



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN

DISEÑO Y DESARROLLO DE UNA FORMULACION DE  
RECUBRIMIENTO DE PELICULA ACUOSO PARA  
UN FARMACO CON CARACTERISTICAS FOTOSENSIBLES  
E HIDROLABILES

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

P R E S E N T A :

NADIA CATALINA MARTINEZ GONZALEZ

ASESORES DE TESIS:

D.E.S.S. RODOLFO CRUZ RODRIGUEZ  
Q.F. LUIS FERNANDO POOT LOPEZ  
Q.F.B.J. EDUARDO SANTILLANA PORTO CARRERO



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de  
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen Garcia Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Diseño y Desarrollo de una Formulación de Recubrimiento  
de película acuosa para un Fármaco con características  
fotosensibles e hidrolábiles.

que presenta la pasante: Nadia Catalina Martínez González  
con número de cuenta: 9754304-0 para obtener el título de :  
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 16 de Junio de 2003

PRESIDENTE M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza

VOCAL D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez

SECRETARIO M. en C. Eva Ma. Molina Trinidad

PRIMER SUPLENTE M. en C. Lidia Rangel Trujano

SEGUNDO SUPLENTE M. en C. Julio C. Botello Pozos

## AGRADECIMIENTOS

A DIOS: Por haberme permitido llegar hasta el final.

A MI ESCUELA: La UNAM, especialmente a la FES-CI por permitirme formar parte de la máxima casa de estudios.

A MIS PROFESORES: Por que a ustedes debo en gran parte mi formación profesional. Por todos sus conocimientos transmitidos GRACIAS!. En especial a: Rodolfo, René Miranda, Julio Botello, David Quintanar, Guadalupe Sevilla y Garduño.

A LOS MIEMBROS DEL JURADO: Por el tiempo dedicado a la lectura de mi Tesis y especialmente por sus valiosos consejos. GRACIAS! Profr(es): Ma. Eugenia Posada G., Eva Ma. Molina T., Lidia Rangel T. y Julio Botello P.

A MI ASESOR: Por haber dejado en mi no solo conocimientos para mi formación académica sino también por haber colaborado en mi formación personal. MUCHAS GRACIAS!!! Prof. Rodolfo.

A MIS PAPIS: Por ser de gran apoyo, porque simplemente de no haber sido por ustedes yo no estaría hoy aquí. GRACIAS por tener tanta confianza en mí. LOS ADORO.

A MIS HERMANAS: Por ser hermanas y amigas y por darme su apoyo en los que parecían los peores momentos.

A MIS ABUES: PEPE<sup>+</sup>: porque se que desde donde estás tengo tu apoyo. Nunca te olvidaré. NANA: por siempre preguntar como voy con mi Tesis y preocuparte por mí. ALFREDO Y CUQUIS: por apoyarme desde allá.

A MIS TIOS Y PRIMOS:

Rosy, Luis y Alex; Mamacas y Rafael; Marymen y Marylupe; Felipe, Mónica y mis tres peques que tanto quiero (Regina, Moni y Sofi); Rocío, Elke y Karín. Porque se que a todos les da muchísimo gusto que haya terminado.

## AGRADECIMIENTOS

### A MIS AMIGOS:

PAWIS: Por que tu has sido más que una amiga para mí, eres prácticamente una hermana. FER: Por tus consejos y críticas, y claro, por ayudarme con mis fotos. AIDEE y YOLANDA: Por tantos los momentos que he disfrutado con ustedes. FABIOLA: Gracias por permitirme conocerme tanto y no necesitar hoy de palabras para poder comunicarnos. PAOS: Por el tiempo y momentos que compartimos. BOBY: Por todos los momentos en que estábamos, me diste consejos y me hiciste reír. CHIVO: Por haberme escuchado muchas veces que necesite de alguien y por tus sabios consejos. ZAI Y GATA: Por la amistad que nació los últimos semestres.

### GORDIS:

Mil8mil GRACIAS!!! por estar conmigo desde siempre apoyándome y confiando tanto en mí. Gracias por tu AMOR, amistad, comprensión y confianza. Gracias por tus valiosas observaciones y críticas y por tu interés en todo lo que hago.

## AGRADECIMIENTOS ESPECIALES

A los Laboratorios SENOSIAIN, por el apoyo otorgado para la realización de este trabajo. Especialmente GRACIAS: Ing. Poot, Gas, Jaz, Eduardo, Francisco, Armando, Maritza Y Vicky por el apoyo y ayuda que me brindaron.

A FMC BioPolymer, por el apoyo brindado al haber proporcionado las materias primas utilizadas.

# INDICE

PAG

OBJETIVOS

LISTA DE ABREVIATURAS

I. MARCO TEÓRICO

I.1. FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS	1
I.1.1. Tabletas	1
I.1.2. Cápsulas	2
I.1.3. Gránulos	3
I.1.4. Píldoras	3
I.1.5. Pastillas	3
I.1.6. Sellos	4
I.1.7. Polvos	4
I.2. OBJETIVOS DEL RECUBRIMIENTO	6
I.3. EVOLUCIÓN DE LOS RECUBRIMIENTOS FARMACÉUTICOS	7
I.4. TIPOS DE RECUBRIMIENTO	9
I.4.1. Recubrimiento con azúcar	9
I.4.2. Recubrimiento por compresión	12
I.4.3. Microencapsulación	13
I.4.4. Recubrimiento de película	14
I.5. RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA	15
I.5.1. Clasificación	16
I.5.1.1. Recubrimiento de película con solventes orgánicos	17
I.5.1.2. Recubrimiento de película acuoso	17
I.6. PRINCIPALES VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA	18
I.7. INGREDIENTES DE LA FORMULACIÓN DE RECUBRIMIENTO	19
I.7.1. Polímeros: Filmógenos	19
I.7.1.1. Ventajas del uso de las dispersiones Pseudolátex	29
I.7.2. Plastificantes	30
I.7.2.1. Temperatura de Transición vítrea	33
I.7.2.2. Miscibilidad	34

	PAG
I.7.2.3. Tipos de plastificación.	35
I.7.3. Colorantes y opacantes	35
I.7.4. Solventes	38
I.8. ASPECTOS TEÓRICOS SOBRE LA FORMACIÓN DE LA PELÍCULA	41
I.9. TECNOLOGÍA DEL RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA	47
I.9.1. Técnicas de recubrimiento convencional	47
I.9.2. Técnica de recubrimiento con pailas con ventilación lateral	50
I.9.3. Técnica de recubrimiento con lecho fluido	53
I.9.4. Técnicas de recubrimiento automatizadas	55
I.10. PRINCIPALES PROBLEMAS EN EL PROCESO DE RECUBRIMIENTO	56
I.10.1. Grupo 1	56
I.10.2. Grupo 2	61
I.10.3. Grupo 3	65
I.11. EVALUACIÓN DE LA FORMA FARMACÉUTICA RECUBIERTA.	69
I.11.1. Control de calidad	69
I.11.2. Pruebas de estabilidad	70
I.12. PROPIEDADES DEL FÁRMACO. RANITIDINA	72
I.13. PROPIEDADES DE LOS INGREDIENTES DE LA FORMULACIÓN DE LA CUBIERTA	74
I.13.1. Lustre Clear®	74
I.13.2. Aquacoat ECD®	77
I.13.3. Trietilcitrato	79
I.13.4. Dióxido de Titanio	80
I.13.5. Polietilenglicol 6000	81
<b>II. PARTE EXPERIMENTAL</b>	
II.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	82
II.2. MATERIAL Y EQUIPO	83
II.3. DISEÑO EXPERIMENTAL	84
<b>III. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS</b>	
III.1. Evaluación de uniformidad de masa	91
III.2. Evaluación de dureza	92
III.3. Evaluación de diámetro y espesor	94

	PAG
III.4.Evaluación de tiempo de desintegración	96
III.5.Perfiles de disolución	98
III.6.Determinación del contenido de agua	100
III.7.Contenido de Principio Activo	102
III.8.Evaluación del aspecto	104
CONCLUSIONES	108
REFERENCIAS	109
ANEXOS	

## INDICE DE TABLAS

	PAG
TABLA 1. Efecto del peso molecular del polímero en el recubrimiento	20
TABLA 2. Comparación del Látex verdadero y Pseudolátex	21
TABLA 3. Uso de la etilcelulosa	24
TABLA 4. Polímeros utilizados en recubrimientos de película no entérico	28
TABLA 5. Polímeros utilizados en recubrimientos de película entérico	29
TABLA 6. Efecto del plastificante en las propiedades del recubrimiento de película.	31
TABLA 7. Efecto de los pigmentos en las propiedades del recubrimiento de película	37
TABLA 8. Ejemplos de pailas para recubrimiento en con ventilación lateral.	51
TABLA 9. Condiciones utilizadas en el proceso de recubrimiento	89
TABLA 10. Criterios de aceptación para la prueba de disolución según la USP	90
TABLA 11 . Comparación del peso de los comprimidos recubiertos	91
TABLA 12 . Comparación de la dureza de los comprimidos recubiertos	92
TABLA 13. Comparación del diámetro de los comprimidos recubiertos	94
TABLA 14. Comparación del espesor de los comprimidos recubiertos	94
TABLA 15. Comparación del tiempo de desintegración de los comprimidos recubiertos	96
TABLA 16. Comparación de los perfiles de disolución de los comprimidos recubiertos	98
TABLA 17. Comparación de los perfiles de disolución al finalizar el estudio de estabilidad	99
TABLA 18. Comparación del contenido de agua de los comprimidos recubiertos	100
TABLA 19. Contenido de principio determinado durante estudio de estabilidad	102

## INDICE DE FIGURAS

	PAG
FIGURA 1. Bombo para proporcionar brillo, cubierto con lienzo.	12
FIGURA 2. Esquema de la secuencia de recubrimiento en seco.	13
FIGURA 3. Representación gráfica del proceso de recubrimiento de película	16
FIGURA 4. Abatimiento de la Temperatura de transición vítrea para el Aquacoat ECD	34
FIGURA 5. Proceso de la formación de la película con látex	42
FIGURA 6. Acción de las fuerzas de Laplace durante la fusión de dos partículas	43
FIGURA 7. Coalescencia de las partículas durante la evaporación	43
FIGURA 8. Deformación de las moléculas en el caso de un flujo viscoso	44
FIGURA 9. Proceso de la formación de película con el polímero disuelto	46
FIGURA 10. Diagrama esquemático de una paila Pellegrini de Recubrimiento	49
FIGURA 11. Diagrama esquemático del aparato de recubrimiento de tubo sumergido	49
FIGURA 12. Diagrama esquemático del aparato de espada de inmersión	49
FIGURA 13. Diagrama esquemático de una paila para recubrimiento con ventilación lateral	50
FIGURA 14. Diagrama esquemático de la paila para recubrimiento Hi-Coater	52
FIGURA 15. Diagrama esquemático para el recubrimiento en lecho fluido	54
FIGURA 16. Formación de orificios "Cratering"	60
FIGURA 17. "Picking"	60
FIGURA 18. Formación de agujeros "Pitting"	60
FIGURA 19. Variación del color	64
FIGURA 20. Rugosidad/Piel de naranja "Roughness/Orange peel"	64
FIGURA 21. Puenteo del logo "Bridging"	67
FIGURA 22. Fotografía en microscopía electrónica de un puenteo del logo	67
FIGURA 23 Reventado "Cracking"	67
FIGURA 24 "Cracking"	67
FIGURA 25. Fractura "Peeling"	67
FIGURA 26. Inestabilidad	68
FIGURA 27. Estructura química de la Ranitidina	72
FIGURA 28. Estructura química de la Carragenina	75
FIGURA 29. Estructura química de la Etilcelulosa	78

	PAG
FIGURA 30. Estructura química del TEC	79
FIGURA 31. Estructura química del PEG	81
FIGURA 32 . Diagrama de Flujo	84
FIGURA 33 . Procedimiento para realizar el recubrimiento a base de Aquacoat ECD®	86
FIGURA 34 . Procedimiento para realizar el recubrimiento a base de Aquacoat ECD® y Lustre Clear®	87
FIGURA 35 . Procedimiento para realizar el recubrimiento a base de Lustre Clear®	88
FIGURA 36 . Sistema Vector® para el Desarrollo de Recubrimientos en el Laboratorio	88
FIGURA 37 . Microfotografía de la superficie de los comprimidos recubiertos con Lustre Clear	104
FIGURA 38 . Microfotografía de un corte transversal de los comprimidos recubiertos con Lustre Clear	104
FIGURA 39 . Microfotografía de la superficie de los comprimidos recubiertos con Aquacoat	105
FIGURA 40 . Microfotografía de un corte transversal de los comprimidos recubiertos Aquacoat	105
FIGURA 41 . Microfotografía de la superficie de los comprimidos recubiertos con L. Clear- Aquacoat	106
FIGURA 42 . Microfotografía de un corte transversal de los comprimidos recubiertos L. Clear-Aquacoat	105

## INDICE DE GRÁFICAS

	PAG
GRÁFICA 1. Comparación del peso de los comprimidos recubiertos	91
GRÁFICA 2. Comparación de la dureza de los comprimidos recubiertos	93
GRÁFICA 3. Comparación del diámetro de los comprimidos recubiertos	95
GRÁFICA 4. Comparación del espesor de los comprimidos recubiertos	95
GRÁFICA 5. Comparación del tiempo de desintegración de los comprimidos recubiertos	97
GRÁFICA 6. Comparación de los perfiles de disolución de los comprimidos recubiertos	98
GRÁFICA 7. Comparación de los perfiles de disolución al finalizar el estudio de estabilidad	99
GRÁFICA 8. Comparación del contenido de agua de los comprimidos recubiertos	101
GRÁFICA 9. Comparación del contenido de principio activo durante el estudio de estabilidad	103

## LISTA DE ABREVIATURAS

CGE	Cápsulas de gelatina elástica o blanda
CGR	Cápsulas de gelatina rígida
HPMC	Hidroxipropil metilcelulosa
MC	Celulosa Microcristalina
HPC	Hidroxipropil celulosa
PVP	Polivinil pirrolidona
CAP	Acetato ftalato de celulosa
PVAP	Polivinil acetato ftalato
PG	Propilenglicol
PEG	Polietilenglicol
DEP	Dietil ftalato
DBP	Dibutil ftalato
DBS	Dibutil sebacato
TEC	Trietil citrato
ATEC	Acetil trietil citrato
ATBC	Acetil tributil citrato
IPA	Alcohol isopropílico
FD&C	Food Drug and Cosmetology
D&C	Drug and Cosmetology
USP	United States Pharmacopeia
FDA	Food and Drug Administration
cps	centipois
kp	kilopounds
rpm	Revoluciones por minuto
T.A.	Temperatura ambiente
Tg	Temperatura de transición vítrea
Yw	Radio determinado para una película sobre un fondo blanco
Yb	Radio determinado para una película sobre un fondo negro
pf	Punto de fusión
UV	Ultravioleta
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
LH	Hormona Luteinizante
FSH	Hormona Foliculo estimulante
hCG	Gonadotropina coriónica

## OBJETIVOS:

### OBJETIVO GENERAL:

- Diseñar un recubrimiento de película en sistema acuoso para un fármaco fotosensible e hidrolábil formulado en comprimidos.

### OBJETIVOS PARTICULARES:

- Evaluar la estabilidad de las diferentes formulaciones de recubrimiento diseñadas para un lote de producción.
- Evaluar la calidad final de la forma farmacéutica recubierta.
- Analizar microscópicamente las películas obtenidas.
- Determinar la formulación que confiera las mejores características de protección para los comprimidos de nuestro interés.

## I.1.FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

Actualmente encontramos en la industria farmacéutica, una gran variedad de medicamentos. Estos se presentan en diferentes formas farmacéuticas, entre las cuales las de uso más frecuente son las formas farmacéuticas sólidas.

Dentro de las formas farmacéuticas sólidas, administradas con mayor frecuencia en forma oral, encontramos a las tabletas y a las cápsulas principalmente.

Esta preferencia por las formas farmacéuticas sólidas se debe principalmente a los siguientes motivos:

- Las tabletas y las cápsulas representan formas de dosificación individual en la que una dosis usual de fármaco ha sido exactamente colocada. A diferencia, en las formas de dosificación líquidas (jarabes, suspensiones, emulsiones, soluciones y elixires), el paciente debe medir la cantidad a administrar, lo que puede producir variaciones en la dosis administrada.
- Las formas farmacéuticas líquidas son más difíciles de transportar, tienen más riesgo de contaminación y son menos estables.

### I.1.1.TABLETAS

Podemos definir a las tabletas como formas farmacéuticas de dosificación sólidas que contienen sustancias activas con o sin diluentes y preparadas ya sea por compresión o mediante métodos de moldeo.<sup>(1) (2)</sup>

El uso de las tabletas como una forma de dosificación se hizo popular debido a las ventajas que aporta tanto al fabricante (preparación económica y simple, estabilidad y conveniencia durante el empaquetamiento, manipulación y distribución), como al paciente (exactitud en la dosificación, fácil administración y ligero sabor).

Dentro de las principales ventajas que tienen las tabletas podemos encontrar:

- ✓ Son una forma de dosificación individual que ofrece las mayores aptitudes de todas las formas de dosificación oral por su gran precisión en la dosis y por la mínima variabilidad del contenido.

- ✓ Su costo es el más bajo de todas las formas de dosificación oral.
- ✓ Son la más ligera y más compacta de todas las formas de dosificación oral.
- ✓ Son en general, las más fáciles y baratas de empaquetar y transportar de todas las formas farmacéuticas sólidas.
- ✓ La identificación del producto es más sencilla y barata, no se requiere de procesos adicionales cuando se emplea un punzón grabado.
- ✓ Pueden proporcionar una mayor facilidad al tragarse.
- ✓ Forman parte de productos con ciertos perfiles de liberación, como los entéricos o los de liberación retardada.
- ✓ Se ajustan mejor a la producción a gran escala que otras formas de dosificación individual.
- ✓ Tienen las mejores propiedades de estabilidad química, física y mecánica de todas las formas de dosificación oral.

### 1.1.2. CÁPSULAS

Además de tener las ventajas de ser elegantes, fáciles de usar y de portar, las cápsulas han llegado a ser una forma de dosificación popular por poseer una cobertura para los fármacos lisa, resbaladiza, fácilmente de tragar e insípida. Esta última ventaja es particularmente beneficiaria para los fármacos que poseen un sabor y olor desagradable. Se producen en grandes cantidades y en una gran variedad de colores, y generalmente proporcionan una rápida disponibilidad del fármaco contenido debido a la mínima cantidad de excipientes y la poca presión que se requiere para compactar el material, como se requiere para el tableteado.<sup>(1) (2)</sup>

Existen cápsulas de gelatina blanda o elástica (CGE) y cápsulas de gelatina rígida (CGR). Aunque ambas están elaboradas con gelatina, existen diferencias en su composición. La cubierta de gelatina tiene una composición más compleja en las cápsulas de gelatina blanda. Los componentes fundamentales son gelatina, agua y plastificante (glicerol o sorbitol). Las rígidas no llevan plastificante, y en general se elaboran con solución de gelatina de primera calidad y pureza aceptable adicionada de coadyuvantes. La gelatina empleada debe tener un

buen poder gelificante, buena viscosidad, pH adecuado, cenizas bajas, ausencia de arsénico y metales pesados.

### I.1.3. GRÁNULOS (PELLETS)

Los gránulos son preparados de aglomerados de pequeñas partículas (por lo general de forma irregular.<sup>(47)</sup>

Este término se aplica en el presente, a cilindros estériles pequeños de 3.2 mm de diámetro por 4 mm de longitud, que se forman por compresión de una masa farmacéutica. Se pueden utilizar para implantación cuando se necesita la absorción continua y prolongada de diferentes hormonas como la testosterona, el estradiol o la desoxicortisona.<sup>(2)</sup>

### I.1.4. PÍLDORAS

Las píldoras son formas farmacéuticas sólidas pequeñas, redondas que contienen un principio activo y están destinadas a la administración oral. Originalmente fueron la forma farmacéutica oral más utilizada, pero han sido remplazadas en gran medida por los comprimidos o las cápsulas. Las sustancias con sabor amargo o desagradable, si no son corrosivas o delicuescentes, pueden administrarse mediante esta forma si la dosis no es demasiado grande.<sup>(2)</sup>

Las pocas píldoras que se utilizan en la actualidad en farmacia se preparan en gran escala con equipos mecánicos.

### I.1.5. PASTILLAS

Estas formas de dosificación oral son sólidos discoides que contienen el principio activo en una base saborizada adecuada. La base puede ser azúcar duro acaramelado, gelatina

glicerinada o la combinación de azúcar con suficiente mucílago para darle forma. Las pastillas se ponen en la boca, donde se disuelven con lentitud y liberan los componentes activos. El fármaco incluido puede ser un antiséptico, un anestésico local, un antibiótico antihistamínico, un antitusígeno, un analgésico o un descongestivo.

Las pastillas se hacen con equipos de alta compresión para dar un producto que sea más duro de lo habitual, como para que se disuelva o desintegre con lentitud en la boca. En la formulación de las pastillas, los componentes se eligen en función de que puedan proporcionarle a la pastilla características de disolución lenta.<sup>[2]</sup>

### I.1.6.SELLOS

Se utilizaron en un principio en la farmacia y están relacionados con las cápsulas en cuanto a que proveen un envase comestible para la administración oral de fármacos sólidos. Varían en tamaño desde 0.63 hasta 0.32 cm en el diámetro y consisten en dos piezas cóncavas de oblea hechas con harina y agua.<sup>[2]</sup> Después de llenar una mitad con la cantidad prescrita del principio activo, se cierran herméticamente al humedecer las orillas y apretarlas juntas con firmeza. Cuando se humedecen con agua, sus características cambian por completo; se vuelven blandos, elásticos y resbaladizos. Por esta razón, pueden digerirse con facilidad al ponerlos en agua.

### I.1.7.POLVOS

Como una preparación farmacéutica, un polvo es la dispersión homogénea de partículas sólidas discretas provenientes de materiales (fármacos o químicos) relativamente secos y que tienen una dimensión máxima de menos de 1000 micrómetros.<sup>[2]</sup>

La importancia de los polvos radica en lo múltiple de sus usos y aplicaciones, ya sea como tales o bien integrando otras formas posológicas sólidas (cápsulas, granulados, comprimidos, etc.).

