c). Utilización de humectantes.
- d). Aumento de la porosidad del núcleo.
- e). Escoger un núcleo que presente afinidad por el filmógeno.

4.- "Efecto de ranura" : debido al secado prematuro del goteo de la

solución filagena antes de alcanzar la superficie del comprimido y depende de la técnica de atomización. También se puede presentar por una mala coalescencia de las partículas del filageno. Estos inconvenientes se pueden evitar de la siguiente manera : (98)

- a). Aumentando la cantidad de solución atomizada.
- b). Disminuyendo la temperatura de secado.
- c). Acentuando el haz de rocío atomizado.

S.- Moteado :se presenta por la utilización de colorantes solubles, debido a la migración del colorante. (108)(129)(132)

Por evaporación del solvente residual en la película durante el recubrimiento de tipo orgánico.

Por migración de las partículas del plastificante dentro de la solución de laca y debido a la migración de las partículas del colorante si son solubles en la solución recubridora.

Por la mala dispersión de los pigmentos en la solución recubridora.

Por una coloración no uniforme de la película.

e.- Rompimiento, divisiones y grietas en las orillas de los comprimidos. Se presenta cuando la tensión interna de la película es superior a la resistencia propia a la tensión. Se observa por la fisuración vista a escala macroscópica y microscópica. (73)
(80)(97)(98)(99)

Esto se puede evitar :

- a). Aumentando la resistencia a la tensión de la película por aumento del peso molecular del polímero. (22) (23) (24) (51)
- b). Por disminución de la tensión de la película y aumento de la elasticidad por adición de un plastificante. (10) (11)
- c). Disminución de pigmentos para permitir la cohesión con el polímero.
- d). Por estudio de un núcleo en donde la dilatación térmica casi no cambie antes del recubrimiento. (153)
- e). Por la relación que existe entre la compresión y el recubrimiento, la expansión de la película en el núcleo por compresión se puede estabilizar. (67) (159) ((165)

En resumen se considera que el rompimiento de la película formada en el comprimido depende de la naturaleza de la solución recubridora y de las propiedades físicas de la tableta, de la desintegración "in vitro" y del tiempo de liberación "in vivo". (19) (71) (72) (75) (111) (113) (118) (154) (155) (156) (157) (169) (189) (190) (196) (204) (212)

Dependiendo de la naturaleza del agente recubridor se puede presentar arrugamiento ó rompimiento de la película formada en el comprimido, así que las tabletas que se van a recubrir deben de presentar suficiente dureza para resistir el agente recubridor. (6) (151) (170)

Por otra parte, el proceso de recubrimiento de película para partículas pequeñas es similar al proceso de aglomeración y

granulación; por ello se requiere que el goteo de la solución de recubrimiento sea adecuado y la solución se debe de caracterizar de tal manera que mantenga una viscosidad tan baja como sea posible para que al estar en contacto con las tabletas se distribuya uniformemente y forme una película continua. Se puede presentar aglomeración en estas condiciones dando como resultado la formación de cráteres en la superficie de la tableta o bien provocar una aglomeración irreversible. (124)

Para cualquier tipo de recubrimiento se requiere un sistema de atomización uniforme, por lo general se aplica en forma plana para asegurar la liberación del principio activo y conservar la estética de tabletas o comprimidos.

Otro factor a considerar es la rugosidad en la superficie, ya que esta determina las condiciones de recubrimiento. (78)(86)(125)

Existen medidas aritméticas que evalúan el recubrimiento de película, tales como :

R_a = es la aspereza ó textura en la superficie del comprimido recubierto.

R_{pa} = es el perfil mínimo al centro de la línea del perfil de la película de recubrimiento, se mide por longitud.

R_{ta} = es el promedio medido bajo 5 longitudes (pico ó valle), este es un indicador de la distancia máxima.

Estas medidas se realizan al obtener un diagrama cromatográfico, obtenida a partir de una preparación problema de la película a estudiar y de preparar un estándar a condiciones óptimas.

También se realizan cálculos para medir los radios sobre los parámetros de rugosidad, y cambios en la superficie de la tableta o comprimido. Dependiendo del tipo de recubrimiento de película y del tipo de soluciones recubridoras y lustradoras se espera que una buena película disminuya los valores de R_a , $R_{p\alpha}$ y R_{tm} . (23) (73) (76)

Además de los estudios con respecto a los análisis de rugosidad, existen otros métodos ópticos basados en las propiedades de reflexión de una superficie. (45) (74) (177) (179) (180)

Para evaluar el rompimiento de película se consideran las fuerzas intermoleculares involucradas en la formación de la película, tales como adhesión, cohesión, tensión, efectos de permeabilidad, etc.

ADHESIÓN.

La teoría de adhesión en una película se basa en los efectos que tiene sobre las propiedades de elasticidad. (105) (106)

Kinloch y colaboradores (53) estudiaron la adhesión de películas poliméricas compuestas de copolímeros con propiedades elásticas y se refieren a los efectos de adhesión en términos de energía elástica.

La energía de adhesión elástica se indica por γ , la cual involucra el trabajo reversible de adhesión y el trabajo irreversible de deformación de la película al adherirse. La energía depende de un componente viscoelástico representado por F , el cual se ve afectado por la temperatura, T , y por la relación de la distancia entre la película inicial y la distancia de la película final deformada, la cual se representa por C .

La energía de adhesión total se representa por la siguiente ecuación:

$$\gamma = \gamma_0 F(T, C)$$

En donde γ = es la energía adhesiva de desgaste intrínseca reversible.

$F(T, C)$ = son los parámetros que influyen en las contribuciones irreversibles de desgaste.

γ_0 = es el trabajo reversible equivalente a W_a .

W_a = es el trabajo reversible de adhesión, cuando se presentan enlaces no covalentes a través de la interfase y solo cuando se presentan fallas en la interfase sólido - película.

El trabajo de adhesión puede ser definido en relación con la tensión superficial e interfacial del polímero en la interfase película - vapor, γ_p , en la interfase sólido - vapor, γ_s , y en la

interfase polímero - sólido - película, γ_{sp} , y se representa por la siguiente ecuación :

$$W_a = \gamma_s + \gamma_p - \gamma_{sp}$$

La aplicación de esta ecuación solamente relaciona el área de contacto entre la película polimérica y el sólido en un 100 %.

Las fuerzas de tensión residuales son otro factor que se asocia con las propiedades de volumen de la película, las cuales pueden influir en las medidas de adhesión.

Rowe (24) identificó tres contribuciones para relacionar las fuerzas residuales de la película, representadas por la siguiente ecuación :

$$P = P_s + P_T + P_v$$

En donde P_s = es la tensión residual interna durante la contracción de la película al evaporarse el solvente en un recubrimiento de tipo orgánico.

P_T = es la tensión térmica, que indica la diferencia de la expansión térmica de la película y el sustrato.

P_v = es la tensión volumétrica, referida al cambio de volumen cuando un sustrato aumenta de

volumen.

P = es la tensión residual total.

En general las fuerzas internas totales, P , en recubrimientos de película aplicadas a tabletas pueden ser analizadas de acuerdo a la suma de sus componentes como :

- 1.- Fuerzas internas debidas a la contracción de la película por la evaporación del solvente en un recubrimiento de tipo organico y se representa como P_s .
- 2.- Fuerza tensica debida a las diferencias en la expansión térmica de la película y de la tableta a diferentes temperaturas, durante el proceso de recubrimiento, representado por P_T .

Estas fuerzas se indican por la siguiente ecuación :

$$P = P_s + P_T \quad (1)$$

Según Croll y Sato (24) P_s y P_T se pueden calcular de acuerdo a las siguientes expresiones :

$$P_s = \frac{E}{1 - \nu} \frac{\theta_s - \theta_t}{3(1 - \epsilon_t)} \quad (2)$$

$$P_T = \frac{E}{1 - \nu^2} \Delta\alpha \Delta t \quad (3)$$

- En donde E = es el módulo de Young de la película
- ν = es la proporción de Poisson de la película
- θ_s = es la fracción en volumen del solvente en el punto de solidificación en donde la solución de recubrimiento al inicio se presenta como un líquido viscoso y después de la evaporación del solvente, como un sólido.
- θ_r = es la fracción del volumen del solvente remanente en la película seca a condiciones ambientales
- $\Delta\alpha$ = es la diferencia entre el coeficiente de expansión térmico de el recubrimiento α y de la tableta α_s .
- Δt = es la diferencia entre la temperatura de transición vítrea de el recubrimiento T_g y la temperatura ambiente T .

Se deben de relacionar las ecuaciones (2) y (3) que sólo conciernen a los valores de equilibrio de las dos fuerzas. Esto es válido solamente antes de la solidificación y por encima de la temperatura de transición vítrea del polímero recubridor durante el recubrimiento, ya que de esta manera se pueden minimizar las fuerzas externas.

Generalmente el rompimiento y las divisiones ocurren cuando las fuerzas internas exceden a las fuerzas cohesivas, como por ejemplo, la

fuerza tensora de la película, que se representa como σ .

Por ejemplo si $P = \sigma$ (4)

Entonces combinando las ecuaciones 2,3 y 4 durante el rompimiento, tenemos que :

$$\frac{\sigma}{E} = \frac{1}{1 - \nu} \frac{\theta_a - \theta_r}{3(1 - \theta_r)} + \frac{\Delta x \text{ o } \Delta t}{1 + \nu} \quad (5)$$

Para resolver esta ecuación se utilizan valores estimados de acuerdo al tipo de película analizada, por lo general son películas formadas utilizando la técnica de recubrimiento orgánico. (3)

En general las películas poliméricas poseen propiedades mecánicas, las cuales se relacionan con las características de recubrimiento de película que implica las fuerzas de impacto, fuerzas de flexión, estabilidad de recubrimiento basados en los cambios de temperatura, fuerzas de desgaste y resistencia recubridora relativa a las fuerzas físicas y ambientales.