Pueden prepararse a partir de un fármaco de origen vegetal o ser una mezcla física de dos o más agentes químicos puros presentes en proporciones definidas. Algunos polvos son para uso interno y otros para uso externo. Algunos se expenden por el farmacéutico al paciente en cantidades a granel, otros en paquetes con proporciones individuales, dependiendo principalmente del uso, dosis o potencia del fármaco.<sup>(47)</sup>

Las desventajas de los polvos como forma de dosificación incluyen la dificultad que le genera al paciente el administrarlo, el sabor desagradable que genera consumir fármacos de esta manera, la dificultad de proteger de la descomposición los polvos que contengan agentes higroscópicos, delicuescentes o materiales aromáticos.

Para ser de mayor eficacia, el polvo debe ser una mezcla homogénea de todos los componentes y tener el tamaño de partícula de mayor ventaja, ya que el tamaño de partícula no solo influye en la solubilidad en un vaso de agua, dentro del estómago o del intestino, sino también en su actividad biológica o acción terapéutica.

## I.2.OBJETIVOS DEL RECUBRIMIENTO

La necesidad de recubrir formas farmacéuticas sólidas por medio de varios procesos, se basa en el deseo de obtener un producto altamente funcional o estético. Sin embargo, para esto es necesario invertir en equipos costosos. El recubrimiento de formas sólidas en la industria farmacéutica es muy popular debido a los beneficios que ofrece.

Actualmente, en el mercado existe una gran proporción de formas farmacéuticas sólidas recubiertas. La aplicación de recubrimiento a las tabletas, que es un paso adicional en el proceso de manufactura, incrementa el costo del producto; es por ello que la decisión de recubrir una tableta se basa normalmente en uno o más de los siguientes objetivos que van desde fines estéticos hasta fines de biodisponibilidad del fármaco.

Dentro de los objetivos del recubrimiento tenemos los siguientes:

1. Recubrimientos de rápida liberación
  - ❑ Enmascarar el sabor, olor o color desagradables del fármaco.
  - ❑ Incorporar otro fármaco o fórmula adyuvante en el recubrimiento para evitar incompatibilidades químicas o para proveer una liberación secuencial del fármaco.
  - ❑ Mejorar la identificación del producto, tanto en la planta de manufactura como para el intermediario y el paciente.
  - ❑ Facilitar el manejo del producto evitando la contaminación.
  - ❑ Mejorar el aspecto del producto.
  
2. Recubrimientos funcionales
  - ❑ Proporcionar protección física y química al fármaco, evitando el contacto con el aire, humedad, dióxido de carbono y luz para mejorar la estabilidad.
  - ❑ Controlar la liberación del fármaco de la tableta, es decir, mantener una biodisponibilidad programada como en el caso de los productos de liberación sostenida controlada.
  - ❑ Proteger al fármaco del ambiente gastrointestinal del estómago con una capa entérica ácido-resistente.

### I.3.EVOLUCIÓN DE LOS RECUBRIMIENTOS FARMACÉUTICOS

El recubrimiento de tabletas es uno de los procesos farmacéuticos más antiguos que actualmente continúan llevándose a cabo. En la historia, Rhazes (850-932 d.C.) fue uno de los primeros que recubrieron tabletas, utilizando el mucílago de las semillas de *psyllium* para enmascarar los sabores desagradables. Posteriormente Avicenna recubrió con oro y plata. De hecho, los Egipcios pensaban que el oro tenía poderes afrodisíacos por lo que los faraones ordenaban dorar (poner oro) a las tabletas para lograr ese efecto.<sup>(3) (4)</sup>

Más adelante, se desarrolló el recubrimiento con miel y azúcar con el propósito de enmascarar el sabor desagradable que se percibía cuando la píldora se introducía a la cavidad bucal para ser tragada; mientras el recubrimiento con oro y plata se llevaba a cabo especialmente para gente de status político alto.<sup>(5)</sup>

En el siglo XIX, el azúcar se convirtió en el mayor ingrediente para los productos confitados. Las primeras píldoras recubiertas con azúcar que aparecieron en los Estados Unidos fueron importadas de Francia alrededor de 1842 antes de que Warner (científico de Filadelfia) se convirtiera en uno de los primeros fabricantes estadounidenses en 1856.<sup>(3)</sup>

Otros productos de origen natural como shellac y goma arábiga se utilizaron mucho en la industria farmacéutica. Sin embargo, fueron reemplazados más tarde por sustancias semi sintéticas o totalmente sintéticas, que se encuentran actualmente en el mercado. Los productos actualmente disponibles tienen una calidad consistente y se encuentran disponibles en grados más precisamente definidos.

Debido a preocupaciones de salud, especialmente en pacientes diabéticos y niños, el azúcar es reemplazada por materiales semi sintéticos más satisfactorios que no maltraten los dientes.<sup>(5)</sup>

Generalmente, el trabajo de los Laboratorios Abbot, se considera el principal cambio del recubrimiento con azúcar al recubrimiento de película. Ellos produjeron una tableta con recubrimiento de película no entérica en escala comercial en 1954.<sup>(4)</sup>

Banker, en 1966 <sup>(6)</sup> mencionó que las películas poliméricas estaban logrando un lugar importante en la investigación farmacéutica, desarrollo y diseño de formas farmacéuticas; y que no había otra metodología de recubrimiento que pudiera competir con el recubrimiento de película en capacidad de producción y economía. Además dijo que el uso de recubrimientos de película polimérica, para retardar o prolongar la acción del fármaco, estaba en aumento.

Banker habló de muchísimas patentes farmacéuticas que pertenecían a materiales poliméricos como adyuvantes. Mencionó que además de su aplicación en todos los tipos de formas farmacéuticas sólidas orales, las películas poliméricas se estaban empleando con distintos fines, como recubrimiento de supositorios, encapsulación de líquidos, etc.

Finalmente, menciona que mientras la teoría de película y la tecnología continúen avanzando, fundamentalmente y en aplicaciones farmacéuticas, la industria farmacéutica creará más películas poliméricas y más efectivas.

Desde que Banker mencionó todo lo anterior, muchos grupos de investigadores han colaborado en el desarrollo de una nueva clase de recubrimientos de película poliméricos acuosos llamados pseudolátex que son físicamente indistinguibles de las emulsiones poliméricas verdaderas o látex.

En el Instituto de Emulsión de Polímeros en la Universidad Lehigh, bajo la dirección del Dr. John W. Vanderhoff se desarrollaron medios mecánicos para convertir los polímeros existentes insolubles en agua, en dispersiones acuosas coloidales. El Departamento de Farmacia Industrial y Física en la Universidad Purdue aplicó el proceso de Vanderhoff a los polímeros farmacéuticos conocidos, útiles para la tecnología de liberación controlada. <sup>(6)</sup>

## I.4. TIPOS DE RECUBRIMIENTO

Básicamente son cuatro las técnicas que se emplean para recubrir a las formas farmacéuticas sólidas:<sup>(3)</sup>

1. Recubrimiento con azúcar
2. Recubrimiento por compresión
3. Recubrimiento de película "Film coating"
4. Microencapsulación

### I.4.1. RECUBRIMIENTO CON AZÚCAR

El recubrimiento con azúcar es el método más viejo que se conoce, e involucra el depósito de una solución acuosa de recubrimiento basada principalmente en sucrosa. Este tipo de recubrimiento es un proceso tedioso ya que consta de varias etapas (sellado, engrosado, alisado, coloreado y pulido).

Las grandes cantidades de material de recubrimiento que se aplican y la habilidad que a menudo se requiere por parte de los operarios, lo convierte en un proceso largo y tedioso.

El proceso de recubrimiento con azúcar se puede subdividir en seis pasos principales:<sup>(3)</sup>  
1) sellado, 2) subcobertura, 3) alisado, 4) coloreado, 5) pulido, y 6) impresión.

#### **SELLADO**

La cubierta sellante se aplica en forma directa sobre el núcleo de la tableta, con el fin de separar a sus componentes (principalmente al principio activo) del agua, que es un componente importante de la formulación de recubrimiento, para asegurar así una buena estabilidad del producto. Una función secundaria del sellado es fortalecer el centro de la tableta. Las cubiertas sellantes, por lo general, consisten en soluciones alcohólicas (10-30% de sólidos) de resinas como goma laca, ceína, ftalatoacetato de celulosa y ftalatoacetato de polivinilo.

Las cantidades de material a aplicar como cubierta sellante dependen principalmente del tamaño de las tabletas y de la carga de la paila. También hay que tomar en cuenta, la porosidad de las tabletas, ya que las que son muy porosas tienden a absorber la primera aplicación de la solución impidiendo que se disemine con uniformidad por toda la superficie de la tableta. Por lo tanto, puede ser necesaria una o más aplicaciones adicionales de la solución de resina para tener la seguridad de que los núcleos de las tabletas queden sellados.

Cuando se requiere de un producto con recubrimiento entérico, se deben aplicar cantidades adicionales de esta cobertura, utilizando preferentemente polímeros sintéticos como ftalatoacetato de polivinilo o ftalatoacetato de celulosa.

### **SUBCOBERTURA (ENGROSADO)**

La subcobertura se aplica alrededor de los bordes e incrementa el tamaño de la tableta. Es una operación crítica en el proceso que tiene una gran influencia sobre la calidad de la tableta terminada. La cobertura con azúcar es un proceso que produce un aumento de peso del 50 al 100% y éste aumento ocurre en su mayor parte en la etapa de la subcobertura, en especial si se desea que la tableta tenga un perfil presentable.

La subcobertura puede lograrse al aplicar una solución sobre la base de goma en los centros sellados del comprimido y una vez que se distribuye uniformemente por toda la masa del comprimido se espolvorea en abundancia para disminuir la adherencia y favorecer así el crecimiento del comprimido. Este procedimiento se sigue hasta conseguir el tamaño requerido. Es importante mencionar que si no se toman precauciones, se produce una subcubierta abollonada. Además, si la cantidad de polvo aplicado no concuerda con la capacidad cohesiva de la solución de goma, la cubierta será frágil y se acumulará polvo en la parte de atrás de la paila lo que puede llevar a una aspereza excesiva.

Otra manera de lograr una subcubierta puede ser al aplicar una formulación de subcobertura en suspensión. En este caso, los materiales en polvo responsables del crecimiento de la cubierta se incorporan en una solución sobre la base de goma. De este modo la carga de sólidos concuerda mejor con la capacidad cohesiva de la solución de base.

### **ALISADO**

El propósito de esta etapa es cubrir y rellenar las imperfecciones en la superficie de las tabletas causadas en la etapa de subcubierta e impartir el color deseado de la tableta. Algunas

veces en base al aspecto de la subcubierta, es necesario alisar más la superficie del comprimido antes de aplicar la cobertura de color. El alisado se logra con una solución de jarabe simple con un contenido de 60 a 70% de sólidos de azúcar.

Normalmente los jarabes para alisado contienen un bajo porcentaje de dióxido de titanio, que va del 1 al 5% como agente opacante. Esto es muy útil cuando se aplica después una capa de colorante, debido a que la capa que está debajo del color refleja de esta manera mayor cantidad de luz y se obtiene así un color final más brillante y limpio.

## **COLOREADO**

Esta etapa es la más importante para poder completar exitosamente el proceso de recubrimiento con azúcar.

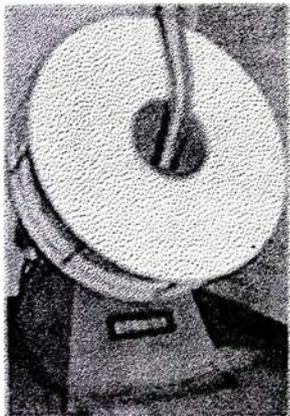
La etapa se basa en la aplicación múltiple de soluciones de jarabe con un contenido del 60 al 70% de sólidos azucarados, que incluyen la sustancia colorante que se requiere. Los materiales colorantes pueden dividirse en dos categorías: tinturas y pigmentos. La diferencia entre ambos se basa en su solubilidad en el líquido de recubrimiento.

Los colorantes hidrosolubles (tinturas) producen comprimidos azucarados más presentables, ya que originan un color más limpio y más vivo. Sin embargo, debido a su carácter migratorio (es decir, a medida que el recubrimiento pierde humedad por el secado, se produce migración del color), se deben manejar con cuidado, particularmente cuando se requieren tonos oscuros.

La cobertura de color con pigmentos ofrece ventajas significativas, ya que los pigmentos son insolubles en agua no se presenta el problema de migración y el colorante permanece donde es depositado. Además, cuando se emplea el agente opacante, el color deseado se obtiene en forma más rápida con una capa de colorante más delgada.

## **PULIDO**

Para proporcionar el brillo al producto final, los comprimidos recubiertos con azúcar se someten a un pulido en el cual se aplican mezclas de ceras (cera de abeja, cera carnauba, cera de candelilla o cera dura de parafina) a los comprimidos en una paila de pulido. Estas mezclas se pueden aplicar como polvos o como dispersiones en diversos solventes orgánicos. También pueden ser pulidos colocando los comprimidos en bombos de recubrimiento limpios o en bombos recubiertos con lienzo.



*Fig.1 Bombo para proporcionar brillo, cubierto con lienzo (Cortesía de Warner Lambert Co., N.J.)<sup>(1)</sup>*

## **IMPRESIÓN**

Con el fin de identificar los comprimidos recubiertos con azúcar, algunas veces hay que someterlos a una etapa de impresión, empleando tintas farmacéuticas por medio del proceso de rotograbado offset.<sup>(3)</sup>

Al finalizar cada una de las etapas, antes de dar inicio a la siguiente se requiere de un proceso de secado.

### **I.4.2. RECUBRIMIENTO POR COMPRESIÓN**

Este tipo de recubrimiento requiere de una máquina tableteadora especializada. El procedimiento ofrece un comprimido dentro de otro, y debido a que no se requiere de soluciones también se le conoce como recubrimiento "en seco".

Se conocen dos clases de máquinas. Una consiste en dos rotativas acopladas, la primera de las cuales prensa el núcleo y lo transfiere a la segunda, que a su vez lo cubre inmediatamente. Otra clase de rotativa es en la que los comprimidos se elaboran con anterioridad en una máquina rotativa o excéntrica. El bombo recubridor se constituye por 3 tolvas, una para cargar los comprimidos y dos que controlan el granulado de recubrimiento, las cuales están constituidas de un solo cabezal de compresión.

Los comprimidos con recubrimiento por compresión tienen la capacidad de enmascarar el sabor amargo de una sustancia, ocultar una apariencia desagradable o moteada, proveer una barrera para una sustancia irritante al estómago o para una inactivada por el jugo gástrico.

La ventaja principal de este tipo de recubrimiento es que elimina el uso de solventes, tanto acuosos como orgánicos. Sin embargo, la mecánica de este proceso es compleja y no se ha difundido como método para recubrimiento de comprimidos.

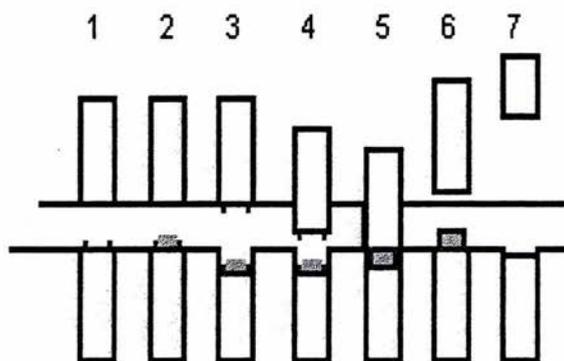


Fig. 2

Esquema de la secuencia de recubrimiento  
en matriz de una rotativa recubridora en seco.

#### I.4.4. MICROENCAPSULACIÓN

La microencapsulación consiste en aplicar una cubierta delgada sobre pequeñas partículas de sólido, gotitas de líquido o de dispersiones con el objeto de proteger algunos materiales, separarlos o facilitar su almacenamiento y manipulación.

Las partículas que se recubren en la microencapsulación tienen un tamaño que varía desde unos pocos micrones hasta 5000 micrones.<sup>(1)</sup>

Conforme se ha desarrollado esta tecnología, se ha hecho aparente que el concepto ofrece al farmacéutico industrial una nueva herramienta de trabajo. La microencapsulación provee el medio de convertir sustancias líquidas en productos sólidos, de modificar algunas

propiedades coloidales y superficiales. Permite también mezclar y almacenar en forma conjunta sustancias que reaccionan o que son incompatibles entre sí. Además se emplea para enmascarar el sabor y olor desagradables o para reducir las características volátiles de algunas sustancias.

Dentro de las aplicaciones de la microencapsulación se incluyen medicamentos de liberación sostenida o de acción prolongada, tabletas masticables con enmascaramiento de sabor, polvos y suspensiones, tabletas que contienen ingredientes químicamente incompatibles y nuevos conceptos de formulación para cremas, ungüentos, aerosoles, supositorios e inyectables.

Algunos de los métodos de microencapsulación que existen son: microencapsulación en lecho fluido, microencapsulación por coacervación, desecación por atomización, congelamiento por atomización y polimerización. De estos, el más importante es el de microencapsulación en lecho fluido.

### **MICROENCAPSULACIÓN EN LECHO FLUIDO**

En este procedimiento la microencapsulación se produce al suspender las pequeñas partículas que forman el núcleo en un lecho de aire u otro gas, al mismo tiempo que se dispersa sobre ellas, en forma de fina lluvia, una solución del material de recubrimiento. La película se forma por evaporación del solvente el cual a su vez, lo remueve el aire o el gas que abandona el sistema.

#### **I.4.3. RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA**

El recubrimiento de película es una técnica que involucra el depósito de una película delgada pero uniforme de algún agente polimérico farmacéuticamente aceptable sobre, la superficie de sustratos como tabletas, gránulos, polvos, cápsulas, multipartículas o pellets.

Se considera un método rápido. Se seleccionan polímeros que se disuelven en solventes orgánicos adecuados, o 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 estos sean deslizables para evitar que se peguen.<sup>(7)</sup>

## I.5.RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA

El recubrimiento de película es un proceso, que se relaciona con la tecnología, la química de polímeros, la Industria de adhesivos y de la pintura, así como con la Ingeniería Química.

Este tipo de recubrimiento consiste en depositar una película delgada (aprox. 20 a 100  $\mu\text{m}$ ), pero uniforme en la superficie de un sustrato.<sup>[5]</sup> A diferencia de lo que sucede con el recubrimiento con azúcar, la flexibilidad que se logra con el recubrimiento de película permite considerar otros sustratos más además de los comprimidos (p. Ej., polvos del fármaco, cristales, gránulos, grageas, cápsulas). Básicamente, las coberturas se aplican de manera continua a un lecho móvil de material, en general con una técnica de rociado.

Este tipo de películas son muy versátiles, ya que pueden hacerse transparentes u opacas, gastrorresistentes o no, incoloras o coloreadas.

El proceso de recubrimiento de película debe efectuarse bajo condiciones que permitan:<sup>[8]</sup>

1. Un balance y control de la cantidad adicionada de líquido de recubrimiento y el proceso de secado.
2. Uniformidad en la distribución del líquido de recubrimiento a través de la superficie del producto a recubrir.
3. Optimización de la calidad (visual y funcional) del producto final recubierto.

Aunque el recubrimiento de película podía aplicarse mediante técnicas manuales, ahora por lo común, utiliza una técnica de atomización. En el proceso de atomizado, la mayor parte del líquido de recubrimiento es finamente atomizado y liberado en forma de gotas que conservan una buena fluidez para mojar la superficie del producto que será recubierto, esparcirse y coalescer para formar una película continua.

Debido a la naturaleza altamente adhesiva de las gotas parcialmente secas, es necesario que las gotas del líquido de recubrimiento sequen casi instantáneamente al momento de entrar en contacto con la superficie del sustrato, de no ocurrir esto, pueden presentarse ciertos problemas, como que los núcleos se peguen unos a otros o que se piquen.

A continuación se presenta un esquema sencillo del proceso de recubrimiento:

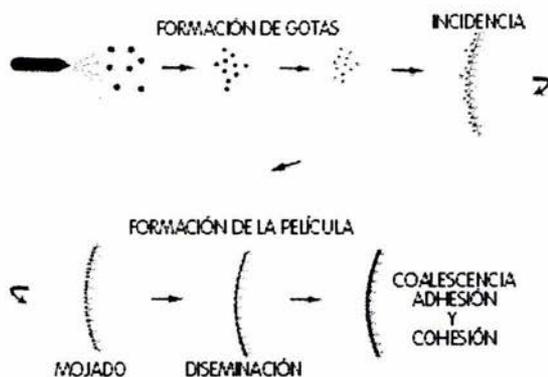


Fig.3 Representación gráfica del proceso de recubrimiento de película <sup>(8)</sup>

Debido a la rapidez del secado durante este proceso, la uniformidad en la distribución del recubrimiento está controlada por la uniformidad de la aplicación del líquido recubridor (número de pistolas empleadas, tipo de atomizado y fineza de la atomización del líquido), así como por la uniformidad del mezclado del producto a ser recubierto (controlado por la velocidad del bombo, el diseño de baffles, el tamaño y la forma de la tableta). Rowe, <sup>(10)</sup> describe como el rozamiento desarrollado en la superficie de la tableta (como resultado de la fricción entre las tabletas) puede promover el flujo suficiente para el recubrimiento para lograr una mejor cohesión dentro de la película.

Se considera apropiado estimar al proceso de recubrimiento de película como un proceso discontinuo, ya que cada tableta, gránulo, etc., recibe únicamente una pequeña fracción del total del líquido recubridor cada vez que pasa por la zona de atomización.

### 1.5.1. CLASIFICACIÓN

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

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

### **1.5.1.1. RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA CON SOLVENTES ORGÁNICOS**

Es una técnica de recubrimiento en la cual se emplean como filmógenos diversos polímeros, y los solventes orgánicos sirven de vehículo del sistema.

El sistema de recubrimiento requiere de sistemas de recubrimiento costosos, sin embargo, su eficiencia lo hizo aceptable en la Industria Farmacéutica.

### **1.5.1.2. 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 por utilizar recubrimientos de película en base acuosa. Además, la introducción de nuevo equipo de recubrimiento y el desarrollo de nuevas materias primas que pueden aplicarse en medio acuoso, ya sea como soluciones o como dispersiones permiten una operación más práctica y segura con los sistemas de recubrimiento en base acuosa.

Este sistema no requiere de agentes de recubrimiento caros y su eficiencia puede ser aceptable en la industria farmacéutica.<sup>(11)</sup> Por tanto, se han desarrollado nuevas dispersiones poliméricas acuosas.