Las propiedades elásticas de una película se miden por expansión lineal de una película estándar, en la cual se relacionan las fuerzas presentes en función de la extensión de la película. (52) (FIG. 41)

El tipo de fuerzas que se pueden medir en una película polimérica son fuerzas tensoras, fuerzas de desgaste o rompimiento, elasticidad y deformación plástica.

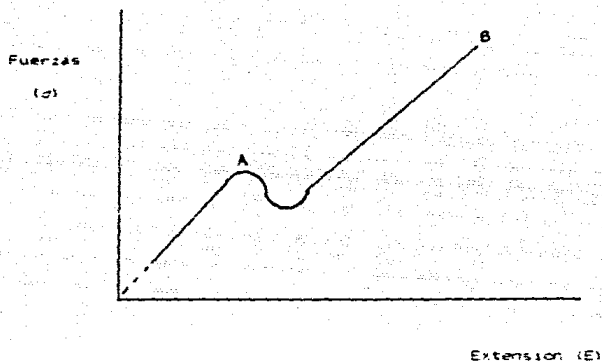


FIG. 41. Representación de una curva típica de una película polimérica. El punto A es un punto de deformación o bajo punto de rendimiento y el punto B representa la fuerza de rompimiento o punto de gran rendimiento. Las fuerzas se representan por dinas/cm² por unidad de superficie y la extensión se da en cm ó en porcentaje de elongación. (52)

El módulo de elasticidad es una constante de proporcionalidad y en la gráfica representa las fuerzas de elasticidad, y es igual a la pendiente de la línea recta que sigue la curva de fuerzas. Este parámetro mide la rigidez de la película o bien la resistencia a otro

tipo de fuerzas presentes en la película que implica la deformación elástica. (52)

Los conceptos de fuerzas desarrolladas en películas poliámicas se determinan de acuerdo a las condiciones de evaporación del solvente utilizado a partir del cual se deducen la fuerzas de adhesión. (25)

Un factor que no se había considerado según Croll y Sato es el de las fuerzas inducidas en el recubrimiento de película cuando se presenta hinchamiento en la tableta, es decir cuando aumenta la humedad. Para polímeros higroscópicos ϵ_r puede cambiar, ya que este factor se ve afectado por la humedad; sin embargo para todos los recubrimientos de película los cambios de volumen en la tableta permiten la formación de fuerzas internas en el recubrimiento.

Una ecuación que involucra las fuerzas de hinchamiento en función del volumen se puede deducir considerando lo siguiente: Si el cambio de volumen fraccional en una tableta almacenada está dada por $\Delta Z/Z$, en donde ΔZ es el cambio de volumen y Z es el volumen de la tableta recubierta antes de almacenarla; y si se considera que los cambios de volumen crean un volumen interno de estiramiento equivalente a 3ϵ , donde ϵ es el estiramiento lineal isotrópico que depende del volumen y se puede definir como lo indica la siguiente ecuación:

$$\epsilon_x = \frac{\Delta Z}{3Z}$$

Además si se considera que el estiramiento en todos los puntos correspondientes al recubrimiento y a la tableta son idénticos según Stanley (3) entonces las fuerzas durante el recubrimiento correspondientes a estos estiramientos se pueden deducir como sigue :

$$P_v = \frac{E}{1 - \nu} \frac{\Delta Z}{3Z}$$

Estas son unas de las características de las ecuaciones en las cuales se consideran valores de fuerzas inducidas en el equilibrio, y en las cuales se presentan fuerzas de tipo uniformes.

TENSION.

Las fuerzas tensoras manifestadas en una película polimérica se expresan como fuerzas por unidad de área. (28) (52) (54) (197)

De acuerdo a la gráfica general (pag. 175) de fuerzas en función de la extensión, la fuerza tensora está determinada por el máximo de una fuerza tensora. El punto A en la curva representa una tensión a la cual la película marca un incremento en las fuerzas, representando una deformación permanente.

Los valores de fuerzas para una película normal en una muestra es determinada por el grado de tensión; donde A indica el grado de deformación a bajo grado de rendimiento; B indica el grado de rendimiento de la película a mayor grado de rendimiento. El grado de

fuerza puede ser determinado por medio del cálculo de A o B , considerando un recubrimiento de película estándar y diferentes tipos de recubrimientos de película; de esta manera comparando las fuerzas de las películas se deduce el tipo de tensión fijada.

La distancia entre A y B en la curva de fuerzas tensoras, indica el grado de deformación plástica de la muestra antes del rompimiento. Si las muestras de la película tienen bajos grados de rendimiento entonces pasa por pequeñas deformaciones antes del rompimiento, entonces la distancia de A a B es pequeña, por lo cual las películas son frágiles.

La distancia entre A y B en la curva de fuerzas tensoras, indica el grado de deformación plástica de la muestra antes del rompimiento. Si las muestras de la película tienen bajos grados de rendimiento entonces pasa por pequeñas deformaciones antes del rompimiento, entonces la distancia de A a B es pequeña, por lo cual las películas son frágiles.

La tensión superficial en el recubrimiento de película acuosa es un factor que influye en las soluciones recubridoras de película que son atomizadas, este factor se ve influenciado por la adhesión y por el esparcimiento de las gotas de la solución de recubrimiento en la superficie de las tabletas.

En la práctica la tensión superficial se considera una variable de la operación de esparcimiento en la superficie de la tableta; por

ejemplo la tensión superficial en una solución acuosa de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) varía poco de 44.5 a 46.2 mN/m^{-1} en un intervalo de concentración de 5 al 12 %. (24)

Para la HPMC se realizaron algunos estudios para medir la tensión superficial, en los cuales mantienen una relación entre tensión superficial y concentración para soluciones acuosas de HPMC determinadas a 20 C. La tensión superficial a concentraciones abajo de 2×10^{-3} % P/P, pueden ser calculadas por la ecuación de Gibbs. Si se tiene un peso molecular promedio de HPMC de 3×10^5 y se conoce la densidad de la solución, entonces el número de moléculas en cada gota de cierto tamaño a cierta concentración en particular se puede determinar. De forma similar el área superficial de las gotas puede ser obtenido y por tanto el número de moléculas en cada tamaño de gotas de HPMC, el área se mide por m^2 en la superficie de los comprimidos.

Por ejemplo la tensión superficial calculada de las gotas (γ_d), para una solución acuosa de HPMC a 20 C aumenta en forma lineal con la disminución del diámetro de las gotas (D_d), para gotas con un diámetro menor a 143 nm ; se calcula mediante la siguiente expresión :

$$\gamma_d \text{ (mN}^{-1}\text{)} = 72.8 - 0.121 D_d \text{ (nm)}$$

La tensión superficial aumenta si las gotas son más chicas y si las soluciones de recubrimiento de película no son muy concentradas.

(24)

Por otra parte se observa tensión anisotrópica en películas simples, esta se presenta de acuerdo al corte que se realice en la película, ya sea en forma paralela o bien en forma perpendicular y según sea la dirección de vaciado de la solución recubridora.

Películas constituidas de HPMC y otros polímeros exhiben grados de anisotropía con respecto a las propiedades de elongación y por esta razón se relacionan con el Módulo de Young y con las fuerzas tensoras.

La consecuencia principal de anisotropía tensora es que las propiedades mecánicas de la película formada se ven afectadas, ya que estas dependen de la elongación dada.

PERMEABILIDAD.

La permeabilidad en el proceso de recubrimiento de película involucra tres mecanismos de interés a la Industria Farmacéutica :

- 1.- El mecanismo de difusión de gas (la permeación de O_2 a través de la película).
- 2.- Sorción de agua, vapor de agua y permeación (proceso de permeación líquida).
- 3.- Dialisis y permeación de coqueustos solubles a través de una película intacta.

Munden (52) fundamentó un intervalo de permeabilidad de O_2 de 10^{-4} a 10^{-3} ng/cm^2 por 24 horas, para medir la permeabilidad de O_2 en

películas plastificadas. Dedujo una relación inversa entre la transmisión de vapor de agua y la permeabilidad de O_2 . La permeabilidad de vapor de agua depende de las características de polaridad del polímero.

Las películas más polares tienden a ser más ordenadas y menos porosas permitiendo la permeación de O_2 , pero no necesariamente aumentan las moléculas de agua. Si las películas son menos polares tienen menor afinidad a la humedad y a la sorción de agua. (120)(200)
(202)

Bent (52) reportó que la permeación de un gas es proporcional a la fracción en volumen de la fase amorfa de la estructura de la película, representada por la siguiente ecuación :

$$P = P_a Y_a$$

En donde $P =$ es la permeabilidad de la película.

$P_a =$ es la permeabilidad en la fase amorfa.

$Y_a =$ es la fracción en volumen de la fase amorfa en la estructura de la película.

Estudios reportados acerca de la relación de la permeabilidad y la temperatura de transición vítrea en recubrimientos de película utilizando metacrilatos como polímeros indican que el aumento en la temperatura de transición vítrea parece depender de la fracción en volumen de hinchamiento en el sistema con un efecto atribuido a la

inmovilización por absorción de segmentos de polímeros presentes en la superficie de comprimidos con recubrimientos de películas hinchadas.

Para recubrimientos de película en base acuosa la permeabilidad y las propiedades mecánicas de la película son evaluados por medio de los principios que rigen la sorción - desorción.

Los plastificantes como los polietilenglicoles (PEG) por lo general aumentan la permeabilidad en películas poliméricas de HPMC y el polivinilalcohol la disminuye. (18)

La permeabilidad se evalúa tomando en cuenta las interacciones estructurales de los componentes de la formulación para la formación de películas poliméricas.

La técnica que se utiliza para medir la permeabilidad es la de sorción - desorción, en la cual se toma en cuenta la presencia de poros en la película.