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

La funcionalidad de los recubrimientos de dispersiones acuosas está ligado a la coalescencia de las partículas de látex.<sup>(13)</sup>

Los sistemas de recubrimiento polimérico compuestos de látex o pseudolátex (acuoso) requieren una alta temperatura de secado, o bien un gran flujo de aire para poder liberar el agua en forma rápida y depositar la película sobre el sustrato. Algunas dispersiones poliméricas, como Aquacoat<sup>(4)</sup>, tienen altos contenidos de sólidos (30%) y bajas viscosidades (150 cps), que 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, por lo que puede ser retirado con menor energía.<sup>(12)</sup>

## I.6.PRINCIPALES VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA

El recubrimiento de película se introdujo a principios de los 50's para eliminar las posibles fallas del recubrimiento con azúcar, que en ese tiempo era la técnica que predominaba.<sup>[3]</sup> Ha desplazado al recubrimiento de azúcar a pesar de que muchas personas consideran que la elegancia de un producto recubierto con azúcar es mayor. Dentro de las ventajas principales que ofrece el recubrimiento de película y que lo hacen el proceso de elección se encuentran:

- ✓ Reducción importante en la cantidad de recubrimiento aplicado (rec. de película: 2-4% de recubrimiento, rec. con azúcar: 50-100% de recubrimiento).
- ✓ Reducción significativa en los tiempos de procesamiento.
- ✓ Mayor eficiencia y rendimiento del proceso.
- ✓ Menores costos.
- ✓ Gran flexibilidad en la optimización de formulaciones como resultado de la disponibilidad de un amplio intervalo de material y sistemas de recubrimiento.
- ✓ Proceso simple comparado con el del azúcar, facilita la automatización.
- ✓ Capacidad de ser aplicado a una amplia variedad de productos farmacéuticos (tabletas, cápsulas, gránulos, polvos, cristales).
- ✓ Mejor resistencia al astillado de la cobertura.
- ✓ Mejor apariencia de la forma de dosificación.

Sin embargo este tipo de recubrimiento presenta también ciertas desventajas, atribuibles principalmente a los solventes orgánicos que se utilizan en el proceso:

- × Riesgo de inflamabilidad
- × Riesgo de toxicidad
- × Riesgos de contaminación ambiental
- × Costo relativo al uso de solventes.

Por fortuna, mejoras significativas en el equipo han permitido la introducción de formulaciones de recubrimiento acuosas y ahora el recubrimiento de película acuoso es el preferido por la mayoría de los fabricantes de formas farmacéuticas recubiertas.

## I.7.INGREDIENTES DE LA FORMULACIÓN DE RECUBRIMIENTO

El primer producto con recubrimiento de película que se introdujo en el mercado en 1953 tenía los siguientes ingredientes:<sup>(8)</sup>

- Agentes formadores de película
- Plastificantes
- Colorantes
- Surfactantes
- Saborizantes
- Solventes
- Agentes de brillo

Actualmente las fórmulas se han simplificado, mejorado y constan de los siguientes ingredientes:

- Polímero
- Plastificante
- Colorante y opacante
- Solvente o vehículo
- Antiadherente (en algunos casos)

### I.7.1.POLIMEROS: Filmógenos

Los polímeros son macromoléculas lineales flexibles que tienen un peso molecular entre los 10,000 y muchos millones de daltones. Consisten en unidades repetidas en estructura.<sup>(5)</sup>

Los polímeros son el ingrediente principal. Este material es el que tiene el mayor impacto en las propiedades finales del recubrimiento. Cuando se selecciona un polímero para el

recubrimiento es necesario definir este material en función de estructura química, peso molecular y distribución del peso molecular.<sup>(8)</sup>

Las reacciones químicas necesarias para la formación de la película dependen de la estructura del polímero. El peso molecular tiene cierta influencia sobre las propiedades del recubrimiento como se muestra en la tabla 1.

PROPIEDAD	EFFECTO DEL INCREMENTO DEL PESO MOLECULAR DEL POLÍMERO
Resistencia a la tensión	Incrementa
Elasticidad de la película	Disminuye
Adhesión de la película	Disminuye
Viscosidad de la solución	Incrementa significativamente
Permeabilidad de la película	Tipicamente no se ve afectada

Tabla 1 Efecto del peso molecular del polímero en el recubrimiento<sup>(8)</sup>

Las propiedades ideales que debe tener un polímero para ser utilizado en el recubrimiento de película son:

- Solubilidad en una amplia gama de solventes para permitir la flexibilidad en las formulaciones.
- Capacidad de producir películas con excelentes propiedades mecánicas.
- Estabilidad a la luz, el oxígeno y la hidrólisis.
- Baja toxicidad.
- Solubilidad apropiada en el tracto gastrointestinal para no comprometer la biodisponibilidad del fármaco.

Los polímeros en el recubrimiento se pueden clasificar en dos:<sup>(5)</sup>

- a. *Polímeros de recubrimiento de película convencional o No funcionales.* Pueden utilizarse como cobertura para mejorar la apariencia y la manipulación y prevenir la liberación de polvo de las formas de dosificación.

- b. *Polímeros funcionales* Pueden utilizarse para modificar la función de la forma farmacéutica, especialmente con recubrimientos entéricos o de liberación modificada.

Dentro de las características de interés de los polímeros empleados en el recubrimiento se encuentran: solubilidad, viscosidad en solución, permeabilidad de la película, propiedades mecánicas. Para la aplicación del recubrimiento, el polímero normalmente se disuelve en un solvente adecuado, como el agua o un solvente orgánico. De hecho, algunos polímeros insolubles en agua están disponibles comercialmente en dispersión acuosa, lo que permite llevar a cabo el recubrimiento de película acuoso y son particularmente útiles para recubrimientos de liberación modificada.

Estas dispersiones o emulsiones poliméricas acuosas se obtienen por la polimerización de un monómero o mezcla de monómeros, usualmente emulsificados en medio acuoso con la ayuda de surfactantes aniónicos o no iónicos; o bien por la emulsificación de un polímero preformado.

En base a su método de preparación, las dispersiones poliméricas se clasifican en dos tipos: Látex verdaderos y pseudolátex. (Tabla 2)

TIPO	Látex Verdadero	Pseudolátex
DESCRIPCIÓN	Dispersión muy fina del polímero en fase acuosa	Dispersión fina del polímero en fase acuosa
TAMAÑO DE PARTÍCULA (nm)	10-1000	10-1000
MÉTODO DE PREPARACIÓN	Emulsión de la polimerización del monómero, precursor, catalizador	Producida a partir del polímero, por medios mecánicos. Libre del monómero residual y trazas de precursores
EJEMPLOS	Polímeros de acrilato (Eudragit®; L100-55, y Eudragit® NE30D, Röhm Pharma GmbH)	Dispersión de Etilcelulosa (Aquacoat® ECD, FMC BioPolymer)

Tabla 2. Comparación del Látex verdadero y Pseudolátex <sup>(5) (6) (14)</sup>

El proceso para llevar a cabo la formación de un látex verdadero, requiere de la adición de iniciadores que funcionen por mecanismos de polimerización como radicales libres, aniónicos o catiónicos. Los Pseudolátex pueden prepararse de cualquier polímero termoplástico existente insoluble en agua. Tanto los látex como los pseudolátex, son dispersiones coloidales que contienen partículas esféricas sólidas o semisólidas de menos de 1  $\mu\text{m}$  de diámetro, típicamente menos de 0.1  $\mu\text{m}$ ; ambos fluyen incluso a concentraciones poliméricas del 30% y forman películas mediante el mismo mecanismo.<sup>(5)</sup>

Los principales filmógenos utilizados para el recubrimiento de película son derivados de celulosa, derivados polioxietilenos, derivados vinílicos y derivados acrílicos.

## **MATERIALES NO ENTÉRICOS**

### DERIVADOS DE LA CELULOSA

#### **HIDROXI-PROPIL-METILCELULOSA**

Es un polvo granular o fibroso, blanco o blanco cremoso, inodoro e insípido.<sup>(15)</sup>

El polímero se prepara por la reacción de la celulosa alcalina tratada, primero con cloruro de metilo para introducir grupos metoxi y luego con óxido de propileno para introducir grupos propilen glicol éter. Los productos resultantes se encuentran disponibles comercialmente en diferentes grados de viscosidad. Este polímero es el de elección para los sistemas de aire suspendido y los de atomizado en bombo. Las razones de esta amplia aceptación incluyen:

- Solubilidad característica del polímero en el fluido gástrico y en solventes orgánicos y acuosos.
- No interfiere con la desintegración de las tabletas ni con la biodisponibilidad del fármaco.
- Flexibilidad, resistencia al astillamiento y ausencia de olor y sabor.
- Estabilidad en presencia de calor, luz, aire o niveles razonables de humedad.
- Habilidad de incorporar color y otros aditivos a la película sin dificultad.

La interacción de este polímero con colorantes es rara.

Cuando se utiliza sola la HPMC, el polímero tiene la tendencia de ocasionar puenteo o de llenar el bisel de la superficie de la tableta. Para eliminar estos problemas se puede emplear una mezcla de HPMC con otros polímeros o plastificantes.<sup>(1)</sup>

### **METIL-HIDROXI-ETILCELULOSA**

Se prepara por la reacción alcalina de la celulosa con cloruro de metilo y posteriormente con óxido de etileno. Se presenta en amplios intervalos de viscosidad. Debido a la similitud en su estructura con la HPMC se espera que tenga propiedades similares. Se vende en Europa, pero debido a que es poco soluble en solventes orgánico, no se emplea con tanta frecuencia como la HPMC.<sup>(3)</sup>

### **METILCELULOSA**

Este polímero se prepara por la reacción alcalina de la celulosa, con la posterior metilación con cloruro de metilo para después ser purificada.

Es prácticamente insoluble en acetona, metanol, cloroformo, etanol, éter, soluciones saturadas de sales, tolueno y agua caliente. En agua fría se hincha y se dispersa lentamente para formar una dispersión coloidal clara a opalescente, viscosa. Existen varios grados de viscosidad, esta aumentará en función de la cantidad de metilcelulosa.<sup>(16)</sup>

Es ampliamente utilizada en formulaciones orales y tópicas. En las tabletas suele usarse como agente de recubrimiento. Las tabletas pueden recubrirse con soluciones acuosas u orgánicas con bajos grados de viscosidad de la metilcelulosa para enmascarar sabores desagradables o para modificar la liberación de un fármaco controlando la naturaleza física de los gránulos.<sup>(17)</sup> También se emplea la metilcelulosa en la etapa de sellado del recubrimiento con azúcar.

### **ETILCELULOSA**

Es un éter etílico de la celulosa y consiste en un sólido termoplástico, granular, blanco; tiene la densidad más baja de todos los plásticos comerciales de la celulosa. La etilcelulosa se

forma por la reacción del cloruro de etilo o sulfato de etilo con celulosa disuelta en hidróxido de sodio. Sus propiedades varían dependiendo del grado en que los radicales hidroxilos han sido sustituidos por grupos etoxi. Este material es soluble en la mayoría de los solventes orgánicos y es compatible con resinas, ceras, aceites y plastificantes.

La etilcelulosa se usa ampliamente en formulaciones orales y tópicas (tabla 3):

USO	CONC (%)
Microencapsulación	10.00-20.00
Rec. de tabletas de liberación sostenida	3.0-20.0
Rec. de tabletas	1.0-3.0
Granulación de tabletas	1.0-3.0

Tabla 3. Uso de la etilcelulosa <sup>(8)</sup>

La etilcelulosa disuelta en un solvente orgánico o mezcla de solventes, puede usarse para producir películas insolubles en agua. Los altos grados de viscosidad de la etilcelulosa tienden a producir películas más fuertes y duraderas. Las películas de etilcelulosa pueden modificarse para alterar su solubilidad mediante la adición de HPMC o de un plastificante. Una dispersión de polímero acuoso (o látex) de etilcelulosa como el Aquacoat (FMC) o Surelease (Colorcon) pueden emplearse para la producción de películas de etilcelulosa sin la necesidad de solventes orgánicos. La liberación del fármaco de las formas de dosificación recubiertas con etilcelulosa puede controlarse por difusión a través de la película de recubrimiento. <sup>(18) (4)</sup>

Los pseudolátex de etilcelulosa se preparan disolviendo el polímero en un solvente apropiado e introduciendo la fase orgánica en agua para formar una emulsión, empleando lauril sulfato de sodio como emulsificante y alcohol cetílico como estabilizante. Después de homogeneizar, el solvente se remueve por destilación al vacío dejando una dispersión sólida de etilcelulosa en agua al 30%. <sup>(6)</sup>

### CARBOXI-METILCELULOSA SÓDICA

Este material es una sal sódica de la carboximetilcelulosa, se elabora por la reacción de celulosa con la sal sódica del ácido monocloroacético. Se encuentra en grados de viscosidad

variados, desde muy bajos hasta muy altos. La carboximetilcelulosa sódica se dispersa fácilmente en agua para formar soluciones coloidales, pero es insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos y por eso no es un material de elección para recubrimiento de película con solventes orgánicos. Las películas preparadas con este material son quebradizas, pero se adhieren bien a la tableta. Las películas parcialmente secas son pegajosas, por lo que composición del recubrimiento se debe modificar con aditivos. La conversión a una película de base acuosa con un equipo de recubrimiento eficiente puede probablemente incrementar el uso de este polímero en sistemas de recubrimiento. <sup>(3) (19)</sup>

## DERIVADOS VINÍLICOS

De estos derivados, la polivinilpirrolidona es el principal polímero empleado en el recubrimiento de película.

Es un polvo amorfo, blanco o solución acuosa; soluble en agua y disolventes orgánicos. Existen varios grados de acuerdo a su peso molecular (2500-3000000).

Aunque es empleado en una gran variedad de formas farmacéuticas, se utiliza más en las formas sólidas. Las soluciones de PVP pueden emplearse como agentes de recubrimiento. <sup>(21)</sup>

Las películas formadas a partir de la PVP son frágiles o quebradizas, higroscópicas, transparentes y fácilmente adherentes al sustrato. Generalmente se utilizan en combinación con otros polímeros.

## DERIVADOS ACRÍLICOS

Los polimetacrilatos son solubles en hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos clorados, ésteres y cetonas, en medios básicos y alcoholes.

Una serie de polímeros de acrilato se encuentra en el mercado con el nombre de Eudragit.

Eudragit RL y RS son copolímeros sintetizados de ésteres de acrilatos y metacrilatos con bajo contenido de grupos de amonio cuaternario. Están disponibles únicamente en soluciones orgánicas y materiales sólidos. Estos polímeros producen películas de acción retardada (pH-independiente), preparaciones similares a las de etilcelulosa. Son ampliamente utilizados en Europa.<sup>(3)</sup>

## **MATERIALES ENTÉRICOS**

Un recubrimiento entérico ideal debe poseer las siguientes propiedades:

1. Resistencia a los fluidos gástricos.
2. Permeabilidad en fluidos intestinales.
3. Compatibilidad con los componentes de la solución recubridora y con el sustrato (fármaco).
4. Estabilidad por sí solo y en la solución de recubrimiento. Las películas no deben cambiar con el tiempo.
5. Formación de una película continua.
6. No debe producir toxicidad.
7. Bajo costo.
8. Fácil aplicación.
9. Permitir su aplicación a tabletas grabadas.

## **DERIVADOS DE LA CELULOSA**

### **ACETATO FTALATO DE CELULOSA**

Es un producto de la reacción del anhídrido ftálico con acetato de celulosa. Es un polvo higroscópico blanco. Es prácticamente insoluble en agua, alcoholes e hidrocarburos clorados y no clorados. Soluble en cetonas, ésteres, alcoholes etéreos, éteres cíclicos y algunas mezclas de solventes.<sup>(22)</sup>

El CAP es ampliamente utilizado en la industria farmacéutica. Tiene la desventaja de disolver únicamente a pH 6, y posiblemente retarda la absorción de los fármacos. Es

higroscópico y relativamente permeable a la humedad y fluidos gástricos en comparación con otros polímeros entéricos. Las películas formadas con CAP son brillosas. La adición de plastificante hace al material de recubrimiento resistente al agua. Además puede usarse en combinación con otros agentes de recubrimiento para controlar la liberación del fármaco. Bajo ciertas condiciones, alta humedad y temperaturas elevadas puede ocurrir una baja hidrólisis del CAP con un aumento en contenido de ácidos grasos libres, viscosidad y olor a ácido acético.<sup>(22) (8)</sup>

### **FTALATO DE HIDROXI-PROPILO-METILCELULOSA**

Se utiliza ampliamente como material de recubrimiento entérico de tabletas o gránulos. Es insoluble en el fluido gástrico, pero se infla y se disuelve en el intestino.<sup>(48)</sup>

Disuelve a un pH más bajo (5 a 5.5) que el CAP o los copolímeros de acrilato y esto puede favorecer una gran biodisponibilidad para algunos fármacos. Son comparados con el CAP debido a la ausencia de los grupos acetilo lábiles.<sup>(8)</sup>

### **DERIVADOS VINÍLICOS**

PVAP se elabora por la esterificación de un acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado con anhídrido ftálico. Este polímero es parecido a HP-55 en estabilidad y tienen una solubilidad pH dependiente. Se encuentra listo para usarse en sistemas dispersos entéricos.<sup>(8)</sup>

### **DERIVADOS ACRÍLICOS**

Existen dos formas comerciales disponibles de resinas acrílicas entéricas. Ambas, Eudragit L y Eudragit S producen películas resistentes al fluido gástrico. Eudragit L y S son solubles en el fluido intestinal a pH 6 y 7 respectivamente. Eudragit L está disponible en solución orgánica (isopropanol), sólido o en dispersión acuosa. Eudragit S está disponible únicamente en solución orgánica (isopropanol) y sólido.<sup>(8) (49)</sup>

A continuación se presentan las tablas 4 y 5 con los materiales más comúnmente utilizados:

NOMBRE COMPLETO	ABREVIATURA	SOLUBLE EN	COMENTARIOS
Etilcelulosa	EC	Etolanol, otros solv. orgánicos	Aquacoat ECD30 ®. FMC Dispersión pseudolátex. Requiere de la adición de plastificantes para facilitar la coalescencia de la película <sup>(5)</sup> (8)
Carboximetilcelulosa sódica	Na-CMC	Agua y solventes polares orgánicos	CMC-T (Hercules) Se usa principalmente cuando la presencia de humedad en el solvente no es problema. <sup>(8)</sup>
Hidroxipropil metilcelulosa	HPMC	Agua fría, fluidos gastrointestinales, metanol, cloruro de metileno, alcohol, fluorohidrocarburos	Excelente formador de película. Se prefieren bajos grados de viscosidad. <sup>(8)</sup>
Povidona	PVP	Agua, fluidos gastrointestinales, alcohol	Plasdone (Gral Aniline); se requiere de cuidado al usarse debido a su viscosidad. Se usa mejor mezclado, para incrementar la adhesión. Es higroscópico si se emplea solo. (8)
Carragenina		Agua	Lustre Clear ®. FMC Excelente formador de película, fácil de dispersar. Proporciona un buen acabado. <sup>(5)</sup>

Tabla 4. Polímeros utilizados en recubrimientos de película no entérico.<sup>(5) (8)</sup>

NOMBRE COMPLETO	ABREVIATURA	SOLUBLE EN	COMENTARIOS
Shellac		Medios acuosos a pH-7.0	Pueden retardar la liberación.
Acetato de celulosa	CAP	Acetona, etilacetato/IPA, alcalis a pH 6.0	Disuelve en la parte final del duodeno. Requiere de plastificante (triacetina)
Polivinilacetato ftalato	PVAP	Acetona, etilacetato/IPA, alcalis a pH >5.0	Disuelve a lo largo del duodeno. (Colorcon)
Ftalato de Hidroxipropil metilcelulosa	HPMCP	Acetona, etilacetato/IPA, alcalis a pH >4.5	Disuelve en la parte proximal del duodeno
Polimeros de ácido metacrílico y sus esteres	Eudragit L <sup>b</sup> PH>6.0 Eudragit S <sup>b</sup> PH>7.0	Solubiliza en medio alcalino	Mezclas de L y S proveen recubrimiento entérico además de liberación sostenida.

Tabla 5. Polímeros utilizados en recubrimientos de película entérico. <sup>(8)</sup>

### I.7.1.1. VENTAJAS DEL USO DE LAS DISPERSIONES PSEUDOLÁTEX

El uso de las emulsiones pseudolátex o látex (dispersiones poliméricas coloidales), proporciona una gran variedad de ventajas técnicas. Estas ventajas se relacionan con las propiedades reológicas de la dispersión del polímero disuelto y con el método "único" de formación de película específico para las emulsiones látex. <sup>(6)</sup>

#### ✓ Relación concentración-viscosidad.

Aunque el uso de agua como vehículo para recubrimiento tiene muchas ventajas prácticas, su uso (por sí sola) en las soluciones poliméricas está limitado a un bajo contenido de sólidos. La viscosidad para estas soluciones incrementa conforme a la concentración y el peso molecular del polímero.

Con los pseudolátex, la viscosidad es independiente del peso molecular del polímero dispersado en el sistema, se pueden tener incluso grandes concentraciones (30%) de

polímeros con muy bajas viscosidades (<150 cps). Ya que la viscosidad es independiente, se puede tener una mayor cantidad del polímero formador de película por mililitro de solución de recubrimiento, y por lo tanto se necesitará menos agua. Esto permite un mayor uso para los fármacos que muestran sensibilidad a la humedad y al calor.

✓ **Permeabilidad.**

Los pseudolátex de etilcelulosa insolubles en agua se forman por el proceso de Vanderhoff, que consiste en una emulsión a partir de un polímero preformado. Esto conduce a otra ventaja de los pseudolátex con respecto a las soluciones poliméricas, su permeabilidad.

✓ **Perdida de solvente en menor tiempo.**

Con los pseudolátex la pérdida de solvente es de orden cero, independiente de la concentración de sólidos, esto se debe a las características reológicas de una emulsión látex y al mecanismo de formación de película que involucra la coalescencia de las esferas submicrométricas de látex. En las soluciones poliméricas la pérdida de solvente es proporcional a la presión de vapor del solvente. A medida que incrementa la concentración de sólidos en la solución, la viscosidad de la solución incrementa y la presión de vapor disminuye. Con la caída de la presión de vapor hay una disminución en la cantidad perdida de solvente. Por lo tanto, las emulsiones látex liberan agua más rápidamente y más completamente.

## I.7.2.PLASTIFICANTES

Los plastificantes son solventes orgánicos, no volátiles, de bajo peso molecular, con altos puntos de ebullición, que cambian algunas propiedades físicas y mecánicas del polímero a ser plastificado. Las películas poliméricas emplean plastificantes para impartir flexibilidad, mejorar flujo y reducir la fragilidad. Estos cambios son producidos por una disminución en las fuerzas intermoleculares acumulativas a lo largo de las cadenas poliméricas (reducción de la cohesión) que generalmente disminuye la tensión, baja la temperatura de deformación y disminuye la temperatura de transición vítrea.<sup>(6) (23) (24)</sup>

Por lo tanto, los plastificantes se incluyen en las formulaciones de recubrimiento de película para mejorar las propiedades mecánicas y de formación de la película de los polímeros.

Generalmente, existen algunas propiedades químicas similares (grupos funcionales) entre el polímero y su plastificante. Normalmente se utilizan a concentraciones entre el 15 y 35% con respecto al peso del polímero.

Debido a que la interacción polímero-plastificante afecta los enlaces intermoleculares entre las cadenas poliméricas se esperan ciertos efectos en las propiedades del recubrimiento, como se muestra en la tabla 6.

PROPIEDAD	EFFECTO AL INCREMENTAR LA CONCENTRACIÓN DEL PLASTIFICANTE
Resistencia a la tensión	Disminuye
Adhesión de la película	Puede verse incrementada, pero es variable
Viscosidad de la solución	Incrementada, y la magnitud del efecto depende del peso molecular del plastificante
Permeabilidad de la película	Puede verse incrementada o disminuida, dependiendo de la naturaleza química del plastificante.
Temperatura de transición vítrea	Disminuye, pero la magnitud del efecto depende de la compatibilidad con el polímero.

Tabla 6. Efecto del plastificante en las propiedades del recubrimiento de película <sup>(8)</sup>

La incorporación de un plastificante a la formulación le proporciona flexibilidad a la película, reduce el riesgo de agrietamiento de la película y posiblemente mejora la adhesión de la película al sustrato. También pueden influir en el grado de permeabilidad de ciertas moléculas. Para asegurar que estos beneficios son proporcionados, el plastificante debe mostrar un alto grado de compatibilidad con el polímero (es decir, debe ser miscible con el polímero y exhibir fuerzas intermoleculares similares a las que este presenta); y debe ser retenido de modo permanente por la película (es decir, el plastificante debe tener una presión de vapor baja y un nivel bajo de difusión dentro de la película). De este modo, las propiedades de la cubierta se mantendrán estables durante su almacenamiento.

Los factores ambientales como temperatura, luz y humedad pueden ser una influencia importante en la estabilidad y en las propiedades mecánicas de muchos materiales. Estos cambios en las propiedades del polímero pueden ser perjudiciales y conducir a perfiles de liberación del fármaco (de la forma farmacéutica recubierta) impredecibles.

La liberación del fármaco de las formas farmacéuticas recubiertas será dependiente de las propiedades mecánicas y químicas de la película y otros aditivos presentes en la cobertura polimérica. Además, factores como condiciones de almacenamiento, procesamiento y equilibrio de la temperatura influirán en la coalescencia y formación de la película y en la apariencia del producto. Los plastificantes, se adicionan a las soluciones y dispersiones de recubrimiento para mejorar las propiedades mecánicas de la película polimérica en el estado seco y para influir en la permeabilidad y liberación del fármaco cuando el producto está en contacto con el medio de liberación.<sup>(23)</sup>

El uso de plastificantes es imperativo cuando se recubre con materiales poliméricos, como los derivados acrílicos, que se consideran generalmente frágiles por naturaleza.<sup>(25)</sup>

Aunque existen muchos plastificantes empleados en la industria química, sólo pocos han sido aprobados para su aplicación farmacéutica debido a inquietudes ambientales y de la salud humana atribuidas a la toxicidad de los plastificantes.

Los plastificantes más utilizados en el recubrimiento de película se dividen en tres grupos:<sup>(5)</sup>

1. Alcoholes polihídricos: miscibles en agua

Propilenglicol (PG)

Glicerol (glicerina)

Polietilenglicol (PEG 200-6000)

2. Esteres orgánicos:

Dietil ftalato (DEP)-insoluble en agua

Dibutil ftalato (DBP)-insoluble en agua

Dibutil sebacato (DBS)-insoluble en agua

Trietil citrato (TEC)-miscible en agua

Acetil trietil citrato (ATEC)-insoluble en agua

Acetil tributil citrato (ATBC)-insoluble en agua

Triacetin (gliceril triacetato; TA)-miscible en agua

### 3. Glicéridos/Aceites: insolubles en agua

Aceite de castor

Monoglicéridos acetilados destilados (AMG)

En las soluciones y dispersiones poliméricas usadas en el recubrimiento de película, el uso del plastificante incrementa la flexibilidad del material polimérico. También funciona como auxiliar en la formación de la película mediante la reducción de la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) del polímero, promoviendo así la coalescencia de las partículas de látex. El grado de plastificación de un polímero depende de la cantidad de plastificante en la película y de las interacciones entre el plastificante y el polímero. Gutierrez Rocca y McGinity (1994) concluyeron que la eficiencia de un plastificante está relacionada con su estructura química y la interacción entre sus grupos funcionales con los del polímero. La selección cuidadosa del tipo y la cantidad de plastificante asegura un producto recubierto uniforme y reproducible.<sup>(26)</sup>

Para las emulsiones pseudolátex, la selección del plastificante para tener una mejor efectividad está condicionada por dos criterios: la temperatura de transición vítrea y parámetros relativos a la miscibilidad.<sup>(6)</sup>

#### 1.7.2.1. TEMPERATURA DE TRANSICIÓN VÍTREA

Una de las principales características de los polímeros utilizados en el recubrimiento de película farmacéuticos es, que conforme la temperatura se ve disminuida, se alcanza un punto conocido como temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ).

La temperatura de transición vítrea se define como aquella temperatura por debajo de la cual el polímero está en estado cristalino y sobre la cual está en estado elástico.<sup>(27)</sup>

Por debajo de la  $T_g$  el polímero se encuentra en estado cristalino y se caracteriza por una estructura ordenada en la que hay un cese crítico de movimiento molecular. En estas condiciones, el polímero exhibe muchas de las propiedades de los cristales inorgánicos, incluyendo dureza, rigidez y fragilidad.

Por encima de la  $T_g$  el polímero se encuentra en un estado elástico (como de goma), el cual se caracteriza usualmente por un incremento en el movimiento molecular y la elasticidad del polímero.

Debido a que la temperatura de transición vítrea de la mayoría de los polímeros usados en el recubrimiento de película está por arriba de las condiciones experimentales en el proceso de recubrimiento para obtener una buena formación de la película, por lo general es necesario modificar las propiedades del polímero mediante el empleo de plastificantes que disminuyan la  $T_g$ . (Fig. 4)

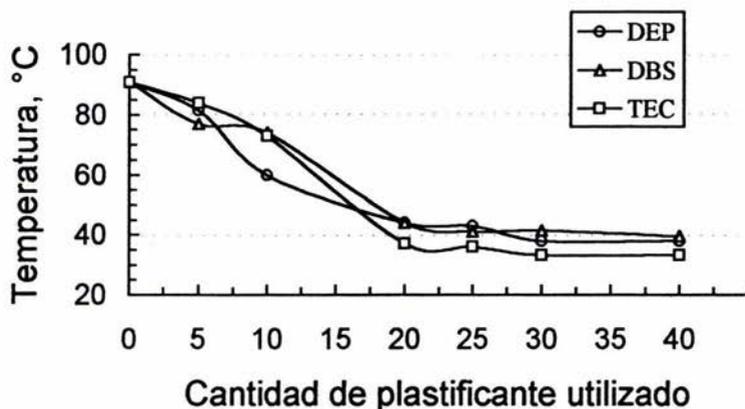


Figura 4. Abatimiento de la Temperatura de transición vítrea para el Aquacoat ECD con diferentes plastificantes <sup>(51)</sup>

Los investigadores atribuyen esto a la gran interacción polímero-plastificante y a la efectividad del plastificante para disminuir las fuerzas internas dentro del recubrimiento de película. Los plastificantes con un alto grado de interacción con el polímero disminuirán la  $T_g$  de la película en mayor proporción que los plastificantes que tienen una pobre interacción con el polímero. <sup>(28)</sup>

### 1.7.2.2. MISCIBILIDAD

Teóricamente hablando, la elección apropiada de un plastificante puede determinarse de acuerdo a la miscibilidad basada en parámetros de solubilidad  $\delta$  como se investigó por Hilderbrand y Scott. Esta puede calcularse para el polímero y el plastificante o se puede encontrar en la literatura. En sus cálculos, Hilderbrand y Scott, se basan en la energía molar de evaporación y la densidad de energía cohesiva como términos de una ecuación definiendo el parámetro de solubilidad  $\delta$  de un plastificante conocido.

La entalpía de la combinación polímero-plastificante, que es dependiente de  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ , tiene aplicaciones limitadas para las dispersiones acuosas poliméricas. Onions hizo un tratamiento completo a la aproximación de Hilderbrand-Scott y al concepto de Flory y Huggins en la caracterización del alcance de la afinidad polímero-plastificante.<sup>(6)</sup>

### 1.7.2.3. TIPOS DE PLASTIFICACIÓN

La calidad de la película puede modificarse por el uso de dos técnicas de plastificación: plastificación interna y plastificación externa.

La primera se refiere a la situación en la que se llevan a cabo las modificaciones en la estructura del polímero durante su obtención. Ejemplos de esta pueden ser: glicerol, propilenglicol, polioxietilenglicoles 200 y 400, aceite de ricino, espermaceti, alquilftalatos, triacetina, alcohol cetílico, etc. La segunda consiste en adicionar un plastificante a la solución filmógena para modificar las características de la película debido al efecto que este tendrá sobre los enlaces intermoleculares entre las cadenas de los polímeros. Ejemplos de esta son los copolímeros de ácido metacrílico y ésteres del mismo ácido; variando las proporciones de ácido y ésteres se pueden obtener copolímeros más o menos solubles en medios de pH definidos.

### 1.7.3. COLORANTES Y OPACANTES

El uso conveniente de colorantes en las formulaciones de medicamentos, ofrece una ventaja terapéutica ya que tiene una importancia psicológica para el paciente, debido a que este coopera para tomar el medicamento prescrito, además de que lo identifica más fácilmente y esto disminuye el riesgo de confusión.<sup>(10)</sup>

Los colorantes son usualmente empleados para resaltar la apariencia del producto, así como para facilitar su identificación. Los más comúnmente utilizados son los colorantes certificados FD&C o los colorantes D&C.

El uso de pigmentos, particularmente las lacas alumínicas, proveen el medio más utilizado para colorear los sistemas de recubrimiento de película. Obviamente, en recubrimientos de película acuosos existe un potencial para el uso de colorantes solubles en

agua, aunque de hecho, los pigmentos ofrecen unas ventajas significativas por las siguientes razones:

- ✓ Es improbable que interfieran con la biodisponibilidad, como sucede con algunas tinturas hidrosolubles.
- ✓ Ayudan a reducir la permeabilidad de la cubierta a la humedad.
- ✓ Sirven como agentes de masa para aumentar el contenido total de sólidos en la dispersión de recubrimiento.
- ✓ Tienden a ser más estables a la luz.

Los pigmentos consisten en partículas discretas por lo que se requiere de un especial cuidado para asegurar que estas queden bien dispersas en el líquido de recubrimiento. Una mala dispersión de pigmentos conduce a defectos en el recubrimiento. El tamaño de partícula del pigmento (parámetro relacionado a la eficiencia en el proceso de dispersión) puede afectar la percepción del color e influir en la aspereza del recubrimiento.

Debido a que los colorantes son adicionados generalmente a la formulación del recubrimiento de película para su efecto visual es importante comprender el comportamiento de los colorantes en la película. Al adicionarle color a un recubrimiento de película, no solo es importante generar el efecto visual, sino también asegurar que la apariencia sea tan uniforme como sea posible en un lote particular y consistente de lote a lote. Dicha uniformidad se facilita cuando el colorante de elección es capaz de cubrir efectivamente la apariencia del sustrato sin requerir el uso de cantidades excesivas de colorante, ya que ello podría incrementar el riesgo de defectos físicos en el producto recubierto; ni la aplicación excesiva de recubrimiento, que eleva el costo del proceso.

La capacidad de cubrir efectivamente al sustrato, se describe por lo general en términos de opacidad del recubrimiento con color. Esto está relacionado con el radio de contraste.

$$\text{Radio de contraste} = Y_b/Y_w * 100$$

Las películas de color que tienen radios de contraste cercanos a 100 poseen excelentes propiedades opacificantes, mientras que aquellas con valores cercanos a cero son casi transparentes. Debido a que el radio de contraste es también afectado por el espesor de la película, las determinaciones se deben realizar en películas del mismo espesor.

En estudios realizados por Rowe<sup>(10)</sup>, se hace evidente que los mejores resultados se obtienen empleando ciertos pigmentos como el dióxido de titanio y los óxidos de hierro o aquellos que absorben las longitudes de onda más altas de la luz visible, como el azul No. 2

FD&C. Esto puede deberse a ciertas teorías de la luz que predicen que el poder opacante se ve influido por:

- La luz reflejada en la interfase polímero/pigmento, que está influenciada por diferencias en los respectivos índices de refracción del polímero y el pigmento.
- Cantidad (y longitud de onda) de luz absorbida por el colorante.

Comprendiendo dichos principios, se puede optimizar una formulación particular de recubrimiento, especialmente con respecto a la concentración de colorante requerido y la cantidad de recubrimiento que se necesita para desarrollar una apariencia uniforme. La concentración de colorantes en la formulación de recubrimiento depende del tono deseado, del tipo de pigmento y de la concentración de agente opacante. Se recomienda pasar el opacante por tamiz para eliminar las impurezas que pudiera tener. El inconveniente que presenta la utilización del opacante es que puede formar riscos en el comprimido; para evitar esto por lo general se adiciona PEG a la solución.<sup>(12)</sup>

PROPIEDAD	EFFECTO AL INCREMENTAR LA CONCENTRACIÓN DEL PIGMENTO
Resistencia a la tensión	Disminuye (Su efecto puede ser minimizado por una efectiva dispersión de pigmentos)
Módulo elástico	Incrementa
Adhesión de la película	Poco efecto
Viscosidad de la solución	Incrementa, pero no sustancialmente
Permeabilidad de la película	Disminuye, a menos que se exceda el volumen de la concentración crítica de pigmentos
Poder opacante	Aumenta, pero la magnitud del efecto depende del índice de refracción del pigmento y de la luz absorbida por el pigmento.

Tabla 7. Efecto de los pigmentos en las propiedades del recubrimiento de película<sup>(8)</sup>

Los pigmentos comúnmente utilizados en los sistemas farmacéuticos incluyen las lacas aluminicas de los pigmentos solubles en agua, los opacantes como el dióxido de titanio y varios materiales inorgánicos incluyendo los óxidos de hierro. Los pigmentos difieren significativamente en sus propiedades físicas, incluyendo densidad, forma y tamaño de partícula y morfología, y estas diferencias contribuyen a la relación con los recubrimientos de

película acuosos. Además de afectar las propiedades mecánicas de las películas, la incorporación de pigmentos en las formulaciones de recubrimiento influyen en la adhesión del polímero. (Tabla 7)<sup>(28)</sup>

#### II.7.4.SOLVENTES

Los solventes juegan un papel importante en el acarreo de los materiales de recubrimiento a la superficie del núcleo.

La función principal del sistema de solventes es disolver o dispersar los polímeros y los demás aditivos para su posterior aplicación en la superficie del sustrato. Algunas de las consideraciones para elegir el solvente ideal son las siguientes:

1. Debe disolver o dispersar al polímero.
2. Debe dispersar fácilmente a los demás componentes de la formulación de recubrimiento.
3. Las pequeñas concentraciones de polímero (2 al 10%) no deben conducir a un sistema extremadamente viscoso (>300 cps) que pudieran provocar problemas en el proceso.
4. Debe ser incoloro, inodoro, insípido, inerte e inflamable y no debe ser caro ni tóxico.
5. Debe tener un rápido secado.
6. No debe tener impacto ambiental.

Cuando se selecciona un solvente particular, o bien, una mezcla de solventes, existen varios factores a considerar. Y uno de los más importantes es la habilidad de formar una solución con el polímero de elección, aunque en realidad, es difícil determinar cuando se forman soluciones verdaderas o dispersiones macromoleculares.

Banker<sup>(6)</sup> establece que una solución polimérica óptima producirá la máxima extensión de la cadena polimérica generando películas con mayor fuerza cohesiva y por lo tanto con buenas propiedades mecánicas.

Un método para determinar interacciones entre el polímero y el solvente, y ayudar a seleccionar el solvente ideal para un polímero determinado, es utilizar la aproximación del

parámetro de solubilidad. Tal aproximación se basa en un tratamiento teórico de una ecuación familiar de la energía libre como se propone por Hildebrand y Scott y se expresa:

$$\Delta H_m = V_m [(\Delta E_1/V_1)^{1/2} - (\Delta E_2/V_2)^{1/2}]^2 \phi_1 \phi_2$$

$\phi_1$  = polímetro

$\phi_2$  = plastificante

$\Delta H_m$  = Calor de mezclado total

$V_m$  = Volumen total de la mezcla

$\Delta E$  = Energía de vaporización del componente o de los componentes

$\phi$  = Fracción del componente o componentes

De acuerdo a la ecuación de energía libre:

$$\Delta F = \Delta H_m - T \Delta s$$

donde  $\Delta F$  es el cambio de energía libre,  $T$  es temperatura absoluta y  $\Delta s$  es la entropía de mezclado. La energía libre es dependiente de la entropía de mezclado. Conforme incrementa la entropía cuando un polímero se disuelve habrá miscibilidad entre el solvente y el polímero.

Antes de que tome lugar la disolución, el solvente debe penetrar la masa del polímero y cuando esto ocurre se forma y se desintegra rápidamente una especie de gel para formar la solución. La disolución se facilita por pequeñas moléculas de solvente que difunden rápidamente en la masa polimérica. Desafortunadamente, termodinámicamente las buenas soluciones no siempre son cinéticamente buenas y viceversa.

Otra función importante del solvente es asegurar el depósito del polímero en la superficie del sustrato. Si se requiere una buena película coherente y adherente, la volatilidad del solvente es un factor importante.

Es importante considerar los cambios en los radios del solvente que pueden ocurrir al aplicarse la formulación. Esto no dará problemas si todos los componentes de la mezcla o el componente menos volátil son buenos solventes para el polímero. Cuando este no sea el caso, el balance termodinámico polímero-solvente cambiará conforme progresa la evaporación. El polímero puede precipitar antes de que una película cohesiva se forme. Alternativamente la solución del polímero en el solvente remanente no será suficiente para asegurar que se

obtenga una película con buenas propiedades. En este caso, se debe emplear una mezcla de solventes azeotrópica, cuya composición no cambia con la evaporación.

Los solventes más ampliamente utilizados, ya sea solos o en combinación, son agua, etanol, metanol, isopropanol, cloroformo, acetona, metilcetona y cloruro de metileno. Debido a ciertas consideraciones ambientales y económicas, el agua es el solvente de elección aunque hay ciertos polímeros que no pueden ser aplicados en sistemas acuosos, así como fármacos que hidrolizan en presencia de agua y se recubren más efectivamente con recubrimientos no acuosos.

## I.8.ASPECTOS TEÓRICOS SOBRE LA FORMACIÓN DE LA PELÍCULA

El proceso de la formación de la película y la estructura interna del recubrimiento final seco, dependerá en gran cantidad de la evaporación del solvente y esta a su vez será controlada por el calor latente de vaporización del mismo y las condiciones de secado provistas en el proceso.

La formación de las películas generalmente comprende:<sup>(8)</sup>

- Rápida evaporación inicial del solvente de las gotas atomizadas de la formulación de recubrimiento, causando un incremento en la concentración del polímero y contracción en el volumen de las gotas.
- Pérdida del solvente de la película (coalescencia en la superficie de la forma farmacéutica) a una baja cantidad que será controlada por la cantidad de difusión del solvente a través de la matriz del polímero.
- Inmovilización de las moléculas del polímero al punto de solidificación.
- Pérdida gradual del solvente de la película a una muy reducida cantidad.

Conforme progresa la pérdida del solvente, la temperatura de transición vítrea del polímero de la película incrementa y el volumen libre disminuye. Finalmente, el volumen libre se hace tan pequeño que la pérdida de solvente queda restringida y se hace imposible. De hecho, la pérdida total del solvente requiere de un calentamiento de la película a una temperatura significativamente por encima de la temperatura de transición vítrea del polímero libre de solventes.

La formación de películas de dispersiones poliméricas acuosas requiere la coalescencia de partículas del polímero en una película continua. La eliminación de agua, es decir, el proceso de secado, es un proceso rápido; sin embargo, la coalescencia puede ser un proceso más lento, incluso de semanas y meses si no se emplean los parámetros adecuados de formulación y procesamiento.

Para una dispersión polimérica acuosa, la formación de la película puede ocurrir cuando el polímero en estado húmedo se halla presente como un número de partículas discretas. Estas partículas esféricas, que contienen muchas cadenas poliméricas, coalescen en una película continua conforme la fase acuosa se evapora.