Para establecer las propiedades mecánicas de la película se producen varios tipos de curvas de fuerzas tensoras en las cuales se ven las características mecánicas tales como dureza y extensión, las cuales se relacionan con la permeabilidad.

La teoría de permeabilidad estudiada en películas poliméricas utilizadas para recubrimiento de película se basa en el análisis de datos recopilados por Long & Thomson utilizando la técnica de sorción

- desorción. (10) (18) (52). La teoría se basa en la ecuación de Boltzmann adaptada para soluciones y en la ley de Fick para los estados iniciales de difusión fickiana en películas poliméricas en donde la difusión depende de la concentración.

Ecuación derivada de Long & Thomson :

$$\frac{M_t}{M_e} = K \quad t/L$$

En donde M_t = es el cambio en peso (sorción ó desorción) que está en función del tiempo.

M_e = es el cambio en peso (sorción ó desorción) en el equilibrio.

L = dureza de la película

K = es una constante de proporcionalidad

t = es el tiempo.

La relación de M_t / M_e en función de t/L es una función lineal y K representa la pendiente.

El coeficiente de difusión se denota con la letra D , la cual está definida de acuerdo a la siguiente ecuación :

$$D = \frac{1}{C_1 - C_0} \quad \frac{C_1}{C_0} \quad D_{dc} = \frac{\pi}{32} (K_s^2 + K_d^2)$$

En donde D' = es el coeficiente de difusión a η

concentración entre C_0 y C_1 .

C_0 y C_1 = son las concentraciones de humedad a un $t = 0$ y al equilibrio.

K_s y K_d = son las pendientes iniciales tomadas de las curvas de sorción - desorción.

De acuerdo a la ley de Henry, el coeficiente de solubilidad S , está dado por la siguiente ecuación :

$$S = \frac{C_e}{P}$$

En donde C_e = es la concentración al equilibrio

P = es la presión de vapor del aire húmedo

La ecuación general de permeabilidad de acuerdo a la Ley de Fick es la siguiente :

$$P = DS$$

En donde : P = es el coeficiente de permeabilidad

D = es el coeficiente de difusión

S = es el coeficiente de solubilidad

En general el proceso de permeabilidad se divide en dos estados : que son la solubilidad y la difusión; la difusión es el estado más importante para la permeabilidad.

Los plastificantes de tipo polietilenglicol con más grupos OH por molécula son capaces de formar más enlaces de hidrógeno, permitiendo la penetración de moléculas de agua y aumentando la velocidad de difusión.

Michaelis (53) postuló que la difusión dependía de la carga del polímero utilizado, ya que dependiendo de la carga de unión del polímero con las moléculas del agua sería el grado de difusión de la película.

El objetivo de estudiar la permeabilidad en películas poliméricas es buscar las condiciones adecuadas para utilizar aditivos apropiados para poder medir la difusión y la solubilidad de la película polimérica. (105)

Es importante estudiar la permeabilidad ya que nos indica de alguna manera las condiciones adecuadas para preparar una formulación apropiada que vaya de acuerdo al principio activo que se utilice y a los constituyentes para la preparación de una solución o dispersión para recubrimiento de película, ya sea de tipo orgánico o acuoso. (21).

9.3. Cinética de las reacciones en una película polimérica.

El análisis químico determina el curso de una reacción. Si uno de los reactivos es una solución en un sustrato, las cantidades involucradas son pequeñas (micromoléculas), entonces el análisis se

efectúa por radioactividad. (105)

Las películas tomadas de la superficie de un comprimido se pueden analizar por espectro infrarojo. In situ se pueden considerar fragmentos enteros en la interfase como parte de la reacción, o bien si el material de la película tiene un bajo espectro de absorción entonces se puede alterar la reacción.

Los análisis para reactantes y productos de reacción también pueden ser medidos por cromatografía líquida de alta resolución.

La situación estudiada más común es cuando la película reacciona con algunas especies en solución con el sustrato, como es el caso de hidrólisis de ésteres y de la oxidación de cadenas de ácidos grasos insaturados en permanganato acuoso. Como resultado de la oxidación las especies químicas de la película pueden ser alteradas y el área por molécula es diferente o bien puede ser fragmentada a productos solubles. El cambio de área depende de la presión de la película, y en otros casos se mide por el potencial en la superficie. (55)

Esto se puede explicar de acuerdo a los siguientes casos :

1.- Una reacción a presión de la película constante, donde el producto es soluble. $A_0 = 0$ y

$$\frac{nA}{nA} = \frac{A}{A}$$

$$A = \text{área}$$

En circunstancias usuales de una reacción química, a una concentración del sustrato C_0 la concentración remanente es constante, entonces se considera una reacción de orden cero, representada de la siguiente forma :

$$\begin{aligned} nA &= nA_0 e^{-kt} \\ A &= A_0 e^{-kt} \end{aligned}$$

2.- Una reacción química ocurre a una presión de película constante en donde los productos son insolubles y se forma una monocapa remanente. El área se considera como una propiedad aditiva, es decir, el área total es la suma de las áreas que ocupan los reactivos y los productos separados.

$$\frac{nA}{nA_0} = \frac{A - A^a}{A - A^a}$$

Si primero la proporción disminuye y se gobierna con una concentración constante del reactivo sustrato, se representa por una ecuación de primer orden :

$$\frac{A - A^a}{A - A^a} = e^{-kt}$$

3.- Una reacción química ocurre a un área constante total. Representa

una ecuación similar a la siguiente :

$$\frac{A - A^{\infty}}{A - A^0} = e^{-kt} \quad ; \quad \frac{\pi - \pi^{\infty}}{\pi - \pi^0} = e^{-kt}$$

Por lo tanto la presión de la película es una función aditiva de composición a una área constante. Este principio es válido para gases ideales ó para mezclas de películas poliméricas.

4.- El potencial en una superficie es medido como una función del tiempo. Se considera :

$$\Delta V = 4\pi n \mu / D \text{ cuando}$$

$$A\Delta V = (4\pi) n_A \mu_A = \alpha_A n_A$$

Donde n es el número de moles y μ es una propiedad aditiva, el producto $A\Delta V$ representa también una cantidad aditiva, α representa las especies remanentes constantes durante el curso de la reacción. Estas condiciones implican los momentos dipolares efectivos y la orientación de las especies remanentes constantes, lo cual es probable a presión de las películas poliméricas constantes.

$$\frac{A\Delta V - A^{\infty}\Delta V^{\infty}}{A\Delta V - A^0\Delta V^0} = e^{-kt}$$

La reacción es de primer orden.

Por otra parte para evaluar el recubrimiento de película se

considera de gran importancia la elección del plastificante. Estudios basados en la función del plastificante consideran que al adicionar - este a soluciones filogenas debe de proporcionar la solubilidad adecuada en la solución polimérica. (38)

La evaluación preliminar de un plastificante puede ser deducido por el cálculo del parámetro de solubilidad δ , que es un concepto introducido por Hildebrand.

Si se considera el calor latente de evaporación de un solvente δ plastificante se puede calcular el parámetro de solubilidad δ , utilizando la siguiente fórmula :

$$\delta = \frac{\Delta EV}{V}^{1/2} = \frac{\Delta HvRT}{V}^{1/2}$$

En donde : ΔEV = es la energía molar de vaporización del solvente δ plastificante en su estado puro.

V = es el volumen molar del solvente δ plastificante.

ΔHv = es el calor latente de vaporización del solvente δ plastificante (se busca en tablas).

R = es la constante de los gases ideales.

T = es la temperatura absoluta.

El término Ev/V convencionalmente referido a la densidad de la energía cohesiva, representa la energía requerida para vaporizar 1 cm³ del liquido.

Los valores de solubilidad se pueden encontrar en la literatura δ bien se puede calcular. Si se conocen los valores de solubilidad del

solvente o polímero entonces se puede determinar la entalpía de la mezcla H, la cual de acuerdo a Hildebrand y Scott se puede calcular por la siguiente ecuación :

$$\Delta H = V_m \left[\frac{\Delta E_1}{V_1} - \frac{\Delta E_2}{V_2} \right] \phi_1 \phi_2$$

$$= V_m (\delta_1 - \delta_2)^2 \phi_1 \phi_2$$

En donde los subíndices 1 y 2 se refieren al plastificante y al polímero. V_m es el volumen total de la mezcla, V_1 y V_2 representan a los volúmenes molares; ΔE_1 y ΔE_2 representan las energías molares de vaporización, ϕ_1 y ϕ_2 son las fracciones en volumen y δ_1 y δ_2 son los parámetros de solubilidad.

La entalpía de la mezcla polímero - solvente es dependiente en el término $(\delta_1 - \delta_2)^2$ y si $\delta_1 = \delta_2$ (caso más favorable), el polímero y el solvente forman un sistema binario el cual es miscible en todas las proporciones (cumpliendo el principio que indica que la entropía de la mezcla es siempre positiva y la energía libre de Gibbs : $\Delta G = \Delta H - T \Delta S$, puede ser negativa). Por el contrario, si la diferencia $\delta_1 - \delta_2$ grande, el polímero y el plastificante son incompatibles.

Se reporta la existencia de pruebas semiempíricas que pueden alterar los conceptos de parámetros de solubilidad por la contribución de las fuerzas de London, interacciones polares o enlaces puentes de

dependencia.

Una alternativa del concepto del parámetro de solubilidad involucra el empleo del concepto del coeficiente de interacción propuesto por Flory y Huggins (38). La interacción ocurre entre el plastificante y el polímero permitiendo la predicción de la compatibilidad y permanencia del plastificante con respecto a las propiedades mecánicas de la película.

El potencial químico μ_1 del solvente (Δ del plastificante), en el caso de un sistema binario solvente - polímero es expresado por la siguiente fórmula :

$$\mu_1 = \mu_1^0 + RT \ln (v_2) + \left(1 - \frac{1}{X}\right) v_2 + X v_2^2$$

- En el cual μ_1^0 = es el potencial químico del solvente puro
R = es la constante de un gas ideal
T = es la temperatura absoluta
 v_2 = es la fracción en volumen del polímero

El parámetro X es un parámetro relacionado con el grado de polimerización del polímero, indica la diferencia en tamaño entre la molécula del polímero y una molécula del solvente. En la práctica, X puede ser definido como la proporción del volumen molar de los constituyentes y está representado por la siguiente ecuación :

$$X = \frac{V_2}{V_1} = \frac{M_2 \delta_1}{M_1 \delta_2}$$

En donde V_1 y V_2 = son los volúmenes molares

M_1 y M_2 = son los pesos moleculares

δ_1 y δ_2 = son los volúmenes en masa de el solvente
y el polímero.

El coeficiente X es dependiente de la temperatura y de la proporción de los constituyentes, por lo cual no es una relación exacta, por ello es posible describirlo de tal manera que X varíe en función de estos dos parámetros.

Un valor de X menor a 0.5 indica que el polímero y el solvente son miscibles en todas sus proporciones. Para valores mayores de X de 0.5, la solubilidad es parcial : para algunas concentraciones del polímero el sistema se divide en dos fases, una formada del polímero y el solvente y otra por el solvente que sólo contiene una pequeña cantidad del polímero.

La determinación de X puede ser efectuada de acuerdo a varios métodos que incluyen la osmometría, difusión por luz, viscosimetría, cromatografía gas - líquido y medidas de hinchamiento. (196)

Los valores para X se encuentran en la literatura como valores fijos y limitados a la aplicación en la práctica de acuerdo a la teoría de Flory, los datos se relacionan con los solventes orgánicos y con los plastificantes utilizados para recubrimientos de película.

TABLA 14.

TABLA 14. Coeficientes de interacción X de cloruro de polivinilo con algunos plastificantes. (14)

PLASTIFICANTE	X
Dimetil ftalato	0.53
Diethyl ftalato	0.40
Dibutil ftalato	-0.01
Diexil ftalato	-0.09
Dioctil ftalato	0.03
Dilauryl ftalato	1.58
Diexil adipato	0.24
Dimetil sebacato	0.34
Diethyl sebacato	0.18
Diamil sebacato	0.24
Diexil sebacato	0.355
D1-2-etilexil sebacato	0.58
Etil estearato	1.625
Rutil ricinoleato	1.21

El análisis de los parámetros que influyen en la difusión de las moléculas del plastificante en el interior de las partículas es muy complejo. Involucra factores cinéticos y termodinámicos. La estructura química y el tamaño molecular del plastificante influyen en el coeficiente de difusión del plastificante dentro del polímero. (105)

(145)

Con respecto a los aspectos termodinámicos Morton (38) demostró que el hinchamiento de las partículas es más pronunciado cuando el coeficiente de interacción del plastificante - polímero es pequeño; esto se considera sólo cuando el plastificante es casi insoluble en el agua. (FIG. 42)

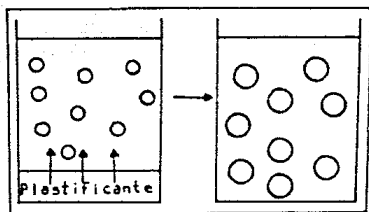


FIG. 42. Difusión del plastificante en una dispersión acuosa e hinchamiento de las partículas. (38)

9.4. Consideraciones que se toman en cuenta para realizar un buen recubrimiento de película.

- 1.- Las partículas del polímero utilizado y de los pigmentos ó colorantes utilizados deben de ser de forma esférica.
- 2.- Considerar el tamaño de las partículas es importante, para regular la cantidad de solución recubridora aplicada.
- 3.- La resistencia de las partículas durante el recubrimiento es relativamente importante, ya que las partículas ligeras pueden adaptarse al pliegue de éstas y retenerse durante la desaceleración de movimiento de rotación del bombo, por lo cual pueden formar riscos y mezclarse con el material de recubrimiento; por otra parte las partículas finas pueden formar una hélice de frenado en la zona de recubrimiento, por esto el flujo de aire atomizado debe de ser adecuado. (17)
- 4.- La adición de polvos durante el recubrimiento de película es un factor determinante, ya que dependiendo de la forma como se realice repercutirá en la película terminada.
- 5.- Se recomienda que los agentes filmógenos de preferencia sean de baja viscosidad.
- 6.- En general, como la solución de recubrimiento regula la cantidad de la película que será depositada por unidad de tiempo, es recomendable obtener una concentración adecuada de la solución de recubrimiento que es de aproximadamente de 3 al 4 %. (17)
- 7.- Naturaleza del solvente : se escoge de acuerdo a las condiciones de evaporación. Algunas veces es eficaz adicionar un cosolvente con el fin de regular el secado.

- 8.- El plastificante se adiciona de acuerdo a la flexibilidad requerida para la película.
- 9.- Si se requiere de la adición de antiestáticos en la formulación, éstos pueden influir en el aspecto final de la película. Por esto es conveniente incorporar estas sustancias con dióxido de titanio para permitir uniformidad en la película y regular el color en la solución filmógena. Para realizar este procedimiento se debe de mantener una agitación permanente de la solución recubridora para evitar la sedimentación durante el recubrimiento de comprimidos.
- 10.-La adición de polvos en la solución filmógena juega un papel importante, ya que evita que las partículas de la solución se estanquen y provoquen que los comprimidos se peguen entre ellos.

CONCLUSIONES.

CONCLUSIONES.

- 1.- En la actualidad el recubrimiento de película en base acuosa a empezado a desarrollarse ampliamente, por lo cual ha tendido a sustituir al recubrimiento de tipo orgánico y desplazar gradualmente el recubrimiento con azúcar.
- 2.- El conocimiento de los aspectos teóricos y prácticos para la formación de una película polimérica dan la pauta para obtener un producto recubierto de buena calidad en el menor tiempo posible y con el menor gasto de energía, lo cual se ve reflejado en la disminución de los costos de producción.
- 3.- En el recubrimiento de película los factores que influyen preponderantemente son :
 - El tipo de paila.
 - El sistema de atomización.
 - El tiempo de aplicación.
 - El sistema de secado.
 - La calidad del aire.
 - La formulación de recubrimiento.
 - En algunos casos de la habilidad del operario.

CONCLUSIONES.

Cabe mencionar también la importancia que implica utilizar las diferentes técnicas de recubrimiento; ya sea utilizando un bombo convencional, bombo horizontal, ó bien aplicando la técnica de lecho fluido ó ayudandose de un sistema automatizado; ya que en función de éstas se establecen las condiciones de trabajo.

4.- El presente trabajo ofrece la ventaja de adquirir nuevas perspectivas de estudio y de conocimientos relacionados con el recubrimiento de película farmacéutico; considerando de gran importancia lo relacionado a los diferentes tipos de formulaciones farmacéuticas para el recubrimiento de película y a los ingredientes que las constituyen.

5.- Por otra parte, esta investigación bibliográfica es una herramienta útil para documentarse acerca de los conceptos de recubrimiento de película de tipo farmacéutico más recientes sobre todo en aquellos aspectos relacionados a la teoría de formación de película, los principales parámetros fisicoquímicos que influyen en el recubrimiento, y los modelos matemáticos y termodinámicos que se presentan durante el proceso.

CONCLUSIONES.

- 6.- Finalmente esta recopilación puede considerarse como una obra de consulta para estudiantes, profesores y para toda aquella persona interesada en el tema concerniente al recubrimiento de película que forma parte de la amplia gama de conceptos integrados en la Industria Farmacéutica, ofreciendo nuevas perspectivas de estudio y de conocimientos relacionados con este tema.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Aquacoat. Aqueous polymeric dispersion. Mechanism latex film formation manual. 1987.
- 2.- Remington's. Pharmaceutical Sciences. 17th Edition. 1985. Published 165 th. Year of the Philadelphia College of Pharmacy and Science (1833 - 1843).
- 3.- Rowe R. C. A reappraisal of the equations used to predict the internal stresses in film coatings applied to tablet substrates. J. Pharm. Pharmacol. 1983. 35 : 112 - 113.
- 4.- Helman José. Farmacotecnia teórica y práctica. TOMO VI. Cuarta impresión. 1984. CIA. EDITORIAL CONTINENTAL. S. A. de C.V. de México. pp 1763 - 1767.
- 5.- Environmental assessment of fluidized - bed combustion systems. CHEMTECH January 1990 (58 - 63).
- 6.- Lehmann Klaus Dr. & Col. Practical course in laquer coating. Rohm Pharma GMBH. Weiterstadt. (1 - 84).
- 7.- Cruz Rodriguez Rodolfo. L'enrobage par film de comprimés avec caractéristiques de surface hydrophile. Novembre 1987. Institut Européen de Sciences Pharmaceutiques Industrielles. pp 40 - 48.
- 8.- Victor R. Retardation of evaporation by monolayers : Transport processes. Edited by La Mer. Academic Press. New York and London. 1962. (41:75:119).

BIBLIOGRAFIA.