En la figura 5 se muestra una dispersión látex que consiste de esferas que se hallan suspendidas y separadas por repulsión electrostática. Conforme el agua se evapora, la tensión interfacial entre el agua y el polímero impulsa a las partículas a estar en contacto y a que se vayan empaquetando. Se necesita una gran fuerza de manejo para vencer las fuerzas repulsivas, deformar las partículas, y provocar la fusión de las esferas logrando así una completa coalescencia. La capilaridad causada por la alta tensión superficial interfacial del agua provee de la fuerza de manejo para la fusión de las partículas, y la inclusión del plastificante en la dispersión hincha y suaviza las esferas de polímero, facilitando la coalescencia y reduciendo las temperaturas mínimas de formación de película.<sup>(6)</sup>

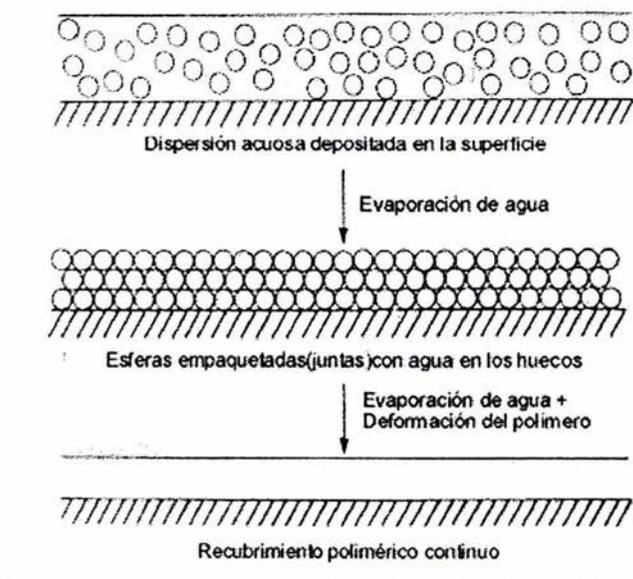


Fig. 5. Proceso de la formación de la película con látex.<sup>(6)</sup>

Las esferas de polímero se aproximan como resultado de la tensión superficial (tensión interfacial agua-aire) o capilaridad conforme el agua circundante de la película se reduce (es decir, conforme el agua se evapora). La energía que se requiere para la coalescencia de las esferas según Dillon y colaboradores, resulta de la tensión superficial del polímero generada

por la curvatura negativa de la superficie de la partícula (Fuerzas de Laplace) y de acuerdo a Dillon puede ser descrita por la ecuación de Frenkel. (Fig. 6, 7 y 8) <sup>[6]</sup>

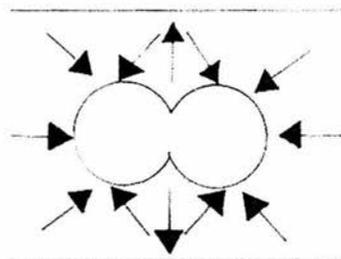
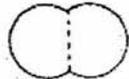
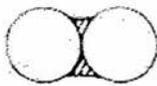


Fig. 6. Acción de las fuerzas de Laplace durante la fusión de dos partículas (según Dillon) <sup>[12]</sup>

Fuerza ejercida sobre dos esferas mojadas por la película de agua



La evaporación de agua aproxima a las esferas unas con otras

La evaporación de agua fusiona las esferas deformables

Fuerza ejercida sobre las tres esferas mojadas por la película de agua

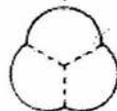
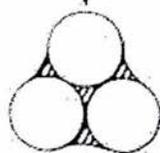
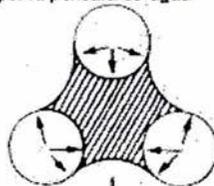
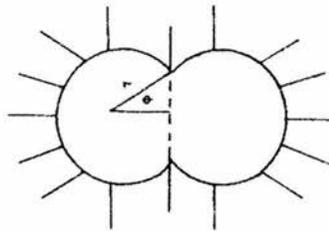


Fig. 7. Coalescencia de las partículas durante la evaporación <sup>[6]</sup>

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

- en donde:
- $\phi$       ángulo medio de coalescencia en el tiempo t.
  - $\gamma$       tensión superficial o interfacial
  - $r$       radio de las esferas (partículas)
  - $\eta$       viscosidad de las partículas

Esta ecuación ilustra la relación inversa entre la viscosidad interna de las esferas ( $\eta$ ) y la fuerza de manejo ( $\gamma$ ) necesaria para que las partículas se fusionen o coalescan. Esta es una de las razones para adicionar el plastificante a la película. Además, es evidente que las esferas con un radio muy pequeño (submicrones) requieren menos fuerza de manejo (capilaridad) para fusionarse y coalescer completamente. El grado de coalescencia, caracterizado por el ángulo de contacto mejora conforme incrementa la tensión superficial y la tensión interfacial polímero-agua.<sup>(6)</sup>



*Fig. 8. Deformación de las moléculas en el caso de un flujo viscoso  
(según Frenkel)<sup>(12)</sup>*

Brown demostró que la coalescencia de las moléculas es inducida principalmente por las fuerzas capilares (tensión superficial entre el agua y el 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.<sup>(6)</sup>

La tensión interfacial entre el agua y el aire se encuentra por lo general en un intervalo de 30 a 70 Nw/m, lo cual resulta ser mucho mayor a la tensión interfacial entre el agua y el

polímero. Por lo tanto, el factor determinante es la tensión superficial en la fase continua acuosa. La presión que se ejerce en las moléculas fijas es inversamente proporcional a r.

Expresión de Laplace

$$P = 2\gamma/r$$

La presión y el tamaño de partícula son inversamente proporcionales, afirmación que se demostró por Vanderhoff <sup>(6)</sup> y sus colaboradores que desarrollaron modelos para explicar la coalescencia de partículas que miden 1 o más micrómetros.

Voyutski <sup>(6)</sup> demostró que las teorías de Brown y Dillon no explican en su totalidad las propiedades físicas de las películas obtenidas por látex. Él considera una interdifusión de las cadenas del polímero (autohesión) entre la interfase partícula/partícula en la película.

Sheetz <sup>(12)</sup> considera la teoría de formación de película desde un punto de vista termodinámico, 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) mediante la evaporación de agua.

Para Schuller <sup>(12)</sup> el potencial zeta puede influir en el empaquetamiento de las partículas látex, ya que existe repulsión entre ellas.

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: <sup>(12)</sup>

- 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.

No existe una evidencia experimental que confirme de manera confiable estas hipótesis.

Para el caso de los recubrimientos en que el polímero se halla disuelto en agua, las partículas atomizadas se depositan sobre la superficie del sustrato formando lo que se conoce como organosol, en donde las cadenas del polímero se desplazan unas con otras de manera relativamente fácil para poder extenderse la película. Posteriormente, debido al efecto del secado, la relación entre el solvente y el polímero va cambiando, y por consecuencia la

viscosidad se ve incrementada, restringiéndose así la movilidad de las cadenas del polímero para finalmente formar una película estratificada. (Fig. 9.)

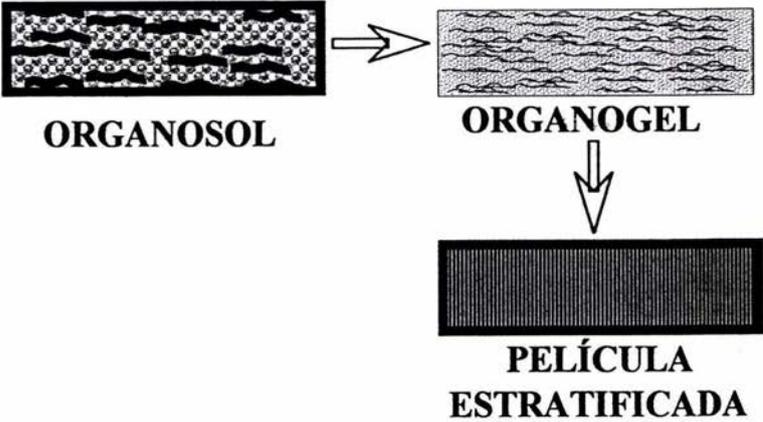


Figura 9. Proceso de la formación de película con el polímero disuelto. <sup>(51)</sup>

## I.9.TECNOLOGÍA DEL RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA

### I.9.1. TÉCNICAS DE RECUBRIMIENTO CONVENCIONAL

Tradicionalmente, el recubrimiento con azúcar consistió en verter los diversos líquidos de recubrimiento sobre una cascada de comprimidos dentro de una paila o "bombo" para recubrimiento convencional, dotada de un sistema de suministro de aire seco sobre los comprimidos y de un escape para eliminar de ella el aire cargado de humedad y de polvo.

En general, una vez que se aplicó el volumen de líquido requerido, se deja transcurrir el tiempo suficiente para que se mezclen los comprimidos y para que el líquido se disperse por completo por todo el lote. Para facilitar la transferencia uniforme de líquido, las unidades suelen moverse con la mano o en pailas más grandes, con un rastrillo, para resolver los problemas de mezclado asociados con "puntos muertos", un inconveniente inherente a las pailas convencionales. Por último, el lote se seca mediante el suministro de aire dirigido en la superficie del lecho de comprimidos.<sup>(3)</sup>

Durante las primeras épocas del recubrimiento de película, el equipo utilizado se adaptó al empleado para recubrimiento con azúcar. Aunque en el proceso de recubrimiento de película se han llegado a verter los líquidos de recubrimiento, se suelen aplicar mediante una técnica de rociado. El equipo de rociado puede ser de dos tipos:

1. Rociador hidráulico (sin aire): El líquido de recubrimiento se bombea a presión para que salga por una boquilla con un orificio pequeño; la atomización del líquido tiene lugar a medida que se expande con rapidez al salir de la boquilla.
2. Rociador neumático (de aire): El líquido es bombeado con bajas presiones o sin presión alguna hasta la boquilla y se atomiza por medio de la introducción de aire comprimido que toma contacto con la corriente de líquido que sale de la boquilla.<sup>(3) (12)</sup>

Las técnicas de rocío sin aire suelen aplicarse en las operaciones de recubrimiento de película a gran escala para solventes orgánicos y las técnicas de rocío de aire son más efectivas en laboratorios que producen en pequeña escala o en los procesos de recubrimiento difundidos actualmente.

Las técnicas de rociado permiten suministrar gotitas finamente atomizadas de una solución de recubrimiento a la masa de comprimidos en movimiento, de tal modo aseguran el recubrimiento uniforme y previenen que las unidades adyacentes se adhieran entre sí mientras la solución de recubrimiento se seca con rapidez.

En los primeros años del recubrimiento de película, la falta de condiciones apropiadas de secado dentro del aparato de recubrimiento aunada a la preferencia por técnicas de recubrimiento sin aire con formulaciones basadas en solventes orgánicos en escala de producción dieron origen al procedimiento de rociado intermitente. De esta manera, era posible eliminar el exceso de solvente durante la parte del ciclo en la que se interrumpía el rociado y se reducía así el riesgo de picado y la tendencia de que los comprimidos se adhirieran. Sin embargo, en los últimos años, las mejoras en la capacidad de secado permitieron adoptar el rociado continuo que permite un recubrimiento más uniforme y un proceso simplificado más corto.

Las formulaciones de recubrimiento se basaban en solventes orgánicos relativamente volátiles que permitían alcanzar tiempos de procesamiento aceptables, a pesar de las deficiencias relativas de los sistemas para el manejo de aire. Como rara vez el equipo era un sistema cerrado por completo, no se hacía mucho por minimizar el uso de solventes orgánicos.

Las pailas convencionales no se adaptaban bien para satisfacer las demandas más rigurosas del recubrimiento de película, aún cuando se instalaba un sistema simple de baffles.

La introducción de sistemas acuosos planteó un serio desafío al equipo convencional. Se experimentó con el diseño geométrico del equipo convencional, aunque el cambio más significativo se dio al introducir la paila Pellegrini, que es algo angular y rota en un eje horizontal. El diseño de esta paila con un sistema de baffles asegura una mejor uniformidad del mezclado. Las pailas Pellegrini tienen capacidades que varían desde 10 kg para escala de laboratorio, hasta 1000 kg para producción Industrial. (Fig 10)

Debido a las insuficiencias del equipo en el que la mayor parte del secado tiene lugar en la superficie del lecho de comprimidos, se buscaron mejoras en el intercambio de aire. El primer aparato que apareció en escala comercial fue el desarrollado por Strunck<sup>(3)</sup>, que prolonga el conducto de aire de secado para que se sumerja en el lecho de comprimidos, creando un vacío dentro de este a partir de una pistola rociadora localizada en la abertura del conducto de suministro de aire. (Fig. 11)

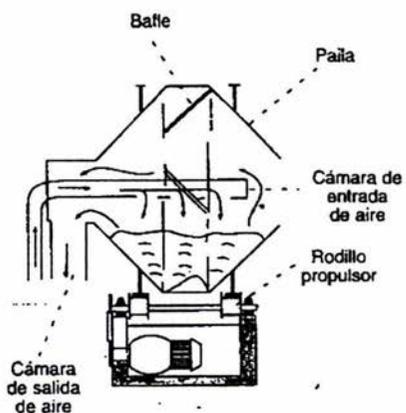


Fig 10

Diagrama esquemático de una paila Pellegri de Recubrimiento<sup>(3)</sup>

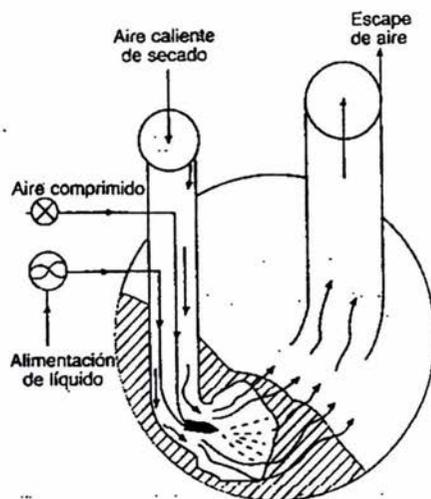
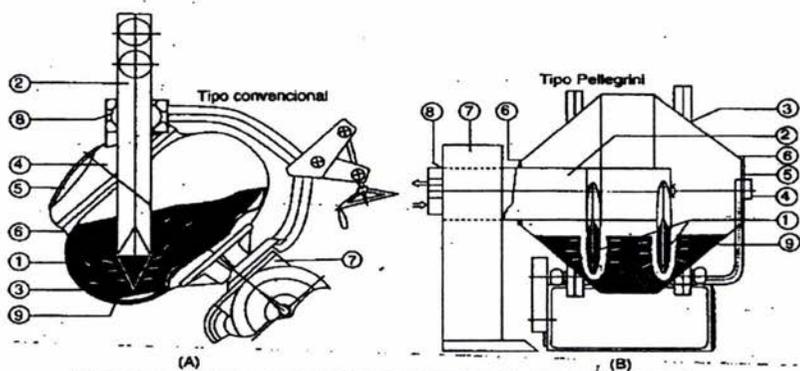


Fig. 11.

Diagrama esquemático del aparato de recubrimiento Strunck de tubo sumergido<sup>(3)</sup>



- |                            |                                |
|----------------------------|--------------------------------|
| 1. Espada de inmersión     | 6. Cierre siliconado           |
| 2. Conducto coaxial        | 7. Base                        |
| 3. Paila para cobertura    | 8. Ajuste del conducto coaxial |
| 4. Tapa de la paila        | 9. Lecho de cobertura          |
| 5. Tapa clara para control |                                |

Fig. 12.

Diagrama esquemático del aparato de espada de inmersión para usar

(A) en paila convencional o (B) en Paila Pellegri<sup>(3)</sup>

Otro tipo de adaptación en la paila se conoce como proceso de espada de inmersión. Este utiliza un sistema de dos cámaras situadas en el lecho de comprimidos, que permite que el aire caliente se introduzca directamente en el lecho a través de una cámara de aire perforada. Una vez que interactúa con la cascada del lecho de comprimidos, el aire es atraído hacia una cámara de escape desde la cual sale al exterior. Este equipo se puede adaptar a las pailas convencionales y a las de tipo Pellegrini. (Fig 12) <sup>(31) (12)</sup>

### I.9.2. TÉCNICA DE RECUBRIMIENTO CON PAILAS CON VENTILACIÓN LATERAL

La introducción del concepto de paila con ventilación lateral (innovación desarrollada por Eli Lilly) determinó un avance importante en la tecnología de recubrimiento en paila, debido a su mejora en las características del secado. Esta invención se convirtió en la Accela-Cota (Fig 13).

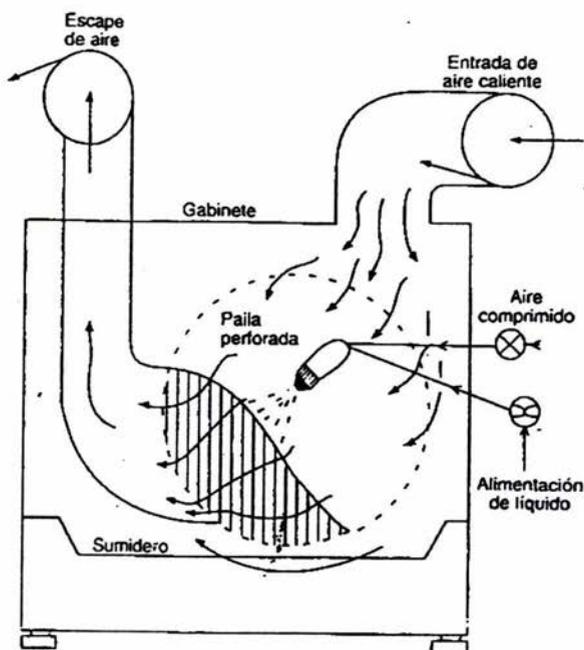


Fig. 13

Diagrama esquemático de una paila

para recubrimiento con ventilación lateral (Accela-Cota) <sup>(29)</sup>

Este diseño consiste en: una paila angular donde las paredes están perforadas de tal manera que se permite que el aire de secado (introducido en la paila) sea atraído hacia la cascada del lecho de comprimidos mientras se aplica la formulación de recubrimiento a la superficie de los comprimidos con una técnica de atomización-rociado. La paila, con un sistema integral de baffles, gira sobre un eje horizontal. Este es un sistema de recubrimiento completamente cerrado. La capacidad de este equipo va desde 10-15 kg para escala de laboratorio, hasta 1000 kg para producción Industrial.<sup>(29) (30)</sup>

A raíz de la aparición de la Accela-Cota y de los beneficios que esta ofrece, se han introducido una gran variedad de diseños de pailas para recubrimiento con ventilación lateral. (Tabla 8)

Las características más sobresalientes de estas pailas, en los últimos años son:<sup>(3)</sup>

- Los diseños se han vuelto más complejos, permitiendo el flujo de aire multidireccional.
- Se hacen populares los procesos de recubrimiento computarizados (totalmente automatizados), principalmente con fines de recubrimiento en escala de producción.
- Se difunden los sistemas de limpieza en el lugar para facilitar el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura.
- El equipo de recubrimiento en escala de laboratorio es suministrado por bombos para recubrimiento intercambiables que presentan capacidades de tamaño de lote del orden de 3 a 40 kg.

La evolución del diseño de estas pailas para recubrimiento tuvo como finalidad principal facilitar el proceso de recubrimiento de película acuosa.

Bombo	Fabricante	Características
Accela-Cota	Thomas Engineering Hoffman Estates, IL	Primer paila con ventilación lateral. Porción cilíndrica de la paila bombo totalmente perforada. La cámara de escape de aire se localiza por debajo del lecho de comprimidos; la cámara de entrada de aire tiene una localización diametralmente opuesta. (Fig. 13)
Fast Coater	O'Hara Manufacturing Ltd, Toronto, Canadá	Su principio operativo es similar al de la Accela-Cota.

Hi-Coater	Vector Corp. Marion, IA	El aire de secado se introduce a través de una cámara en la abertura del frente de la paila. La porción cilíndrica de la paila está total o parcialmente perforada, para poderse utilizar según las aplicaciones lo requieran. (Fig 14) Están disponibles en una gran variedad de tamaños, incluyendo las de desarrollo en el laboratorio, para lotes piloto y para producción. <sup>(31)</sup>
Driacoater	Driam Metallprodukt GmbH, Eriskirch, Alemania	Paila nonagonal, en la que cada segmento tiene una sección perforada. Fue uno de los primeros sistemas en introducir el concepto de flujo de aire multidireccional.
IDA-X	Dumoulin, Ea Varenne, Francia	Paila completamente perforada (similar a la Accela-Cota). Aplica el concepto de flujo de aire multidireccional.
Pro-Coater	Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ	Paila completamente perforada (similar a la Accela-Cota). La cámara de escape está localizada por debajo del lecho de comprimidos (en la hora 8) y la entrada a la cámara está en la hora 4.
Butterfly	Hütflin, Steinen, Alemania	No es una paila perforada. Utiliza aberturas especialmente ranuradas (en la unión de la pared terminal de la paila y la porción cilíndrica de éste) para permitir el escape.
BSC	CMS Ames, IA	Paila completamente perforada (similar a la Accela-Cota). Desarrollada originalmente para el recubrimiento de semillas.

Tabla 8. Ejemplos de pailas para recubrimiento con ventilación lateral. <sup>(31) (31)</sup>

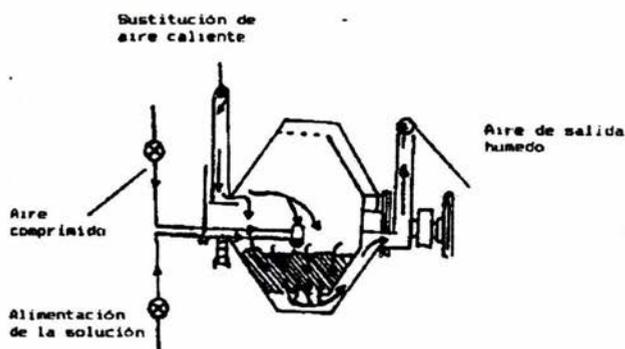


Fig. 14. Diagrama esquemático de la paila para recubrimiento Hi-Coater <sup>(12)</sup>

### I.9.3. TÉCNICA DE RECUBRIMIENTO CON LECHO FLUIDO

Esta técnica proporciona una gran eficiencia en el secado. El procedimiento consiste en el soporte de los núcleos a recubrir sobre una columna de aire en movimiento permitiendo la formación de grandes áreas de contacto entre el medio de secado y los núcleos en los cuales los solventes se remueven rápidamente.<sup>(29) (32)</sup>

Esta tecnología se usó en la industria farmacéutica durante mucho tiempo. De hecho, hubo un avance en su aplicación para procesos de recubrimiento de película importante con la introducción del concepto Wurster en la década de 1950.

A pesar de que el procesamiento en lecho fluido posee el mayor potencial para lograr un secado efectivo, el interés por las formulaciones de recubrimiento acuosas causó una disminución sorprendente en la utilización del proceso Wurster para el recubrimiento de tabletas. Esto está relacionado con la mayor posibilidad (respecto a los bombos para recubrimiento) de ruptura de los comprimidos en el proceso de lecho fluido.

Sin embargo, con el paso de los años vuelve a surgir el interés por el proceso Wurster como consecuencia de la necesidad (cada vez mayor) de aplicar coberturas de película a píldoras, gránulos y polvos (multipartículas) para preparar formas farmacéuticas de liberación modificada.