- 9.- Manesty. Apuntes de Manesty Machines. Rohm Pharma. (4 - 15).
- 10.- Banker Gilbert S. and Garnet Fect E. The new, water - based colloidal dispersions. Pharmaceutical Technology. April 1981.
- 11.- Roland Bodmeier and Drolaksana Paeratakul. Drug release from laminated polymeric films prepared from aqueous latexes. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 79, No. 1, January 1990. (32 - 36).
- 12.- Goodhart F. W., Harris M. R., Murthy K. S., and Nesbitt R. V. An evaluation of aqueous film - forming dispersions for controlled release. Pharmaceutical Technology. April 1984.
- 12.- Goodhart F. W., Harris M. R., Murthy K. S., and Nesbitt R. V. An evaluation of aqueous film - forming dispersions for controlled release. Pharmaceutical Technology. April 1984.
- 13.- Cloche J. R. L'enrobage par film. Labo - Pharma - Problemes et techniques. No. 157 - Juillet 1967. (41 - 53).
- 14.- Edward S. Bozzi. A waterborne coating with portent. CHEMTECH. April 1980. (238 - 239).
- 15.- Rohm Pharma. GMBH. Weiterstadt. Eudragit E 30 D. Dispersion acrilica acuosa. Aplicacion en la fabricacion de medicamentos.
- 16.- Atul M. Mehta. Scale - Up considerations in the Fluid - Bed process for controlled - release products. Pharmaceutical Technology, February 1988. (46 - 52).

BIBLIOGRAFIA.

- 17.- Bindschaedler C., Gurny R., and Doelker E. Osmotic water transport through cellulose acetate membranes produced from a latex system. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 76. June 1987. (455 - 460).
- 18.- Okhamafe Augustine O. and Peter York. Analysis of the permeation and mechanical characteristics of some aqueous - based film coating systems. *J. Phar. Pharmacol.* 1983, 35 : 409 - 415.
- 19.- Okhamafe Augustine O. and Peter York. Evaluation of excipient/polymer and drug/polymer interactions in some film coating systems by D.S.C. *Journal of Pharmacy of Pharmacology*. The Pharmaceutical Society of Great Britain. V. 39, Supplement. December 1987. (87 P).
- 20.- Rong - Kun Chang, Charles H. Hisao, and Joseph R. Robinson. A review of aqueous coating techniques and preliminary data on release from a theophylline product. *Pharmaceutical Technology*. March 1987. (53 - 58).
- 21.- Hasegawa Akiniko, Kawamura Rie, and et. al. Application of solid dispersions with enteric coating agents to overcome some pharmaceutical problems. *Chem Pharm. Bull.* 34 (5) - 2183 - 2190 (1986).
- 22.- Rowe R.C. The effect of molecular weight of ethyl cellulose on the drug release properties of mixed films of ethyl cellulose and hydroxypropylmethyl cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*. 29 (1986) 37 - 41.

BIBLIOGRAFIA.

- 23.- Rowe R.C. Force S.F. The effect of polymer molecular weight on the incidence of film cracking and splitting on film coated tablets. J. Pharm. Pharmacol. 1980. 32 : 583 - 584.
- 24.- Rowe R.C. The cracking of film coatings on film - coated tablets a theoretical approach with practical implications. J. Pharm. Pharmacol. 1981. 33 : 423 - 426.
- 25.- S.K. Chopra and R. Tawashi. Tack behavior of coating solutions I. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 71, No. 8, August 1982. (907 - 911).
- 26.- S.K. Chopra and R. Tawashi. Tack behavior of coating solutions II. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 73, No. 4, April 1984. (477 - 481).
- 27.- S.K. Chopra and R. Tawashi. Tack behavior of coating solutions III. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 74, No. 7, July 1985. (749 - 764).
- 28.- M. Prutton. Department of Physics. Cap. 6. "Surface properties : adsorption of atoms and molecules". York University. Surface physics. Clarendon. Press. Oxford. 1975.
- 29.- Rowe R.C. The molecular weight and molecular distribution of hydroxypropylmethyl cellulose used in the film coating of tablets. J. Pharm. Pharmacol. 1980. 32 : 116 - 119.
- 30.- Rowe R.C. The expansion and contraction of tablets during film coating a possible contributory factor in the creation of stresses within the film. J. Pharm. Pharmacol. 1980. 32 : 851.

BIBLIOGRAFIA.

- 31.- Raymond M. fung and Eugene L. Parrott. Measurement of film - coating adhesiveness. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 69, No. 4, April 1980. (439 - 441).
- 32.- A. F. Turback, R. B. Hammer , R.E. Davies and H.L. Hergert. Cellulose solvents. CHEMTECH. January 1980. (51 - 56).
- 33.- Chambliss Walter G. The forgotten dosage form : enteric coated - tablets. Pharmaceutical Technology : September 1983. (124 - 128).
- 34.- Davies M.C. Surface chemical analysis of plasticized polymer films. Journal of Pharmacy of Pharmacology. The Pharmaceutical Society of Great Britain. V. 30. Supplement. December 1986. (121 P).
- 35.- Laguna D., Luong Th., and Thuy, Duchene D. et Seiller M. L'enrobage par films : filmogènes et plastifiants. R. Sci. Techn. Pharm. - T. 4 - No. 2 - Février 1975 (91 - 99).
- 36.- Dpaspray colorcon. Dispersions. (1 -37).
- 37.- Davies M.C. Chemical characterization of lubricant films. journal of Pharmacy of Pharmacology. The Pharmaceutical Society of Great Britain. V. 39. Supplement. December 1987. (122 P).
- 38.- Kindschaedler C., Gurny R., and Doelker E. Theoretical concepts regarding the formation of films from aqueous microdispersions and application to coating Labo - Pharma - Prob. Tech. 31/331 : 389 - 394. 1983.

BIBLIOGRAFIA.

- 39.- Stuart C. Porter and Kathleen Saraceni. Opportunities for cost containment in aqueous film coating. *Pharmaceutical Technology*. September 1988. (62 - 76).
- 40.- I. Shebre - Sellasie, U. Iyer, D. Kubert, and M.B. Fawzi. Characterization of a new water - based coating for modified - release preparations. *Pharmaceutical Technology*. September 1988. (96 - 106).
- 41.- M.H. Alkan, M.J. Groves, C.L. Roland, C.D. Teng, E.M. Dwyer, and M.C. Patel Small - scale film coating of tablets, pellets, and granules. *Pharmaceutical Technology*. June 1988. (98 - 104).
- 42.- Kenneth W. Olsen. Batch Fluid - bed processing. Equipment - a design overview : part I. *Pharmaceutical Technology*. January 1989. V. 13, No. 1. (34 - 46).
- 43.- Kenneth W. Olsen. Batch fluid - bed processing equipment - a design overview : part II. *Pharmaceutical Technology*. June 1989. V.13, No. 6. (39 - 50).
- 44.- Jizooato Hirakaki. Phase separation induced in gelatin - base coaservation system by addition of water - soluble nonionic polymers I: Microencapsulation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. V. 73, No. 7, July 1984. (679 - 882).
- 45.- Mehta Atul M., and Jones M. David. Coated pellets under the microscope. *Pharmaceutical Technology*. September 1987. (54- 60).

BIBLIOGRAFIA.

- 46.- Mehta Atul M., Valazza Michael J., and Abele Stephen E. Evaluation of fluid - bed processes for enteric coating systems. *Pharmaceutical Technology*. April 1986 (46 - 57).
- 47.- M. Klitz and J. Dupuy. *Electrode processes in solid state ionics*. D. reidel publishing. Company Dordrecht - Holland/Boston - V.S.A. 1976. V. 35 (19,45,83).
- 48.- Montel J. L. et. J. Cotty avec la collaboration technique de B. Jeaugey. Enrobage de comprimés pharmaceutiques par films celluloseux en solution aqueuse. *Labo- Pharma - Problemes et Techniques* - No. 261 - Janvier 1977. (51 - 55).
- 49.- Murthy K.S., Enders N.A., Mahjour M., and Fawzi M.B. A comparative evaluation of aqueous enteric polymers in capsule coating. *Pharmaceutical Technology*. October 1986. (36 - 41).
- 50.- Okhamafe Augustine O. and York P. Tensile anisotropy of some pigmented tablet film coating system. *J. Pharm. Pharmacol.* 1985. 37 : 492 - 493.
- 51.- Douglas W. Cooper. Statistical analysis (Poisson) of clean room data : recent revisions to federal standard 209. *Pharmaceutical Technology*. May 1986. (25 - 38).
- 52.- Banker Gilbert S. Film coating theory and practice. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 55, No. 1. January 1966. (81 -89).
- 53.- Adamson Arthur W. *Physical Chemistry of surface*. Fourth edition. John Wiley & Sons. Canada 1982. (148 - 153).

BIBLIOGRAFIA.

- 54.- Bennet Clarence E. CECOSA. Serie de compendios científicos. Física sin matemáticas. Mexico D.F. 1973. (79,117,118).
- 55.- Ebey Glen C.A. A thermodynamic model for aqueous film - coating. Pharmaceutical Technology. April 1987. (40 - 50).
- 56.- Eudragit E 30 D. Dispersion acrílica acuosa. Rohm Pharma GmbH. Weiterstadt. Manual.
- 57.- Aquateric FMC: Aqueous enteric coating. Manual.
- 58.- Gumowski Florence, Doelker Eric, and Gurny Robert. The use a new redispersible aqueous enteric coating material. Pharmaceutical Technology. February 1987 (26- 32).
- 59.- Harris M. R., I. Ghebre - Sellassie, and R.U. Nesbitt. A water based coating process for sustained release. Pharmaceutical Technology. September 1986. (104 - 107).
- 60.- Munday D. L., Fassih A.R. Oral controlled release system : The use of multiple unitmicroporous polymeric coated mini - tablet.- Journal of Pharmacy of Pharmacology. The Pharmaceutical Society of Great Britain. V. 39. Supplement. December 1987 (129 P).
- 61.- Chambliss Walter S. The forgotten dosage form : enteric - coated - tablets. Pharmaceutical Technology. September 1983 (124 - 128).
- 62.- Hess Hans. Tablet under the microscope. Pharmaceutical Technology. June 1987. (54 - 68).
- 63.- Ferrer J. Marques, Pereira José Manuel. Química técnica general. Tecnología Química. Ed. Urco S.A. de ediciones Espartaco, 10 Bilbao - 9 (España) 1977. (424, 560, 561).

BIBLIOGRAFIA.

- 64.- Ganderton David. Unit processes in Pharmacy. Medical books. LTD. London. Forst published 1968. Printen in Great Britain by Morrison & Gibb LTD, Edinburgh and London. Cap. 6. (89 - 115).
- 65.- Mohammad Hossain and James W. Ayres. Variables that influence coat integrity in a laboratory spary coater. Pharmaceutical Technology. Vol. 14, No. 10, Oct. 1990. (72 - 82).
- 66.- Anonyme. L'enrobage par film. Labor - Pharma - Problemes et techniques. No. 157, juillet 1967.
- 67.- Jerzewski Robert L. and Rudnic Edward m. The development of a low cost intelligent tablet compression monitor using a personal computer. Pharmaceutical Technology. September 1986. (32 - 41).
- 68.- Pondell Ralph. Scale - up of film coating processes. Pharmaceutical Technology. June 1987. (68 - 70).
- 69.- Reiland T. L. and Eber A.E. Aqueous gloss solutions : formula and process variables effects on the surface texture of film coated tablets. Drug development and Industrial Pharmacy. 12 (13), 1986. (231 - 245).
- 70.- Stetsko Gregg, Banker Gilbert S., and Garnet E. Pecl. Mathematical modeling of an aquecus film coating process. Pharmaceutical Technology. November 1983. (50 - 62).

BIBLIOGRAFIA.

- 71.- Shun Por Li, Guvant N. Mehta, and et. al. The effect of film - coating additives on the In Vitro dissolution release rate of ethyl cellulose - coated theophylline granules. Pharmaceutical Technology. March 1990. V.14, No. 3. (20 - 24).
- 72.- P. de Haan and C.F. Lerk. Theoretical analysis of the release of drug from completely dissolving carriers containing drug particles. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 77, No. 10, October 1988. (861 - 865).
- 73.- Bolhuis Gerard K., Siubo W. de Jong, and et. al. The effect on tablet crushing strength of magnesium estearate admixing in different types of lab-scale and production scale mixers. Pharmaceutical Technology. March 1987. (36 - 44).
- 74.- Chambliss Walter G., Chambliss Diana A., and et. al. Development and evaluation of enteric - coated penicillamine tablets. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 73, No. 9, September 1984. (1215 - 1219).
- 75.- Dujaili - H. Al, Florence A.T., and Salote E.G. In vitro assessment of the adhesiveness of film coated tablets. International Journal of Pharmaceutics. 34 (1986) 67 - 74.
- 76.- Jhonson A. Barbara and Zograf: George. Adhesion of hydroxypropylcellulose films to low energy solid substrates. Journal of Pharmaceutical Sciences. June 1986. Volume 75, Number 6. (529 - 533).

BIBLIOGRAFIA.

- 77.- Okhamafe Augustine D., and York P. Characterization of moisture interactions in some aqueous - based tablet film coating formulations. *J. Pharm. Pharmacol.* 1985, 37 : 385 - 390.
- 78.- Prater D. A., Meakin B. J., and Rowe R. C. A technique for investigating changes in the surface roughness of tablets during film coating. *J. Pharm. Pharmacol.* 1981. 33 : 656 - 668.
- 79.- Rowe R. C. Appearance measurements on tablets. *Pharmacy International*. September 1985. (225 - 228).
- 80.- O'Neill John J. Effect of film irregularities on sunscreen efficacy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 73, No. 7. July 1984. (888 - 891).
- 81.- Rowe R.C. Gloss measurement on film coated tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 1985. 37 : 761 - 765.
- 82.- Sakellariou P., Rowe R. C., and White E.F.T. The solubility parameters of some cellulose derivatives and polyethylene glycols used in tablets film coating. *International Journal of Pharmaceutics*. 31 (1986) 175 - 177.
- 83.- Twitchell A. M., Hogan J. E., and Aulton M. E. Estimated surface tensions of atomised droplets in aqueous film coating. *Journal of Pharmacy of Pharmacology*. The Pharmaceutical Society of Great Britain. V. 39. Supplement. December 1987 (87 P).
- 84.- Yoakam D.A., and Campbell R.J. Modeling of a film coating system for computer automation. *Pharmaceutical Technology*. January 1984. (39 - 45).

BIBLIOGRAFIA.

- 85.- Twitchell A. M., Hogan J. E., and Aulton M. E. The effect of atomization on the surface roughness of aqueous film - coated tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. The Pharmaceutical Society of Great Britain. v. 39. Supplement. December 1987.
- 86.- Rowe R.C. The effect of some formulation and process variables on the surface roughness of film - coated tablets. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1978, 30. (669 - 672).
- 87.- Rowe R. C. The measurement of the adhesion of film coatings to tablet surfaces : the effect of tablet porosity, surface roughness and film thickness. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1978, 30. (343 - 346).
- 88.- Raymond M. Fung and Eugene L. Parrot. Measurement of film - coating adhesiveness. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 69, No. 4, April 1980. (439 - 441).
- 89.- Fell J.T., Rowe R.C., and Newton J.M. The mechanical strength of film - coated tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 1979, 31 : 69 - 72.
- 90.- Rowe R.C. The opacity of tablet film coatings. *J. Pharm. Pharmacol.* 1984. 36 : 569 - 572.
- 91.- Philip W. Stern. Effects of film coatings on tablet hardness. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 65, No. 9, September 1976. (1291 - 1295).
- 92.- Rowe R.C. Surface roughness measurements on both uncoated and film coated tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 1979, 31 : 473 - 474.

BIBLIOGRAFIA.

- 93.- Rowe R.C. The adhesion of film coatings to tablet surfaces - measurement on biconvex tablets. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1977, 29, (58 - 59).
- 94.- Rowe R.C. Microindentation - a method for measuring the elastic properties and hardness of films on conventionally coated tablets. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1976, 28, 310 - 311.
- 95.- Osi Ejiolor, s. Esezobo and N. Pilpel. The plastic - elasticity and compressibility of coated powders and the tensile strengths of their tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 1986, 38 : 1 - 7.
- 96.- Esezobo S. and Pilpel N. The effect of temperature on the plastic - elasticity of some pharmaceutical powders and on the tensile strengths of their tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 1986, 38 : 409 - 413.
- 97.- Rowe R.C. Localized cracking around pigment particles in tablet film coatings : a theoretical approach. *J. Pharm. Pharmacol.* 1986, 38 : 529 - 530.
- 98.- Rowe R.C., and Force S.F. Bridging of the intagliations on film coated tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 1982, 34 : 282.
- 99.- Rowe R.C. and Force S.F. The effect of film thickness on the incidence of the defect bridging of intagliations on film coated tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 1980, 32 : 647 - 648.
- 100.- Martin Alfred, Swarbrick James, and Cammarata Arthur. *Physical Pharmacy. Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences.* Third edition. 1985. (416).

BIBLIOGRAFIA.

- 101.- Rowe R.C. The orientation and alignment of particles in tablet film coatings. *J. Pharm. Pharmacol.* 1983, 35 : 43 - 44.
- 102.- Rowe R.C. and Force S.F. A preliminary evaluation of a mercury intrusion method for assessing film continuity on coated tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 1974, 26, Suppl. 61 - 62 P.
- 103.- Joseph R. Nixon and George A. Agylirah. Effect of microcapsule core - wall ratio and aggregate size on the properties of tableted microcapsules. *Journal of pharmaceutical Sciences.* Vol. 73, No. 1, January 1984. (52 - 54).
- 104.- J. Spitael and R. Kinget. Influence of solvent composition upon film - coating. *Pharm. Acta Helv.* 55, Nr. 6 (1980) 157 - 160.
- 105.- Mc - Graw - hill. *Encyclopedia of Science & Technology.* V. 1. 1976. (81 -85, 281 - 283).
- 106.- Sears Francis W. and Zemansky Mark. *Fisica general.* Versión española de albino Yusta Almarza. Ediciones Aguilar. 1975.
- 107.- Rowe R.C. Rate effects in the measurement of the adhesion of film coatings to tablet surfaces. *J. Pharm. Pharmacol.* 1980, 32 : 214 - 215.
- 108.- Rowe R.C. Pitting - a defect on film - coated tablets. *International Journal of Pharmaceutics,* 17 (1983) 347 - 349.
- 109.- Rowe R.C., S.F. Force. The effect of plasticizer type and concentration on the incidence of bridging of intagliations on film - coated tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 1981, 33 : 174 - 175.

BIBLIOGRAFIA.

- 110.- S.Malamataris and N. Pilpel. Tensile strength and compression of coated pharmaceutical powders : tablets. J. Phara. Pharmacol. 1983. 35 : 1 - 6.
- 111.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Año de edición : 1975.
- 112.- Matts E. Johansson, Martin Nicklasson. Investigation of the film formation of magnesium stearate by applying a flow - through dissolution technique. J. Pharm. Pharmacol. 1986, 38 : 51 - 54.
- 113.- Erik Sandell and Gunh Mellström. Desintegration of coated tablets - unit - to - unit variation. Acta Phara. Suec. 12, 293 - 296. (1975).
- 114.- Hakan Nyqvist and Martin Nicklasson. Prediction of light - induced discoloration of tablets from accelerating test conditions by means of numerical convolution. Acta Phara. Suec. 367 - 372. (1984).
- 115.- Makey D.A. Why prescribe enteric - coated potassium? The Lancet, March. 26, 1977. (704).
- 116.- Kara M.A.K., Leaver T.M., Rowe R.C. Material Carryover and process efficiency during tablet film coating in a side - vented perforated drum (Accela - Cota). J. Phara. Pharmacol. 1982, 34 : 469 - 470.
- 117.- Hogan J.E. Aqueous cellulosic film coating of tablets. Journal of Pharmacy of Pharmacology. The Pharmaceutical Society of Great Britain. Supplement. 28 P.