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. Este 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.<sup>(7) (12) (33) (34)</sup>

Surgieron dos modificaciones en el proceso de lecho fluido para el recubrimiento de película de multipartículas. Se empleó una modificación de la granulación por rociado (proceso de recubrimiento por rociado superior) y un proceso rotatorio (proceso de rociado tangencial). (Fig 15)

La selección de un tipo particular del rociado depende del tipo y funcionalidad que se le quiera dar al recubrimiento:

A) Proceso Wurster, de rociado inferior: Este proceso se prefiere para aplicar recubrimientos de liberación modificada en una amplia variedad de productos con multipartículas. Es

adecuado para estratificar el fármaco cuando su dosis se encuentra en el intervalo de bajo a medio.

B) Proceso de granulación por rociado superior: Este proceso se prefiere cuando se desea aplicar un recubrimiento para enmascarar sabores desagradables. Es adecuado para la aplicación de recubrimientos que se derriten con el calor.

C) Proceso rotatorio, de rociado tangencial: Este proceso es adecuado para aplicar recubrimientos de película de liberación modificada en un amplio espectro de productos con multipartículas. Es ideal para estratificar el fármaco cuando la dosis es de media a alta.

Es útil también como proceso de esferonización para producir unidades a partir de polvos.

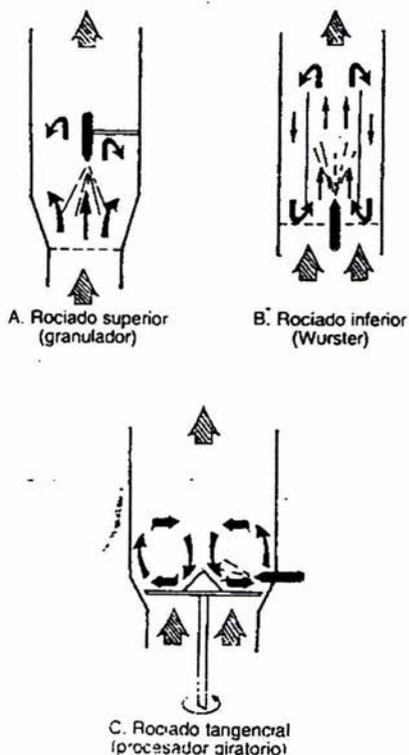


Fig. 15. Diagrama esquemático de los tres procesos empleados para el recubrimiento en lecho fluido<sup>(3) (29)</sup>

Hüttlin introdujo un sistema innovador para el recubrimiento de película en lecho fluido, su diseño se conoce como Kugel. El aparato tiene tres configuraciones básicas: Duo y Quattro, destinadas para el recubrimiento de gránulos, píldoras y comprimidos pequeños, y Turbojet, para el recubrimiento de comprimidos comunes.

#### II.9.4. TÉCNICAS DE RECUBRIMIENTO AUTOMATIZADAS

La automatización surge por la necesidad de resolver problemas que pudieran deberse a la idiosincrasia de los operarios individuales, así como para poder ajustar los lotes de producción a las especificaciones, logrando así cumplir con las buenas prácticas de manufactura.

Para esto se tuvo que desarrollar un sistema en el que todas las variables importantes, así como las restricciones requeridas estuvieran predeterminadas y se pudieran traducir, de tal manera que el control final y el monitoreo de los distintos parámetros del proceso puedan estar mantenidos por un microprocesador o por un sistema computarizado central. El sistema será bueno de acuerdo a los dispositivos periféricos que se empleen para detectar diversas condiciones del proceso: flujo de aire, temperatura y humedad, volúmenes aplicados, velocidades de suministro, etc. <sup>(3) (12)</sup>

Actualmente, la mayoría de los proveedores principales de equipos pueden ofrecer procedimientos automáticos en diversos grados, de acuerdo a las necesidades del usuario.

## I.10.PRINCIPALES PROBLEMAS EN EL PROCESO DE RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA

Al aplicar el recubrimiento de película se presentan una diversidad de problemas, siendo los más importantes los que están relacionados con el secado de los comprimidos durante el recubrimiento en base acuosa. Estos problemas que suelen presentarse, pueden afectar la apariencia visual de la tableta recubierta o, peor aún, resultar en la pérdida de la continuidad de la película, afectando así la liberación del principio activo, de la forma farmacéutica recubierta.

Rowe describe los principales problemas de recubrimiento de película, considerando como los más importantes los siguientes:<sup>[12]</sup>

- Aumento de la abrasión del comprimido debido al prolongamiento en el tiempo de operación. Generalmente esto se regula disminuyendo la velocidad del bombo.
- 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.
- Infiltración dentro del comprimido. Produce problemas de estabilidad interna debido al sobremojado de los comprimidos por el agua. Se controla manteniendo un fluido suficiente.

Rowe, divide los defectos del recubrimiento de película en tres grupos dependiendo de la complejidad de su solución.<sup>[35]</sup>

### I.10.1. GRUPO 1

En este grupo se encuentran los defectos que se pueden remediar fácilmente cambiando una o más de las condiciones del proceso. Por ejemplo, la temperatura del aire de

entrada y la cantidad atomizada. Este grupo incluye problemas como: formación de burbujas/pliegues ("blistering/wrinkling"), astillado ("chipping"), formación de orificios o cráteres ("cratering"), picado ("picking") y agujerado ("pitting").

### **FORMACIÓN DE BURBUJAS O PLEGUES**

La película se separa del sustrato formando una burbuja. No es muy común en el recubrimiento de película para tabletas, pues en la mayoría de los casos la burbuja se apachurra con el rozamiento que ocurre en el proceso de recubrimiento dejando una película con pliegues.

-Se produce por los gases atrapados dentro o debajo de la película debido a un sobrecalentamiento durante el atomizado o al final de la aplicación del recubrimiento.

-El problema se hace más grave por una pobre adhesión de la película al sustrato.

-Normalmente ocurre cuando la formulación del comprimido contiene una proporción alta de excipientes inorgánicos.

-Se puede solucionar muy fácilmente:

- ❖ Reduciendo la temperatura del aire de entrada.
- ❖ Discontinuoando el uso de aire caliente para secar las tabletas al final de la aplicación del recubrimiento.

### **ASTILLADO**

La película se astilla o se abolla, por lo común, en las orillas de la tableta.

-Se produce cuando hay un alto grado de rozamiento asociado al proceso de recubrimiento, como en el caso del recubrimiento de tabletas alargadas en lecho fluido.

-El problema se puede aligerar:

- ❖ Disminuyendo el flujo de aire (proceso de recubrimiento en lecho fluido) o la velocidad del bombo (proceso de recubrimiento en bombo).
- ❖ Incrementando la dureza de la película mediante el incremento del peso molecular del polímero, cuando se trata de un astillamiento excesivo.

## **FORMACIÓN DE ORIFICIOS O "CRÁTERES"**

Es un defecto en el que aparecen "cráteres" de apariencia volcánica en la superficie de la tableta recubierta. (Fig. 16)

-Ocurre, por lo general, al inicio del proceso de recubrimiento y se ocultan parcialmente conforme se deposita más película durante el proceso

-Ocurre cuando el secado es ineficiente o cuando la cantidad de solución de recubrimiento es muy alta.

-La solución de recubrimiento penetra la superficie de la tableta, en la concavidad más pronunciada, en donde la superficie es más porosa, causando una desintegración local del núcleo y una fractura del recubrimiento.

-El problema puede aligerarse:

- ❖ Incrementando la temperatura del aire de entrada.
- ❖ Disminuyendo la cantidad atomizada.
- ❖ En una minoría de los casos, se necesita del aumento de la viscosidad de la solución, mediante el incremento de la concentración del polímero, para disminuir la velocidad de penetración de la solución a la superficie de los comprimidos.

## **PICADO**

Los comprimidos se adhieren entre sí y al separarse una parte del recubrimiento de alguno de los comprimidos se desprende y se deposita en la superficie del otro. Las áreas dañadas (Fig. 17) pueden ser pequeñas o grandes y, dependiendo en que etapa del proceso de recubrimiento ocurra, puede ocultarse parcialmente conforme se deposita más polímero.

-Ocurre bajo las mismas condiciones que la formación de cráteres: cualquier condición que produzca un sobre mojado del lecho de comprimidos en donde los comprimidos próximos se pegan y se dañan al despegarse.

-El picado se puede corregir:

- ❖ Disminuyendo la cantidad atomizada.
- ❖ Incrementando la temperatura del aire de entrada.
- ❖ Incrementando la cantidad de aire.
- ❖ Incrementando la presión del atomizado.
- ❖ Aumentando o disminuyendo la carga del lote.

- ❖ Incrementando la velocidad del bombo.
- ❖ Modificando el diseño de los baffles

-Si el defecto se presenta en una etapa temprana del proceso y se toman las medidas correctivas, puede ser posible recubrir las tabletas hasta que el defecto se borre por la subsecuente aplicación de más polímero. Por el contrario, si la película es muy delgada en comparación con el defecto, esto no será posible.

## **AGUJERADO**

Fue descrito primero, por Rowe y Forse en tabletas con ácido esteárico.<sup>(35)</sup>

Es un defecto en el que los agujeros se presentan en la superficie de la tableta sin ningún rompimiento visible en la película de recubrimiento. (Fig. 18)

-Ocurre cuando la temperatura de las tabletas excede el punto de fusión del ácido esteárico, siendo el fundimiento de las partículas de ácido esteárico (en la superficie de la tableta), lo que causa el agujeramiento.

-Puede ocurrir también con otros materiales usados en la formulación de la tableta (PEG 6000  $pf=60^{\circ}C$ ).

-En todos los casos el defecto se puede eliminar:

- ❖ Evitando el precalentamiento al inicio del recubrimiento (especialmente cuando la temperatura excede los  $60^{\circ}C$ ).
- ❖ Modificando la temperatura del aire de entrada para que la temperatura de los núcleos no exceda el punto de fusión del aditivo usado.

-Este defecto no tiene un efecto nocivo sobre la continuidad de la tableta y por lo tanto, tampoco en el perfil de liberación del principio activo.

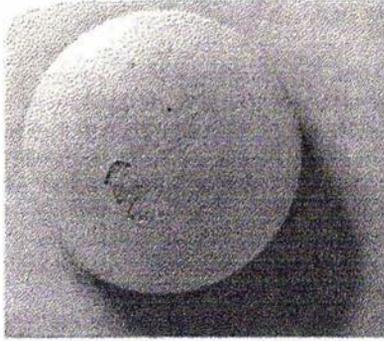


Fig. 16. Formación de orificios "Cratering" <sup>(35)</sup>

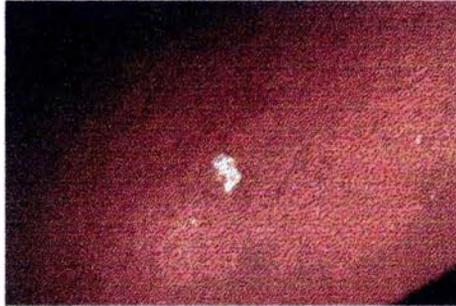


Fig. 17. "Picking" <sup>(51)</sup>



Fig. 18. Formación de agujeros "Pitting" <sup>(35)</sup>

## I.10.2. GRUPO 2

En este grupo se encuentran los defectos que solo pueden ser remediados modificando una combinación de ambas: condiciones del proceso y formulación del recubrimiento. En este grupo se encuentran problemas como Aparición de puntos grises ("Blooming"), Oscurecimiento ("Blushing"), Variación del color ("color variation"), Rellenado ("Infilling"), Moteado ("Mottling") y Piel de naranja-rugosidad ("Orange peeling-roughness").

### **APARICIÓN DE PUNTOS GRISES**

La aparición de puntos por inestabilidad puede describirse mejor como un aspecto no brillante o cristalino del recubrimiento.

-Puede ocurrir inmediatamente después del recubrimiento, pero es más común que ocurra en tabletas recubiertas después de su almacenamiento prolongado a altas temperaturas.

-Se piensa que se debe al agrupamiento de ingredientes de bajo peso molecular incluidos en la formulación de recubrimiento sobre la superficie. En la mayoría de los casos suele ser el plastificante, aunque podría ser también un surfactante incluido en la formulación de recubrimiento con una baja tensión superficial.

-La cantidad presente en la superficie de la película se regula por las leyes de difusión (concentración del plastificante y su coeficiente de difusión efectiva) y cualquier parámetro que afecte la última producirá este defecto.

-El defecto se puede solucionar:

- ❖ Interrumpiendo el uso de aire caliente para secar las tabletas al final del proceso de recubrimiento.
- ❖ Disminuyendo la concentración de plastificante.
- ❖ Incrementando el peso molecular del plastificante.

### **OSCURECIMIENTO**

Normalmente se observa en las películas no pigmentadas, por lo que se describe mejor como aparición de manchas blanquecinas u oscurecimiento en la película.

-No es un defecto muy común y según Rowe<sup>(35)</sup> solo lo ha observado en sistemas de recubrimiento acuosos que contienen éteres de celulosa, MC, HPC y HPMC.

-Se piensa que se debe a la precipitación del polímero agravada por las altas temperaturas durante el proceso de recubrimiento, por encima de la temperatura de gelación de los polímeros.

-Ya que la adición de los plastificantes PEG y propilenglicol produce un incremento en la temperatura de gelación y la adición de glicerol o sorbitol causa una disminución, las formulaciones más próximas a presentar este defecto son las que contengan sorbitol, pues es el que produce la mayor caída en la temperatura de gelación.

-El problema se puede eliminar disminuyendo la temperatura del aire de secado.

### **VARIACIÓN DEL COLOR**

Es muy importante que no se varíe el color entre un lote y otro, porque indicaría una variación en el depósito y por lo tanto en el grosor de la película polimérica. Las variaciones en el grosor pueden afectar tanto el perfil de liberación del principio activo, como la incidencia de este defecto como puenteo.

-Es un problema de mezclado que involucra la distribución de la formulación de recubrimiento sobre un área superficial grande de las tabletas, que se encuentra en movimiento continuo dentro y fuera de una zona relativamente pequeña "zona de atomizado". (Fig. 19)

-Cualquier variable en la formulación o el proceso que afecte la frecuencia y duración de la aparición de las tabletas en la zona de atomizado, o la forma y el tamaño de la zona de atomizado por sí misma, tendrá un efecto en la variación del color.

-Se ha encontrado una disminución en la variación del color con la velocidad del bombo, mientras trabajos más recientes han demostrado un efecto al modificar el diseño de los baffles.<sup>(35)</sup>

-Se puede disminuir:

- ❖ Incrementando el número de pistolas y por ende, aumentando el área efectiva de la zona de atomizado.
- ❖ Aumentando la velocidad del bombo, para que haya un buen movimiento de los núcleos.
- ❖ Modificando el diseño de los baffles
- ❖ Modificando la carga del lecho

- ❖ Disminuyendo el contenido de sólidos de la formulación de recubrimiento aplicando formulaciones de recubrimiento más diluidas.
- ❖ Mantener una agitación adecuada de la formulación para evitar el problema de sedimentación.

## RELLENADO

Fue descrito primero por Down, tiene el mismo efecto que el punteo de hacer que los logos, grabados, no se distingan y queden ilegibles. En este caso, el grabado se llena con espuma solidificada que no puede deformarse o retirarse del mismo.<sup>(42) (44)</sup>

-Las gotas de espuma se destruyen inmediatamente sobre la superficie de la tableta debido al roce, pero el grabado se convierte en un área de protección para la espuma y permite que esta se acumule y se "endurezca".

-Una vez que la espuma se acumula hasta llenar el grabado, el roce normal permite que la tableta se recubra con una película continua.

-La adición de agentes antiespumantes convencionales no disminuye este defecto.

-Se puede eliminar:

- ❖ Adicionando alcohol.
- ❖ Utilizando pistolas para el atomizado que proporcionen un atomizado fino.

## MOTEADO

Es la percepción de una distribución irregular del color en la película de la cubierta. Puede presentarse en todas las formulaciones de recubrimiento de película, sean o no pigmentadas. Es un defecto complejo que tiene distintos orígenes: Dispersión inadecuada de pigmentos, Migración del color y Moteado del núcleo.

-El tamaño de partícula de los pigmentos, se mantiene en intervalos muy pequeños (submicrométricos), pero pueden llegar a haber aglomerados (<10 µm). Si estos aglomerados no se rompen y se dispersan bien en la formulación de recubrimiento, se presenta el moteado debido a las diferencias en la absorción de los diferentes tamaños de los aglomerados de las partículas del pigmento.

-La migración del color ocurre por evolución del solvente residual en la película o por la migración del plastificante en el que el colorante es soluble. Se agrava por el uso de tinturas solubles aunque también ocurre con algunos pigmentos, especialmente en presencia de

polietilén glicol. El pigmento se repele del sustrato de aluminio disuelto en el polietilenglicol para después migrar y producir una película moteada con áreas de alta concentración de color. Este problema se puede aligerar eliminando el uso de tinturas y lacas de aluminio como colorantes.

-El moteado en el núcleo se puede deber a un pobre mezclado de los ingredientes (especialmente si el principio activo es de color) antes del tableteado o a una degradación selectiva de algún ingrediente (usualmente el principio activo). En ambos casos, especialmente si la película es transparente o carece de opacidad, la preparación resultante aparecerá moteada.

### **PIEL DE NARANJA (RUGOSIDAD)**

La piel de naranja es un defecto que se presenta en la superficie de la tableta que resulta en una película rugosa con una apariencia en la superficie similar a la de una naranja. Una tableta con una película coloreada y de apariencia lisa parecerá más oscura y más saturada en color que la que tenga una película rugosa. (Fig. 20)

-Se debe al secado de las gotitas atomizadas de solución filmógena antes de alcanzar la superficie del comprimido o al rociado de una formulación de recubrimiento demasiado viscosa, que dificulta la atomización efectiva. También se puede presentar por una mala coalescencia de las partículas del filmógeno.

-Se puede evitar:

- ❖ Disminuyendo la cantidad de solución atomizada.
- ❖ Disminuyendo la temperatura de entrada y salida de aire.
- ❖ Acortando el haz de rocío atomizado.
- ❖ Disminuyendo la distancia entre la pistola y el lecho.
- ❖ Disminuyendo la viscosidad de la solución.

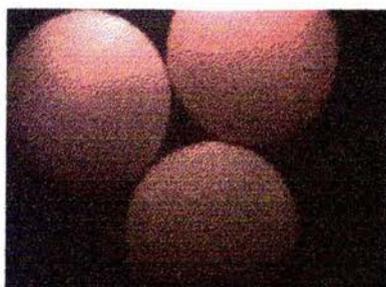


Fig. 19.  
Variación del color <sup>(51)</sup>



Fig. 20. Rugosidad/Piel de Naranja  
"Roughness/Orange peel" <sup>(51)</sup>

### II.10.3. GRUPO 3

En este grupo se encuentran los defectos cuyo remedio requiere de la reformulación de la tableta además de cambios en la formulación de la película y de las condiciones del proceso. Este grupo incluye problemas asociados con una alta tensión interna dentro de la película de recubrimiento, como son el Puenteo ("Bridging"), Reventado ("Cracking"), Laminado ("Flaking"), Fractura ("Peeling") y Cuarteado ("Splitting").<sup>(12) (35)</sup>

#### **PUENTEO**

El puenteo de los grabados es un defecto en el que la película se hace continua en el grabado (logo) de la tableta formándose un puente a través de los bordes del logo. Esto hace que el grabado se haga ilegible, perdiéndose así la ventaja de usar tabletas grabadas para la identificación del producto. (Fig. 21 y 22)

-Se puede producir cuando un componente de la fuerza interna puede superar la adhesión entre la cubierta y la superficie, provocando una separación de la película, de modo que el logo no será legible.

-También se presenta por el relleno en el grabado, debido a la carga de sólidos en la formulación de recubrimiento.<sup>(12) (35)</sup>

-Se puede evitar:

- ❖ Disminuyendo la carga de sólidos.
- ❖ Reformulando la solución de recubrimiento para mejorar la adhesión de la película.
- ❖ Reformulando el núcleo para aumentar su porosidad.
- ❖ Rediseñando el logo.

#### **REVENTADO / CUARTEADO**

En este defecto, la película o se revienta a través de la corona de la tableta, o se cuarteo en los bordes de la tableta. En algunos casos el descascarado se asocia específicamente al cuarteado de las tabletas. (Fig. 23 y 24)

-Se presenta cuando la tensión interna, generada dentro de la película mientras se seca es superior a la fuerza de la película.

-El problema se complica por la relajación de la tensión poscompactación que causa expansión en los comprimidos.

-Se detecta por la fisuración vista a escala macroscópica y microscópica.

-El reventado puede ocurrir en escala microscópica en las películas no pigmentadas y pigmentadas, en donde se halla alrededor de las partícula o agregados del pigmento. <sup>(12) (35)</sup>

-Se puede evitar:

- ❖ Aumentando la resistencia a la tensión de la película mediante el aumento del peso molecular del polímero.
- ❖ Disminuyendo la tensión de la película y aumentando la elasticidad mediante la adición de un plastificante o cambiando de plastificante.
- ❖ Disminuyendo los pigmentos para permitir la cohesión con el polímero.
- ❖ Por estudio de un núcleo en donde la dilatación térmica casi no cambie antes del recubrimiento.
- ❖ Por la relación que existe entre la compresión y el recubrimiento, la expansión de la película en el núcleo por compresión se puede estabilizar.

## **FRACTURA / LAMINADO**

Estos dos defectos tienen la particularidad de exponer la superficie de la tableta debido a que hubo un descascaramiento de la película, o bien una laminación. Ambos problemas están asociados con el reventado y cuarteado de la película. (Fig. 25)

-Se puede evitar:

- ❖ Reformulando la tableta para que tenga una friabilidad no menor a 0.5% y una dureza mínima de 6-7 kp.
- ❖ Disminuyendo la velocidad del bombo.
- ❖ Aumentando la velocidad de atomizado para proveer una película protectora en un menor tiempo.
- ❖ Incrementando el contenido de sólidos de la solución.
- ❖ Reformulando el recubrimiento para que tenga una mayor fuerza mecánica.
- ❖ Cuando se presenta el problema por un sobre mojado se debe disminuir la cantidad atomizada, incrementar la temperatura de aire de entrada y de salida, aumentar el área de atomizado (hacer más ancho el abanico), disminuir el

- ❖ tamaño de la gota atomizada y reformular el núcleo con menos excipientes sensibles al agua.



Fig. 21.  
Punteo del logo "Bridging" <sup>(51)</sup>



Fig. 22. Fotografía en microscopía electrónica  
de un puente del logo. <sup>(35)</sup>

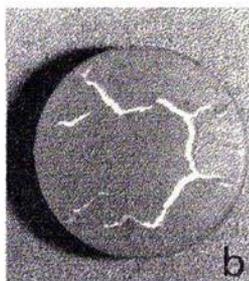


Fig. 23. "Cracking" <sup>(35)</sup>

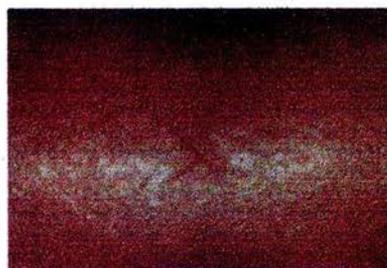


Fig. 24. "Cracking" <sup>(51)</sup>

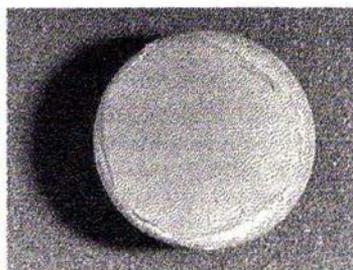


Fig. 25. Fractura "Peeling" <sup>(35)</sup>

Algunas veces se presenta un problema de estabilidad en el núcleo recubierto, que se hace notar por una decoloración del núcleo o degradación del principio activo. (Fig. 26)

El problema se puede evitar:

- ❖ Reformulando el núcleo con menos excipientes sensibles al agua y considerando los remedios para el problema de sobre mojado cuando hay una sensibilidad a la humedad.
- ❖ Reduciendo las temperaturas del aire de entrada y salida cuando hay una sensibilidad al calor.
- ❖ Investigando la compatibilidad de la solución de recubrimiento con el núcleo, así como la compatibilidad de los ingredientes de la formulación de la tableta.



Fig. 26. Inestabilidad <sup>(51)</sup>

## I.11. EVALUACIÓN DE LA FORMA FARMACÉUTICA RECUBIERTA.

### I.11.1. CONTROL DE CALIDAD

Los aspectos más importantes de los comprimidos recubiertos que deben evaluarse desde el punto de vista de control de calidad son las características de aspecto y la biodisponibilidad del fármaco.<sup>(3)(9)</sup>

Desde el punto de vista del aspecto, los comprimidos recubiertos deben ajustarse, siempre que sea aplicable, a algún estándar de color, ya que de no ser así, el farmacéutico y el paciente pueden inferir que hay diferencias respecto a lotes previos, de modo que el producto o ha cambiado o es de calidad inferior. Además, el maltrato físico que reciben los comprimidos durante el proceso de recubrimiento, hace esencial la investigación de defectos como bordes astillados, picaduras, etc., y constatar que no superen los límites predeterminados.

A menudo, para su identificación los comprimidos recubiertos pueden tener algún logo. Es muy importante evaluar la claridad y calidad de dicha marca de identificación.

Si un lote no cumple con los estándares preestablecidos se puede requerir una inspección del 100% o volver a trabajar todo el lote.

La disponibilidad del fármaco es un factor muy importante en la evaluación de la calidad de las formas farmacéuticas recubiertas. Esto se debe a que el recubrimiento puede modificar el perfil de liberación del fármaco según las características del centro del comprimido que se va a recubrir, aún cuando ésta no sea la intención. Es importante que la biodisponibilidad sea reproducible entre los distintos lotes, por lo que cada lote del producto debe ser sometido a alguna prueba significativa, como es la prueba de disolución. La evaluación de este parámetro es esencial, ya que el comportamiento puede variar de lote a lote debido a diferencias en las condiciones de procesamiento o a la variación de las materias primas empleadas.

## I.11.2. PRUEBAS DE ESTABILIDAD

El efecto del fármaco administrado como tableta, cápsula, jarabe o inyección depende no solo del contenido de principio activo, sino también de sus propiedades farmacéuticas (disolución, desintegración, dureza, etc.), por lo tanto, estas propiedades forman parte del programa de estabilidad.<sup>[39]</sup>

Se establecen límites de aceptación para cada producto en cuanto a color, aspecto, disponibilidad del fármaco para su absorción y contenido de fármaco. El tiempo durante el cual el fármaco conserva las propiedades especificadas al investigarlo bajo condiciones normales se define como vida de almacenamiento. El envase del producto se puede diseñar con fines de mejorar la vida de almacenamiento. La vida de almacenamiento del producto se determina en el envase comercial ensayado en condiciones normales.

La estabilidad del producto también se puede estudiar en condiciones exageradas, esto con el fin de acelerar las alteraciones y poder de este modo hacer una extrapolación en lo concerniente a la vida de almacenamiento del producto. Aunque son útiles las condiciones de almacenamiento muy exageradas, pueden aportar datos engañosos para las formas farmacéuticas recubiertas. Todo cambio en la liberación del fármaco a partir de la forma farmacéutica se mide *in vitro*, pero se debe hacer una determinación *in vivo* para confirmar que su disponibilidad se mantiene dentro de los límites especificados durante la vida de almacenamiento declarada. Esta confirmación se puede obtener analizando primero la disponibilidad *in vivo*, con reiteraciones periódicas durante el almacenamiento en condiciones normales mientras dura su vida de almacenamiento estimada (o más).

Los datos de estabilidad de los productos recubiertos de liberación modificada se deben interpretar con sumo cuidado, pues las características de difusión de las películas poliméricas pueden cambiar de manera significativa bajo condiciones exageradas de temperatura.

Cuando se llevan a cabo estudios de estabilidad a temperatura elevada en productos recubiertos con dispersiones poliméricas acuosas (látex o pseudolátex), los datos obtenidos podrían ser más indicativos de los cambios morfológicos que se produjeron en la película. Dichos cambios pueden deberse a la destrucción parcial de la película cuando el material de cubierta se adhiere al recipiente y, posteriormente, se desprende; además esos cambios podrían resultar de la coalescencia adicional del revestimiento (que puede ocurrir cuando éste no coalesce por completo durante el proceso de recubrimiento).

Por lo general, las pruebas de estabilidad se llevan a cabo cuando se desarrolla un producto, durante la fase piloto y con lotes representativos de su forma comercial. Las pruebas de estabilidad deben continuar todo el tiempo que el producto permanezca en el mercado, porque cambios sutiles en el proceso de fabricación, de las materias primas o de ambos pueden modificar su vida de almacenamiento.<sup>(3)</sup>

## I.12. PROPIEDADES DEL FÁRMACO

RANITIDINA <sup>(36)</sup> <sup>(37)</sup>

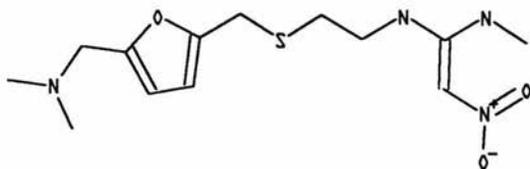


Fig 27. Estructura química de la Ranitidina <sup>(36)</sup>

N-[2-[[[5-[[Dimethylamino)methyl]-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethenediamine.

Fórmula empírica: C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

Peso molecular: 314.41

C 49.66%, H 7.05%, N 17.82%, O 15.27%, S 10.20%.

Punto de fusión: 69-70°C

Clorhidrato de Ranitidina. C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S.HCl. Punto de Fusión: 133-134°C

Solubilidad: Fácilmente soluble en ácido acético y agua, soluble en metanol, ligeramente soluble en etanol. Prácticamente insoluble en cloroformo.

La ranitidina es un polvo cristalino blanco o amarillo claro que presenta el fenómeno de polimorfismo y es sensible a la luz y a la humedad.

Es un antagonista de la histamina a nivel de los receptores H<sub>2</sub> localizados en las células parietales gástricas, que inhibe la secreción de ácido gástrico. Al actuar en competencia con la histamina, se une a los receptores y al no permitir la acción de la histamina, la secreción de HCl se inhibe en forma poderosa.

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La ranitidina inhibe la secreción gástrica basal, así como la estimulada por pentagastrina, histamina y alimentos.

Al disminuir el volumen total de la secreción gástrica reduce la secreción de pepsina (en proporción a la disminución del volumen de jugo gástrico).

Carece de efectos sobre las gonadotropinas séricas (LH, FSH o hCG) y la hormona del crecimiento.

No modifica los niveles hemáticos de andrógenos, estrógenos o testosterona.

No afecta el metabolismo hepático de otros fármacos.

**INDICACIÓN TERAPÉUTICA:**

Este principio activo está indicado en el tratamiento de úlcera péptica, gástrica y duodenal, úlcera postoperatoria, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison, prevención y tratamiento del sangrado gastrointestinal superior y prevención del síndrome por aspiración (Síndrome Mendelson).

## I.13. PROPIEDADES DE LOS INGREDIENTES DE LA FORMULACIÓN DE RECUBRIMIENTO

### I.13.1.LUSTRE CLEAR® <sup>(5) (51)</sup>

Esta compuesto por:

Celulosa Microcristalina NF (Auxiliar de Dispersión)

Carragenina NF (Formador de Película)

Polietilen glicol NF (Plastificante)

Puede contener otros ingredientes NF

El Lustre Clear® ofrece algunos beneficios entre los que se encuentran los siguientes:

-Preparación del recubrimiento

- Tiempo de hidratación corto.
- Ausencia de espuma.
- Fácil de dispersar.

-Tiempo y proceso de recubrimiento

- Es aplicable a un intervalo amplio de núcleos incluyendo tamaño, forma, peso, gravado y gránulos.
- Fácil de escalar.
- Se puede emplear cualquier equipo comercial de recubrimiento.
- Tiempos de recubrimiento y velocidades de atomización excelentes.
- Fácil de limpiar.
- No se presentan tamponamientos o costras en la boquilla de la pistola.
- Tiene viscosidades de atomización bajas.
- El tiempo de secado es muy reducido.
- Tiene una amplia tolerancia a la temperatura.
- Es muy fácil de utilizar.

-Apariencia del producto terminado.

- No hay bordes gastados.

- No hay puenteo del logo.
- No se presentan fracturas del recubrimiento.
- Hay una buena adherencia de la película.
- Se le da un buen acabado a la tableta.

En dispersión acuosa, el Lustre Clear® se utiliza como película de recubrimiento transparente y brillante proporcionando productos estéticos que no se ven afectados en su tiempo de desintegración y disolución.

### CARRAGENINA <sup>(38) (41)</sup>

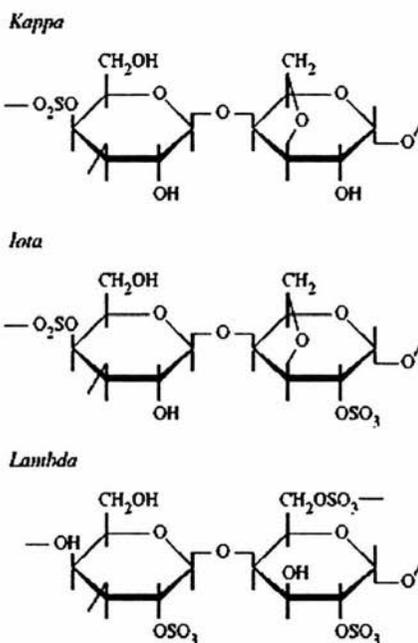


Fig. 28. Estructura química de la Carragenina <sup>(38)</sup>

Sinónimos: Extracto chondrus; E407; Gelcarin; Extracto de musgo Irlandés; Seaspen PF, Viscarin.

La USP describe a la carragenina como varios ésteres de galactosa sulfatados y copolímeros 3, 6 de anhidrogalactosa. Las unidades del azúcar están alternativamente ligadas en el sitio  $\alpha$ -1,3 y  $\beta$ -1,4.

Ya que existen 3 tipos de carragenina, es importante hacer una distinción entre las estructuras.

- $\lambda$ -Carragenina es un polímero no gelificante, contiene cerca del 35% en peso de ésteres sulfatados y no tiene 3, 6-anhidrogalactosa.
- $\iota$ -Carragenina es un polímero gelificante, contiene cerca del 32% en peso de ésteres sulfatados y aproximadamente el 30% de 3,6-anhidrogalactosa.
- $\kappa$ -Carragenina es un fuerte polímero gelificante, contiene el 25% en peso de ésteres sulfatados y aproximadamente el 34% de 3,6-anhidrogalactosa.

Solubilidad: Es soluble en agua a 80°C.

Viscosidad (dinámica): 5 mPas a 75°C.

La Carragenina se emplea como base para gel, agente de suspensiones, matriz para tabletas de liberación sostenida.

Cuando se extrae del alga marina apropiada, es un polvo ordinario a fino que va de color café amarillento a blanco. Es inodoro e insípido.

Puede ser utilizada en la mayoría de las formas de dosificación no parenterales, incluyendo suspensiones, geles tópicos, gotas para los ojos, supositorios, tabletas y cápsulas.

Se ha trabajado mucho con la carragenina como excipiente de tabletas para la liberación sostenida de fármacos. Caramella et al y Hariharan et al. estudiaron la modificación de la liberación del fármaco causada por la carragenina en conjunto con otros excipientes.

Se han encontrado distintas referencias del uso de carragenina en tabletas masticables con una textura confitada. Esta novedosa forma de dosificación requiere del uso de ambas ( $\iota$ -Carragenina y  $\kappa$ -Carragenina) para prevenir la pérdida de la humedad y cambios en la textura por el tiempo.

La Carragenina es un polisacárido higroscópico. Debe almacenarse en un lugar frío y seco. Es reactiva con materiales catiónicos; si la complejación de materiales catiónicos asociada con la modificación de la solubilidad del activo es indeseable, no se recomienda el uso de Carragenina.

Se considera como un material no tóxico y no irritante cuando se utiliza en formulaciones no parenterales. Se incluye en la Guía de Ingredientes inactivos de la FDA.

### I.13.2.AQUACOAT ECD30® <sup>(4) (6) (51)</sup>

Esta compuesto por:

Etilcelulosa NF (Formador de película)

Lauril Sulfato de Sodio NF (Emulsificante)

Alcohol cetílico NF (Estabilizante)

Puede contener otros ingredientes NF

El Aquacoat® ofrece algunos beneficios entre los que se encuentran los siguientes:-Tiempo y proceso de recubrimiento:

- Es aplicable a un intervalo amplio de núcleos incluyendo tamaño, forma, peso, gravado y gránulos.
- Fácil de escalar
- Se puede emplear cualquier equipo comercial de recubrimiento.
- Tiempos de recubrimiento y velocidades de atomización excelentes.
- No se presentan tamponamientos o costras en la boquilla de la pistola.
- Tiene viscosidades de atomización bajas.
- Tiene una amplia tolerancia a la temperatura

-Apariencia del producto terminado:

- No hay bordes gastados.
- No hay puenteo del logo.
- Hay una buena adherencia de la película.
- Se le da un buen acabado a la tableta.

La dispersión de Aquacoat® es un líquido diseñado para su uso en la Industria Farmacéutica en recubrimientos de película acuosos de formas farmacéuticas sólidas. Los formuladores lo emplean en conjunto con un plastificante adecuado para formar películas continuas, fuertes y flexibles en la superficie del sustrato.

### **ETILCELULOSA** <sup>(18)(41)</sup>

Sinónimos: Aquacoat; E462; Ethocel; Surelease.

Nombre químico: éter etílico de celulosa

Fórmula empírica:  $C_{12}H_{23}O_6[C_{12}H_{22}O_5]_n C_{12}H_{23}O_5$

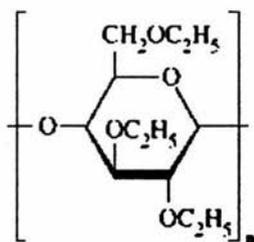


Fig. 29. Estructura química de la Etilcelulosa <sup>(18)</sup>

La Etilcelulosa, éter etílico de celulosa, es una larga cadena de polímero de unidades de  $\beta$ -anhidroglucosa ligadas por enlaces acetal.

Solubilidad: Es prácticamente insoluble en glicerina, propilenglicol y agua. Cuando contiene menos de 46.5% de grupos etoxi es fácilmente soluble en cloroformo, tetrahidrofurano y mezclas de hidrocarburos aromáticos con etanol. Cuando contiene más del 46.5% de grupos etoxi es fácilmente soluble en cloroformo, etanol, acetato de etilo, metanol y tolueno.

La Etilcelulosa es un polvo blanco de libre flujo e insípido, con una Tg = 129-133°C.

Es un material estable ligeramente higroscópico. Químicamente resistente a las bases (diluidas y concentradas) y a las soluciones salinas. Puede sufrir degradación oxidativa en presencia de la luz del sol o de la luz UV a temperaturas elevadas, lo que se previene mediante la adición de antioxidantes y aditivos químicos que absorban la luz en un intervalo de 230 a 340 nm.

Debe almacenarse a temperaturas que no excedan los 32°C, en un área seca.

La Etilcelulosa es ampliamente utilizada en formas farmacéuticas orales y tópicas. El uso principal de ésta en las formulaciones orales es como agente de recubrimiento hidrofóbico para tabletas y gránulos. Los recubrimientos de etilcelulosa se utilizan para modificar la liberación de fármacos, enmascarar un sabor desagradable o proveer de estabilidad a alguna formulación.

La Etilcelulosa, disuelta en un solvente orgánico o mezcla de solventes, puede utilizarse por sí misma para producir películas insolubles en agua. Los altos grados de viscosidad de la etilcelulosa tienden a producir películas más fuertes y duraderas.

La liberación del fármaco de las formas farmacéuticas recubiertas con etilcelulosa puede controlarse por difusión a través de la película de recubrimiento.

Los altos grados de viscosidad de la etilcelulosa se utilizan en microencapsulación de fármacos.

### I.13.3. TRIETILCITRATO <sup>(41) (45)</sup>

Sinónimos: Ácido cítrico, Etil ester, Citroflex 2, TEC.

Nombre químico: 2-Hidroxi-1,2,3-ácido propanetricarboxílico, trietil ester.

Fórmula empírica:  $C_{12}H_{20}O_7$

Peso Molecular: 276.29

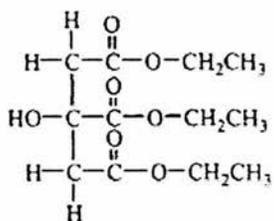


Fig. 30. Estructura química del TEC <sup>(45)</sup>

Solubilidad: Es soluble en 1:125 de aceite de cacahuete, 1:15 de agua. Miscible en etanol (95%), acetona e isopropanol.

Viscosidad (dinámica): 35.2 mPa s (35.2 cP) a 25°C.

Es un líquido aceitoso, inodoro, prácticamente incoloro.

Debe almacenarse en un contenedor cerrado, en un lugar frío y seco. Almacenado bajo estas condiciones es un producto estable.

Es incompatible con bases fuertes y materiales de oxidación.

El Trietil citrato y los ésteres relacionados (acetiltriethyl citrato, tributil citrato y acetiltributil citrato) son utilizados para plastificar polímeros en las formulaciones de recubrimiento para tabletas, cápsulas y gránulos.

## DIÓXIDO DE TITANIO <sup>(41) (46)</sup>

Sinónimos: Kowett, Kronos 1171, Pigmento blanco 6, anhídrido titánico, Tioxido, TiPure.

Nombre químico: Óxido de titanio

Fórmula empírica:  $\text{TiO}_2$  PM: 79.88

Fórmula estructural:  $\text{TiO}_2$

Solubilidad: Es prácticamente insoluble en ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y ácido nítrico diluidos, solventes orgánicos y agua. Soluble en ácido clorhídrico y sulfúrico concentrados.

Es un polvo no higroscópico, blanco, amorfo, inodoro e insípido. Aunque el tamaño promedio del polvo de dióxido de titanio es menor a  $1\ \mu\text{m}$ , el dióxido de titanio comercial generalmente se encuentra como partículas agregadas de aproximadamente  $100\ \mu\text{m}$  de diámetro.

Es extremadamente estable a altas temperaturas. Su estabilidad se debe a la fuerte unión entre el ión tetravalente del titanio y los iones bivalentes del oxígeno. Puede perder pequeñas cantidades de oxígeno por la interacción con la energía radiante, este oxígeno se puede volver a recombinar pues es parte de una reacción fotoquímica reversible, particularmente si no hay material oxidable disponible. La pequeña pérdida de oxígeno es importante debido a que pueden causar cambios significativos en las propiedades ópticas y eléctricas del pigmento.

El dióxido de titanio debe almacenarse en contenedores bien cerrados, en un lugar frío y seco, protegido de la luz.

Se considera agente de recubrimiento y pigmento.

Dado su alto índice de refracción, el dióxido de titanio tiene la característica de esparcir la luz, lo que explica su uso como un pigmento blanco y opacante. El intervalo de luz que es esparcido puede modificarse variando el tamaño de partícula del polvo de dióxido de titanio. El dióxido de titanio con un tamaño de partícula promedio de  $230\ \text{nm}$ , esparce la luz visible; mientras el dióxido de titanio con un tamaño de partícula promedio de  $60\ \text{nm}$ , esparce la luz UV y refleja la luz visible.

En las formulaciones farmacéuticas se emplea como pigmento blanco en las suspensiones de recubrimiento. Además de ser empleado como pigmento blanco, puede mezclarse con otros pigmentos.

## POLIETILENGLICOL <sup>[3] [20] [41]</sup>

Sinónimos: Breox PEG; Carbowax; Hodag PEG; Lutrol E; PEG; polioxi-etileno glicol.

Nombre químico:  $\alpha$ -Hidroxi- $\omega$ -hidroxi-poli(oxi-1,2-etanedil)

Fórmula empírica:  $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$

$m$  = número promedio de grupos oxietilén

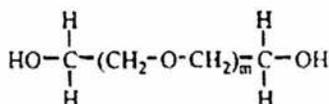


Fig. 31. Estructura química del PEG <sup>[20]</sup>

Los polietilenglicoles (200-600) son líquidos y los PEG's (1000 o más) son sólidos a temperatura ambiente.

Los PEG grado líquido (PEG 200-600) son líquidos viscosos, claros, incoloros o ligeramente amarillos. Tienen un olor ligero pero característico y un ligero sabor a quemado. El PEG 600 puede ser sólido a temperatura ambiente.

Los PEG grado sólido (PEG > 1000) son blancos, con apariencia de pastas o de hojuelas cerosas. Tienen un ligero olor dulce.

Pf PEG 6000 = 55-63°C

Solubilidad: Todos los grados de PEG son solubles en agua y miscibles en todas las proporciones con otros polietilén glicoles. Las soluciones acuosas de los de alto peso molecular pueden formar geles. Los sólidos son solubles en acetona, diclorometano, etanol y metanol; son ligeramente solubles en hidrocarburos alifáticos y éter, pero insolubles en grasas y aceites.