BIBLIOGRAFIA.

- 118.- Igwilo C., Pilpel N. Dissolution mechanism of tablets produced from coated lactose powder. J. Pharm. Pharmacol. 1987, 39 : 301 - 302.
- 119.- Porter S.C. & Ridgway K. The properties of enteric tablet coatings made from polyvinyl acetate - phthalate and cellulose acetate - phthalate. J. Pharm. Pharmacol. 42 P. (1970).
- 120.- Pickard J.F., Rees J.E., Elworthy P.H. Water vapour permeability of poured and sprayed polymer films. J. Pharm. Pharmac. 1972, 24, Suppl. (139 F).
- 121.- Rowe R.C., Force S.F. The effect of intagliation shape on the incidence of bridging on film - coated tablets. J. Pharm. Pharmacol. 1981, 33 : 412.
- 122.- Rowe R.C. Modulus enhancement in pigmented tablet film coating formulations International Journal of Pharmaceutics, 14 (1983) 355 - 359.
- 123.- Spitzel J. and Kinget R. Preparation and evaluation of free films : Influence of method of preparation and solvent composition upon the permeability. Pharm. Acta. Helv. 52, Nr. 3 (1977) 47 - 50.
- 124.- Rowe R.C. Tablet - tablet contact and mutual rubbing withing a coating drum - an important factor governing the properties and appearance of tablet film coatings. International Journal of Pharmaceutics. 43 (1988) 155 - 159.

BIBLIOGRAFIA.

- 125.- Prakash D. Nadkarni, Dane D. Kildsig, and et. al. Effect of surface roughness and coating solvent on film adhesion to tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 64, No. 9, September 1975, (1554 - 1557).
- 126.- Saul S. Kornblum and Benito Lopez. Titanium dioxide lakes I : Prepared from certified water soluble dyes and employed in color - coating tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 59, No. 7, July 1970, (1016 - 1019).
- 127.- Rowe R.C., Kotaras A.D. and White E.F.T. An evaluation of the plasticizing efficiency of the dialkyl phthalates in ethyl cellulose films using the torsional braid pendulum. *International Journal of Pharmaceutics*. 22, 1984, (57 - 62).
- 128.- Armstrong N.A. and March G.A. Quantitative assessment of surface mottling of colored tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 63, No. 1, January 1974. (126 - 129).
- 129.- Rowe R.C. The effect of the particle size of synthetic red iron oxide on the appearance of tablet film coatings. *Pharm. Acta. Helv.* 60, Nr. 5-6, 1985, (157 - 160).
- 130.- Lana Gee, Bob Berg, Theodore G., Charles E., and et. al. Enteric - coated potassium supplements. *Jama*, May 20, 1974. Vol. 229, No. 8. (975 - 976).
- 131.- Poisoning with enteric - coated aspirin. *The lancet*, July 18, 1981. (133).

BIBLIOGRAFIA.

- 132.- Tucker S.J., Rednick A.B. Magnetic iron oxide for use in tablet coating. *Pharmaceutical Sciences*. Vol. 50, No. 12, December 1961. (1047).
- 133.- Tucker Stanley J. Dioctyl sodium sulfosuccinate as a tablet coating. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 53, 1965. (662).
- 134.- Tuula Lindholm, Aarre Huhtikangas and Paivi Saarikivi. Organic solvent residues in free ethyl cellulose films. *International Journal of pharmaceutics*. 21, 1984, (119 - 121).
- 135.- Richard L., Clark A.B., and Louis Lasagna M.D. How reliable are enteric - coated aspirin preparations ?. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. June 14, 1965, (568 - 574).
- 136.- Jack R. Leonards, M.D., PhD, and Gerhard Levy, Phar D. Absorption and metabolism of aspirin administered in enteric - coated tablets. *Jama*, July 12, 1965. Vol. 193, No. 2. (99 - 104).
- 137.- Wynn Victor and Landon John. The alimentary absorption of some enteric - coated sodium and potassium chloride tablets. *Journal of Pharm. and Pharmac.* 1968, Vol. 15. (123 - 128).
- 138.- Okhamafe Augustine O. and York P. Interaction phenomena in pharmaceutical film coatings and testing methods. *International Journal of Pharmaceutics*. 39, 1987, (1 - 21).

BIBLIOGRAFIA.

- 139.- Krause G.M. and Iorio T.L. Application of sugar coating to tablets and confections by means of an automated airless spray system I. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 57, No. 7, July 1968, (1223 - 1230).
- 140.- Werner M.K., Seidler and Rowe E.J. Influence of certain factors on the coating of a medicinal agent on core tablets. Journal of pharmaceutical Sciences. Vol. 57, No. 6, June 1968. (1007 - 1010).
- 141.- J. Thuru Carstensen, Arnold Koff, Johnson J.B., and Rubin S.H. Tablet - tablet variation of drug content of sugar - coated tablets containing drug in the sugar coat. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 59, No. 4, April 1970. (553 - 555).
- 142.- Tucker J., and Rednick A.B. note on a revised sugar coating procedure for tablets. Journal of Pharmaceutical Sciences. September 23, 1960. (738).
- 143.- Leon Lachman and Arge Drubulis. Factors influencing the properties of film used for tablet coating I. Journal of Pharmaceutical Sciences.
- 144.- Nazareth M.R. and Bhatia V.N. Physical factors affecting the subcoating of compressed tablets II. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 53, No. 9, September 1964. (1107 - 1110).

BIBLIOGRAFIA.

- 145.- Ridway K. and Segovia E. The use of diffusion theory for the assessment of mixing in a rotary coating pan. *J. Pharm. Pharmacol.* 1968, 20, Suppl. (1945 - 2035).
- 146.- Stanley P., Rowe R.C. and Newton J.M. Theoretical considerations of the influence of polymer film coating on the mechanical strength of tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 1981, 33 : 557 - 560.
- 147.- Rowe R.C. The adhesion of film coatings to tablet surfaces - a problem of stress distribution. *J. Pharm. Pharmacol.* 1981, 33 : 610 - 612.
- 148.- Fisher D.G. and Rowe R.C. The adhesion of film coatings to tablet surfaces instrumentation and preliminary evaluation. *J. Pharm. Pharmacol.* 1976, 28, (886 - 889).
- 149.- Rowe R.C. Quantitative opacity measurements on tablet film coatings containing titanium dioxide. *International Journal of Pharmaceutics*, 22, 1984, (17 - 23).
- 150.- Robertson John H. and Fiyoshi Tsuji. GLC. Determination of Erythromycin in enteric - coated tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 61, No. 10, October 1972. (1633 - 1635).
- 151.- Guyot Herman A.M. et Robert H. Identification et dosages de six principes actifs associés (acide acétylsalicylique, caféine, khelline, Pholcodine, Chlorhydrate de prométhazine, monoglutamate de quinine) dans des comprimés enrobés. *J. Pharm. Belg.*, 1973, 28, 5, (507 - 514).

BIBLIOGRAFIA.

- 152.- H. Al - Dujaili, A.T. Florence and E.G. Salole. In vitro assessment of the adhesiveness of film - coated tablets. International Journal of Pharmaceutics, 34, 1986, (67 - 74).
- 153.- Masilungan F.C. and Lordi N.G. Evaluation of film coating compositions by thermomechanical analysis I. Penetration mode. International Journal of Pharmaceutics, 20, 1984, 295 - 305.
- 154.- Sawson Abd El - Fattah and Saleh A.H. Khalil. Variations in dissolution rates of sugar - coated chlorpromazine tablets. International Journal of Pharmaceutics, 161, 1984, (225 - 233).
- 155.- Middleton E.J., Davies J.M., and Morrison A.B. Relationship between rate of dissolution, disintegration time, and physiological availability of Riboflavin in sugar - coated tablets. Journal of Pharmaceutics Sciences. Vol. 53, No. 11, November 1964. (1378 -1380).
- 156.- Tadao Ida, Shoji Takahashi and et.al Protective coatings XVI. Desintegration of protective - coated tablets as determined by urinary excretion in Humans. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 52, No. 5, May 1963. (472 - 474).
- 157.- Joseph B. Schwartz and Theodore P. Alvino. Effect of thermal gelation on dissolution from coated tablets, Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 65, No. 4, April 1976, (572 - 575).

BIBLIOGRAFIA.

- 158.- Philip W. Stern. Effects of film coatings on tablet hardness. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 65, No. 9, September, 1976. (1291 - 1295).
- 159.- G.C. Ceschel - M. Gibellini. L'impiego di Ossidi di Ferro Nella Ricopertura filmogena di compresse. *II Farmaco*.-Ed. Pr. - vol. 35 - fasc.11. Febbraio 1980. (553 - 563).
- 160.- Tadao Ida, Shuzu Kishi, and et.al. Protective coatings XIII. Anphoteric polyvinylpyridina derivatives. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 51, No. 11, November 1962. (1061 - 1068).
- 161.- Goran Kallstrand and Bo. Ekman. Membrane - coated tablets : A system for the controlled release of drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 72, No. 7, July 1983. (772 - 775).
- 162.- Rowe R.C. The effect of pigment type and concentration on the incidence of edge splitting on film - coated tablets. *Pharm. Acta Helv.* 57, Nr. 8, 1982. (221 - 225).
- 163.- Nesbitt R.U., Goodhart F.W. and Gordon R.H. Evaluation of polyvinyl acetate phthalate as an enteric coating material. *International Journal of Pharmaceutics*. 26, 1985, (215 - 226).
- 164.- Lewis C. Lappas and Wayne McKeenan. Polymeric pharmaceutical coating materials II. In vivo evaluation as enteric coatings. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 56, No. 10, October 1967. (1257 - 1261).

BIBLIOGRAFIA.

- 165.- Lachman Leon, Peter P. Speiser, and Hanna D. Sylwentrowicz. Compressed coated tablets I. Measurement and factors influencing core entration. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 52, No. 4, April 1963, (380 - 390).
- 166.- Lachman Leon, Peter P. Speiser and Hanna D. Sylwentrowicz. Compressed coated tablets II. Influence of size distribution of coating granulation on weight uniformity of tablets. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 55, No.9, September 1966, (959 - 962).
- 167.- Dechesne J.F., Vanderschueren J., Jaminet F. Influence des plastificants sur la temperature de transition vitreuse de filmogenes gastroresistants enterosolubles. J. Pharm. Belg., 1984, 39,6, (341 - 347).
- 168.- Rowe R.C. and Force S.F. The refractive indices of polymer film formers, pigments and additives used in tablet film coating : their significance and practical application. J. Pharm. Pharmacol. 1982. 35 : 205 - 207.
- 169.- W. Anderson and A. Sakr. Apparatus for studying the disintegration of tablet coatings. J. Pharm. Pharmac., 1967, 19, (329 - 331).

BIBLIOGRAFIA.

- 170.- Caldwell H.C. and Earl Rosen. New air suspension apparatus for coating discrete solids. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 53, No. 11, (November, 1964). 1387 - 1391.
- 171.- Allen Heyd Jose Ph L. Kanig. Improved self - programming automated tablet - coating system. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 59, No. 8, August 1970. (1171 - 1177).
- 172.- W. Anderson and Adel M. Sakr. Coating of pharmaceutical tablets : the spray - pan method. *J. Pharm. Pharmacol.* 1966, 18, (783 - 794).
- 173.- Dhiraj S. Mody, Morton W. Scott, and Herbert A. Lieberman. Development of a simple automated film - coating procedure. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 53, No. 8, August 1964. (949 - 952).
- 174.- Souleymane Dia, Jean - Claude Guyot et Michel Traismel. Controle technologique d'enrobages de comprimés. *J. Pharm. belg.*, 1973, 28, 5, (663 - 690).
- 175.- Hal. N. Wolkoff, George Pinchuk, and Paul H. Shapiro. Design and evaluation of a miniature air - suspension coating apparatus. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 57, No. 2, february 1968. (317 - 321).
- 176.- Lachman Leon and Jack Cooper. A programmed automated film - coating process. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 52, No. 5, May 1963.

BIBLIOGRAFIA.

- 177.- Allen Heyd. Variables involved in an automated tablet - coating system. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 62, No. 5, May 1973, (818 - 820).
- 178.- Joseph A. Breech, Leo J. Lucisano, and Robert M. Franz. Investigation into substrate cracking of a film - coated bilayered tablet. *J. Pharm. Pharmacol.* 1988, Vol. 40, No. 4, (282 - 283).
- 179.- Delporte J.P. et F. Jaminet. Influence de la formulation des préparations entérosolubles sur la disponibilité physiologique du principe actif. *J. Pharm. Belg.*, 1976, 31, 3, (263 - 276).
- 180.- Anne S. Hansson, Angela Garding, and et. al. Perforated coated tablets for controlled release of drugs at a constant rate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 77, No. 4, April 1988, (322 - 324).
- 181.- Stuart C. Forter and Charles H. Bruno. Pan coating of tablets and granules. *Colorcon, Inc. E.R. Squibb & Sons, Inc. New Brunswick, New Jersey.* (73 - 117).
- 182.- Entwistle C.A. and Rowe R.C. Plasticization of cellulose ethers used in the film coating of tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 1979, 31 : 269 - 272.
- 183.- Lewis C. Lappas and Wayne Mckeehan. Polymeric pharmaceutical materials I. Preparation and properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 54, No. 2, February 1965, (176 - 181).

BIBLIOGRAFIA.

- 184.- J.-P. Dechesne, J-P Delporte, Fr. Jaminet et K. Venturas. Etude des conditions D'application des enrobages gastrorésistants entérosolubles à base d'eudragit L 30 D. J. Pharm. Belg., 1982, 37, 4, (273 - 282).
- 185.- Porter S.C. and K. Ridway. The permeability of enteric coatings and the dissolution rates of coated tablets. J. Pharm. Pharmacol. 1982, 34 : 5 - 8.
- 186.- Porter S.C. and Ridway K. An evaluation of the properties of enteric polymers : measurement of glass transition temperature. J. Pharm. Pharmacol. 1983, 35 : 341 - 344.
- 187.- D. Lefort des Ylouses, M. Seiller et D. Duchena. Enrobage IV. Etude de solutions et de films celluloses. Influence des plastifiants. Pharm. Acta. Helv. 52, Nr. 4, 1977, (65 - 78).
- 188.- P. Balâtre, P. Baudon, & Col. Essais D'enrobages entériques. J. Pharm. Belg., 1975, 30, 4, (351 - 375).
- 189.- U. Conte - P. Colombo - C. Caramella - G.P. Bettinetti F. Giordano - A. La Manna. The effect of compression force on the characteristics of coated acetylsalicylic acid tablets. II Farmaco - Ed. Pr. - vd. 31-fasc II. (586 - 594).
- 190.- Salih Dincer and Seza Oz Durmus. Mathematical model for enteric film coating of tablets. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 66, No. 8, August 1977. (1070 - 1073).

BIBLIOGRAFIA.

- 191.- Wilken L.O., Jr., M.M. Kochhar, D.F. Bennet and I.P. Cosgrove. Cellulose acetate succinate as an enteric coating for some compressed tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 51, No. 5, May 1962. (484 - 490).
- 192.- Robert E. Singiser and Werner Lowenthal. Enteric film coats by the air - suspension coating technique. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 50, No. 2, February 1961. (168 - 170).
- 193.- Paul A. Tuerck and Duncan E. Mcvean. Formula modifications in a solvent - free tablet film coat. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 62, No. 9, September 1973. (1534 - 1537).
- 194.- Rowe R.C. Adhesion of film coatings to tablet surfaces - a theoretical approach based on solubility parameters. *International Journal of Pharmaceutics*. 41, 1988, (219 - 222).
- 195.- Susan J. Reading and M.S. Spring. The effects of binder film characteristics on granule and tablet properties. *J. Pharm. Pharmacol.* 1984, 36 : 421 - 416.
- 196.- Dressman J.B. and Amidon G.L. Radiotelemetric method for evaluating enteric coatings in vivo. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 73, No. 7, July 1984. (935 - 938).
- 197.- Hakan Nyquist and Martin Nicklasson. Studies on the physical properties of tablets and tablet excipients. *Acta Pharm. Suec.* 19, 1982, (223 - 228).

BIBLIOGRAFIA.

- 198.- H. Takenaka, Y. Kawashima, and Shan - yang Lin. Preparation of enteric - coated microcapsules for tableting by spray - drying technique and In Vitro simulation of drug release from the tablet in GI tract. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 69, No. 12, December 1980, (1388 - 1392).
- 199.- B.R. Hajratwala and A.J. Henning. Influence of sunscreens agents on color stability of tablets coated with certified dyes III : FD & C Yellow No. 6. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 66, No.1, January 1977. (107 - 109).
- 200.- Kiyoshi Nakabayashi, Tsugio Shimamoto, and Hiroyuki Mima. Stability of packaged solid dosage forms II. Shelf - life prediction for packaged sugar - coated tablets liable to moisture and heat damage. Chem. Pharm. Bull. 28 (4), 1980, (1099 - 1106).
- 201.- Kiyoshi Nakabayashi, Tsugio Shimamoto, and Hiroyuki Mima. Stability of packaged solid dosage forms.III. Kinetic studies by differential analysis on the deterioration of sugar - coated tablets under the influence of moisture and heat. Chem. Pharm. Bull. 28 (4), 1980, (1107 - 1111).
- 202.- Banker Gilbert S., Ashok Y. Gore and James Swarbrick. Water vapour transmission properties of applied polymer films. J. Pharm. Pharmac., 1966, 18, Suppl., (2055 - 2115).

BIBLIOGRAFIA.

- 203.- Vincent Coletta and Howard Rubin. Wurster coated Aspirin I. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 53, No. 8, August 1964. (953 - 955).
- 204.- Soren Rasmussen. Correlation between in vitro and in vivo disintegration times of enteric - coated tablets. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 57, No. 8, August 1968. (1360 - 1363).
- 205.- John B. Warner and Stuart Long. Enteric coatings III. Journal of the American Pharmaceutical Association. Volume 49, March 1960, No. 3, (121 - 127).
- 206.- Bhatia V.N. and Betts A.L. Physical factors affecting the subcoating of compressed tablets I. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 53, No. 9, September 1964. (1104 - 1106).
- 207.- Takeru Higuchi and Armando Aguiar. A study of permeability to water vapor of fats waxes, and other enteric coating materials. Journal of the American Pharmaceutical Association. Vol. XLVIII, No. 10, October 1959, (574 - 583).
- 208.- John G. Warner, William Veldkamp, and Stuart Long. In vivo testing of granules and tablets coated with styrene - maleic acid copolymer. Journal of the American Pharmaceutical Association. Vol. 49, No. 3, March 1960, (128 - 132).
- 209.- William L. Schalker and Muriel C. Vicent. Dioctyl sodium sulfosuccinate tablet coating. Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 53, No. 7, July 1964, (818 - 821).

BIBLIOGRAFIA.

- 210.- Rowe R.C. The effect on the particle size of an inert additive on the surface roughness of a film - coated tablet. J. Pharm. Pharmacol. 1981, 33 : 1 - 4.
- 211.- Rowe R.C. The adhesion of films coatings to tablet surfaces - the effect of some direct compression excipients and lubricants. J. Pharm. Pharmacol., 1977, 29, (723 - 726).
- 212.- Delporte J.P. et F. Jaminet. Influence de la formulation des préparations entérosolubles sur la disponibilité physiologique du principe actif. J. Pharm. Belg., 1975, 30, 2. (99 - 113).