Los PEG's son químicamente estables en el aire y en solución, aunque los grados con un peso molecular menor a 2000 son higroscópicos. No se arrancia. Puede ocurrir oxidación cuando se exponen por largos periodos a temperaturas por encima de 50°C.

Se deben almacenar en contenedores bien cerrados en lugar fresco y seco.

El Polietilenglicol se emplea como base para ungüento, plastificante, solvente, base para supositorios, lubricante para tabletas y cápsulas.

Las soluciones acuosas de PEG pueden utilizarse como agentes de suspensión o para ajustar la viscosidad y la consistencia de otros vehículos de suspensión. Cuando se usa en conjunto con otros emulsificantes, pueden actuar como estabilizantes de la emulsión.

## II.1.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ranitidina es un antagonista de la histamina a nivel de los receptores  $H_2$  que al actuar por competencia con la histamina se une a los receptores, impidiéndose de este modo la acción de la histamina e inhibiéndose así, la secreción de ácido clorhídrico.

Este principio activo está indicado en el tratamiento de úlcera péptica, gástrica y duodenal, úlcera postoperatoria, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison, prevención y tratamiento del sangrado gastrointestinal superior y prevención del síndrome por aspiración (Síndrome Mendelson).

La ranitidina es un polvo cristalino blanco o amarillo claro que presenta el fenómeno de polimorfismo y es sensible a la luz y a la humedad. Por lo tanto requiere un recubrimiento que la proteja.

Ya que ha habido un amplio desarrollo en la tecnología del recubrimiento de película se puede optar por el recubrimiento de película acuoso. De esta manera se podrán evitar los problemas que acarrea el recubrir los comprimidos con solventes orgánicos, entre ellos la toxicidad y la flamabilidad, evitando así cualquier daño producido tanto en el ambiente como en el personal.

Además se busca una mejora en la formulación actual de recubrimiento que nos disminuya el costo y el tiempo de preparación y que nos ofrezca una mayor protección contra la luz y la humedad sin que se vea afectada la biodisponibilidad del fármaco.

El Aquacoat ECD y el Lustre Clear pueden ser una buena elección para el recubrimiento de la ranitidina.

El Aquacoat ECD es una dispersión acuosa de polímero (etilcelulosa) y es utilizado como agente hidrofóbico de recubrimiento para tabletas. Entre sus usos en los recubrimientos se encuentra el proveer de estabilidad a una formulación.

El Lustre Clear en dispersión acuosa se utiliza como película de recubrimiento transparente y brillante, proporcionando productos estéticos que no se ven afectados en su tiempo de desintegración y disolución

## II.2. EQUIPO, MATERIAS PRIMAS Y REACTIVOS

### EQUIPO

Equipo *Vector®* para recubrimiento en Laboratorio LDCS

Balanza analítica *Adventur®* (presición 0.1mg)

Balanza granataria *Mettler®* (presición 0.1g)

Vernier *Mitutoyo®* (presición 0.02mm)

Durómetro *Schleuniger®*

Desintegrador *Electrolab®*

Friabilizador *Electrolab®*

Karl Fisher *Metrohm®*

Disolutor *Hanson-Research®*

HPLC HP1100 *Hewlett Packard®*

Columna X-Terra MS *Waters®* (250 x 4.6 mm)

Microscopio electrónico de barrido *JEOL®* mod. JSM-25SII

### MATERIAS PRIMAS Y REACTIVOS

Lustre Clear® *FMC Biopolymers*

Aquacoat ECD 30® *FMC Biopolymers*

Trietil citrato *Helm*

Polietilenglicol 6000

Dióxido de Titanio

Núcleos de ranitidina

Agua destilada

Acetonitrilo *Mallinckrodt* grado HPLC

Acetato de Amonio *Mallinckrodt* grado HPLC

Metanol *Mallinckrodt* grado HPLC

Estándar Ranitidina clorhidrato. *De Graaf*. Pureza 99.9%.

## II.3.DISEÑO EXPERIMENTAL

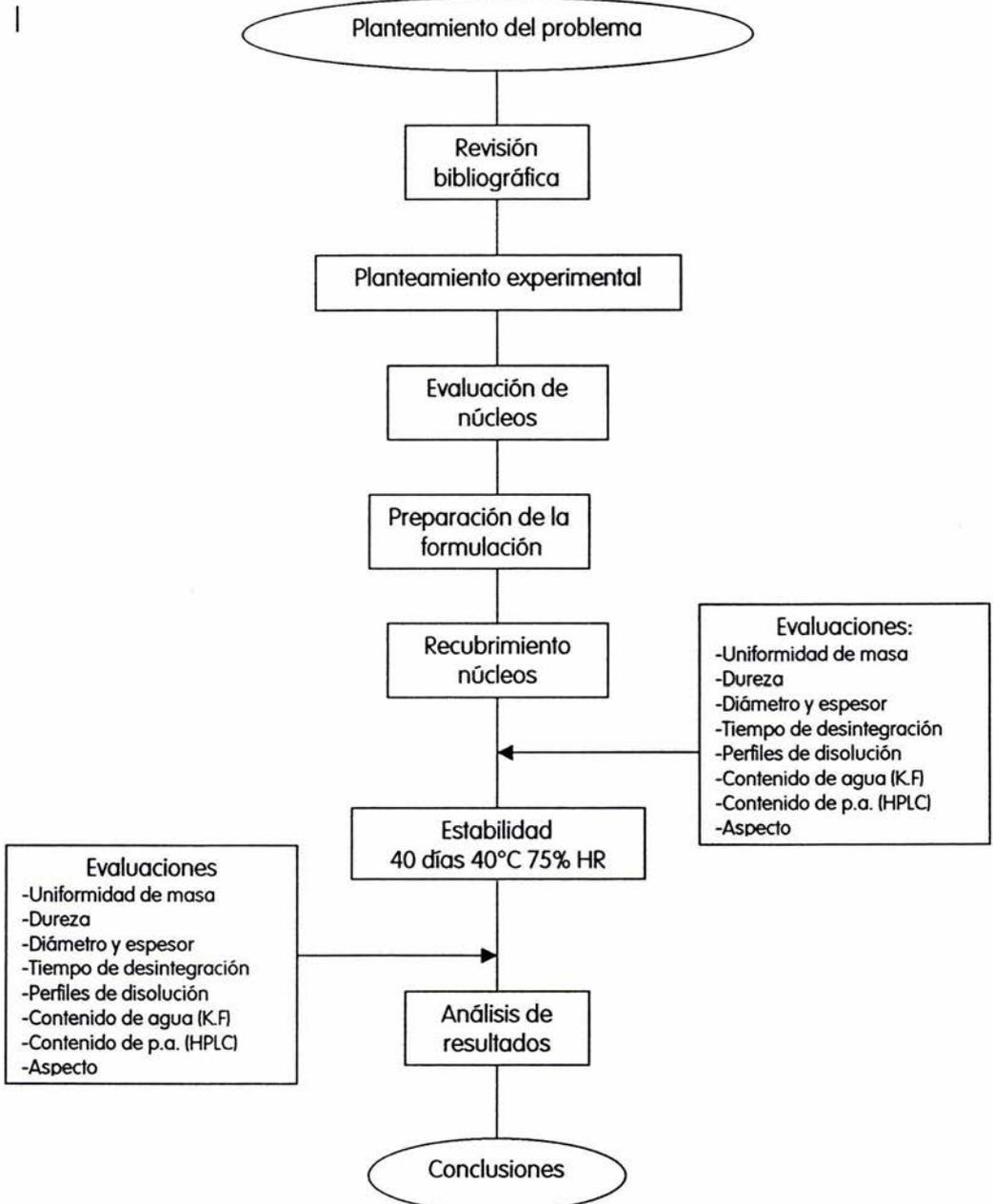


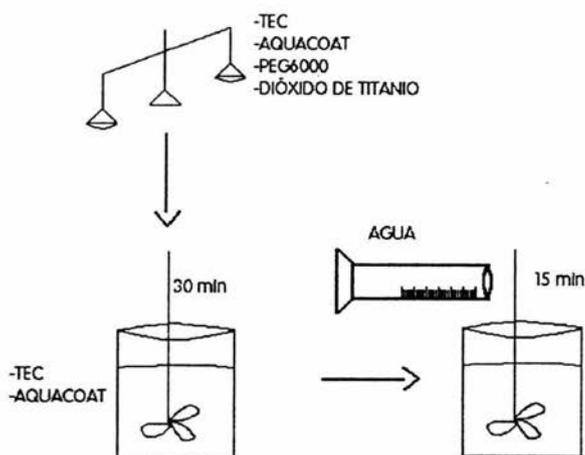
Fig. 32. Diagrama de Flujo del diseño experimental

Se elaboraron diferentes formulaciones de película para recubrir un lote de comprimidos. (Ver ANEXO A). En las cuatro formulaciones el porcentaje de dióxido de titanio que se manejó fue de 2.0%.

Los procedimientos para efectuar los distintos recubrimientos, desde el momento de la preparación de la formulación de la película, hasta la aplicación de la misma, se mencionan a continuación.

#### **MÉTODO PARA LA FORMULACIÓN No.1 a base de Aquacoat ECD®**

1. Pesarse la cantidad requerida de cada uno de los ingredientes de la formulación.
2. Mantener en agitación el Trietilcitrato (plastificante) en el Aquacoat ECD® durante 30 minutos.
3. Adicionar el 90% del total de agua y mantener en agitación constante durante 15 minutos. (PARTE A)
4. Adicionar el PEG 6000 en el agua restante y homogeneizar con el Ultraturrax.
5. Adicionar poco a poco el Dióxido de Titanio y homogeneizar hasta incorporación total. (PARTE B)
6. Vertir la PARTE B en la PARTE A y mantener en agitación constante para que se incorporen ambas partes.
7. Aplicar en el quipo Vector® sobre los núcleos, previamente precalentados.



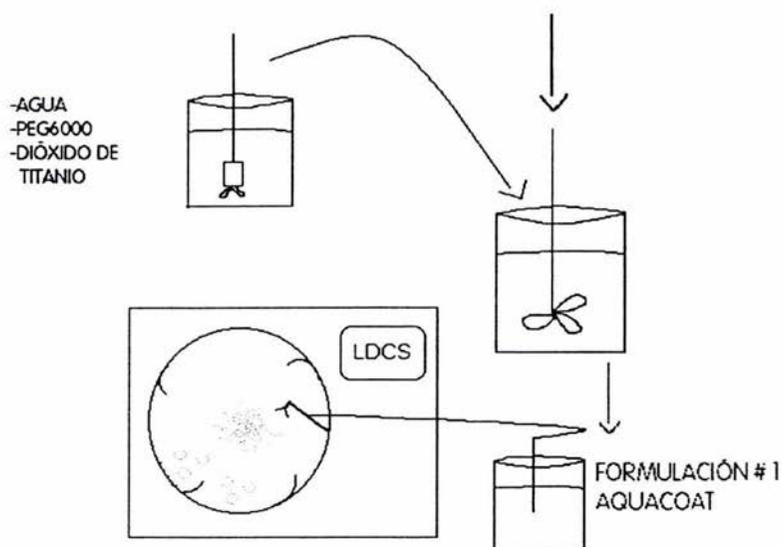


Fig 33. Procedimiento para realizar el recubrimiento a base de Aquacoat ECD®

**MÉTODO PARA LA FORMULACIÓN No.2 Y No.3. a base de Aquacoat ECD® y Lustre Clear®**

1. Pesar la cantidad requerida de cada uno de los ingredientes de la formulación.
2. Mantener en agitación el Trietilcitrate (plastificante) en el Aquacoat ECD® durante 30 minutos.
3. Agitar el 90% del total de agua, adicionar el Lustre Clear® y mantener en agitación constante hasta lograr la completa dispersión.
4. Vertir el Aquacoat ECD® y el plastificante ya incorporados, en el agua que contiene el Lustre Clear ya disperso y mantener agitando durante 15 minutos. (PARTE A)
5. Adicionar el PEG 6000 en el agua restante y homogeneizar con el Ultraturax.
6. Adicionar poco a poco el Dióxido de Titanio y homogeneizar hasta incorporación total.(PARTE B)
7. Vaciar la PARTE B en la PARTE A y mantener en agitación constante para que se incorporen ambas partes.
8. Aplicar en el equipo Vector® sobre los núcleos, previamente precalentados.

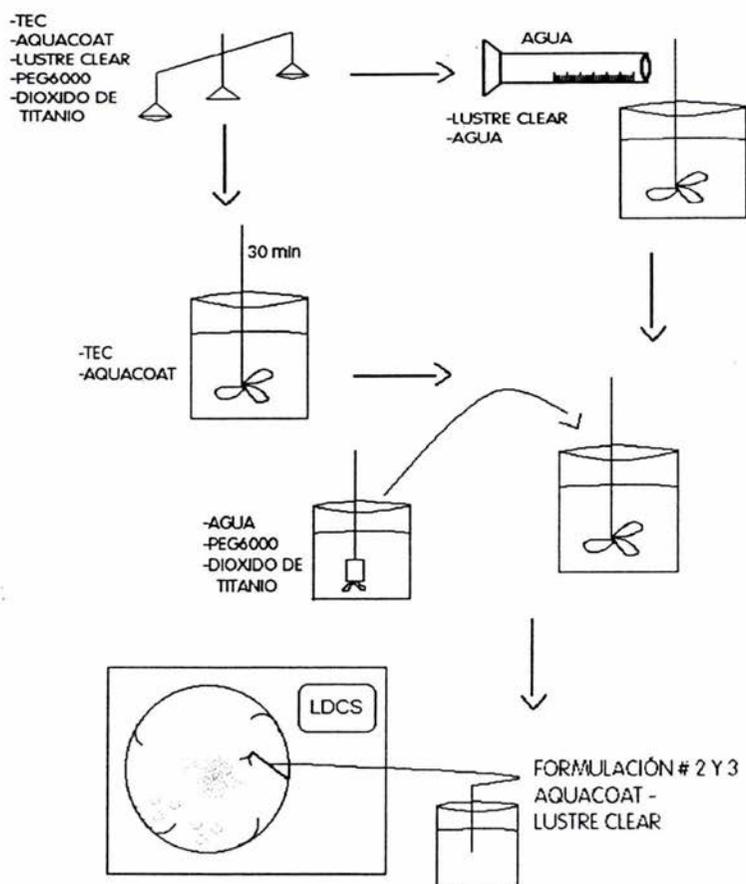


Fig 34. Procedimiento para realizar los recubrimientos con Aquacoat ECD® y Lustre Clear®

#### **MÉTODO PARA LA FORMULACIÓN No.4 a base de Lustre Clear®**

1. Pesar la cantidad requerida de cada uno de los ingredientes de la formulación.
2. Agitar el 90% del total de agua, adicionar el Lustre Clear® y mantener en agitación constante hasta lograr la completa dispersión. (PARTE A)
3. Adicionar el PEG 6000 en el agua restante y homogeneizar con el Ultraturrax.
4. Adicionar poco a poco el Dióxido de Titanio y homogeneizar hasta incorporación total.(PARTE B)
5. Vertir la PARTE B en la PARTE A y mantener en agitación constante para que se incorporen ambas partes.

1. Aplicar en el equipo Vector® sobre los núcleos, previamente precalentados.

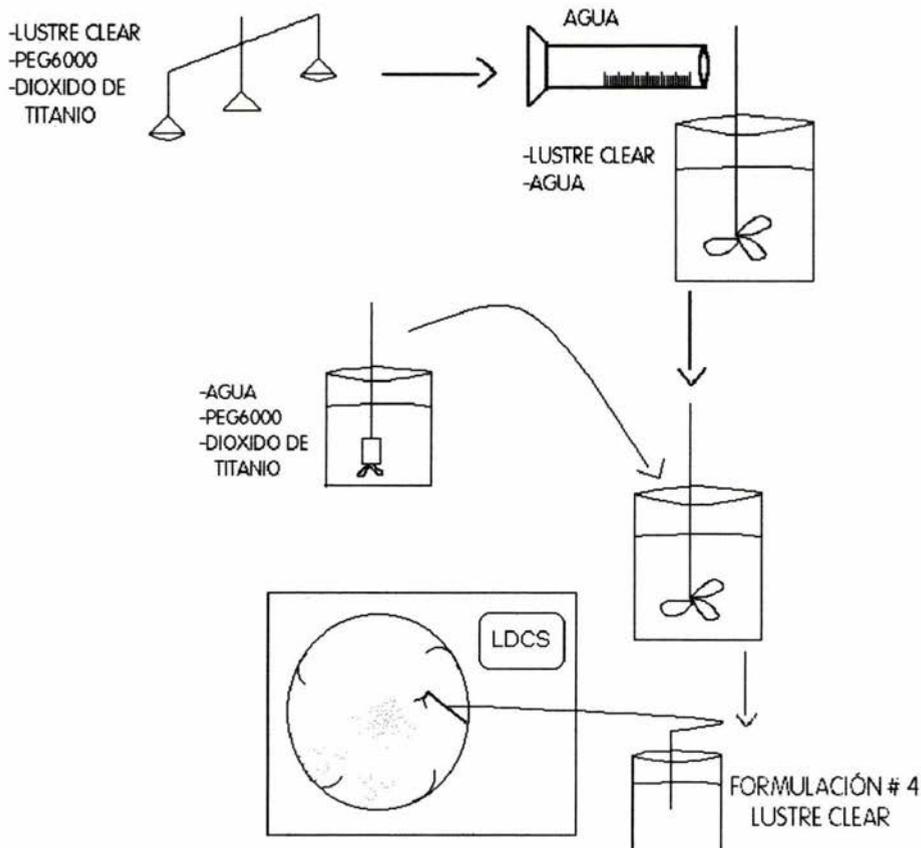


Fig 35. Procedimiento para realizar el recubrimiento con Lustre Clear®

La aplicación de las cuatro formulaciones mencionadas anteriormente, se realizó en un Sistema Vector®LDCS para Desarrollo de Recubrimientos en el Laboratorio como el que se muestra en la Figura 37.



Fig. 36. Sistema Vector® para el Desarrollo de Recubrimientos en el Laboratorio

Las condiciones bajo las cuales se realizó la aplicación de las cuatro formulaciones de recubrimiento fueron las siguientes:

PARÁMETRO	CONDICIÓN
Flujo de aire	24-40 CFM
Temperatura de entrada	70-75°C
Temperatura de salida	43-45°C
Velocidad del bombo	8-18 rpm
Velocidad de atomizado	5-6 g/min
Presión de atomización	28 psi
Distancia del lecho a la pistola	10 cm aprox.
Tiempo de secado	15 min

*Tabla 9. Condiciones utilizadas en el proceso de recubrimiento*

Una vez que las tabletas fueron recubiertas se les realizaron algunas evaluaciones; mismas que debieron realizarse a las tabletas sin recubrimiento. Estas evaluaciones fueron:

- Peso. Determinar en 20 tabletas, obtener media, desviación estándar y coeficiente de variación.
- Diámetro y Espesor. Determinar en 20 tabletas, obtener media, desviación estándar y coeficiente de variación.
- Dureza. Determinar en 20 tabletas, obtener media, desviación estándar y coeficiente de variación.
- Tiempo de desintegración a 37°C. Realizar a 6 tabletas por cada lote a analizar.
- Contenido de agua. Realizar determinaciones por triplicado y obtener la media, desviación estándar y coeficiente de variación.
- Disolución (Aparato 2 o de paletas) durante 45 minutos a 50 rpm y 37°C en agua destilada previamente desgasificada como medio de disolución.

Cuando no se cumple la etapa  $S_1$ , se procede a realizar otra prueba  $S_2$ , y si una vez más se hallan fuera de especificaciones, se continúa a la siguiente etapa  $S_3$ .

Para el caso de la ranitidina  $Q=80\%$ .

Etapa	Número probado	Criterios de aceptación
$S_1$	6	Cada unidad no es menos que $Q+5\%$
$S_2$	6	Promedio de 12 unidades ( $S_1+S_2$ ) es igual a o mayor que $Q$ y ninguna unidad es menor que $Q-15\%$
$S_3$	12	Promedio de 24 unidades ( $S_1+S_2+S_3$ ) es igual a o mayor que $Q$ , y no más de dos unidades son menos que $Q-15\%$

*Tabla 10. Criterios de aceptación para la prueba de disolución según la USP*

- Cuantificación por curva de calibración en HPLC. Columna X-Terra MS (250x4.6mm). Fase móvil: mezcla de acetato de amonio 0.1 M con Metanol (75:25). Detector ultravioleta a una longitud de onda de 322 nm. velocidad de flujo 1 ml/mim. Se prepararán 3 estándares para cada análisis, así como 3 muestras por lote.

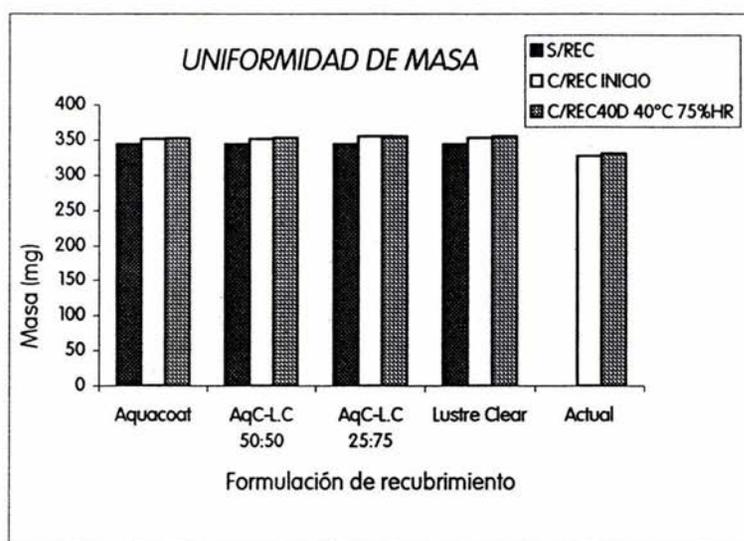
Posteriormente se colocaron 100 tabletas recubiertas con cada una de las cuatro formulaciones en cuatro frascos ámbar bien cerrados. Los frascos se colocaron en la estufa de 40°C y 75% HR para el estudio de estabilidad y se monitorearon cada 10 días hasta completar 40 días. Como control se emplearon las tabletas con el recubrimiento original por lo que también se colocaron en un frasco ámbar y bajo las mismas condiciones.

### III. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

#### III.1. Evaluación de Uniformidad de masa.

FORMULACIÓN	PESO (mg) SIN RECUBRIR	PESO (mg) CON REC. INICIO	PESO (mg) CON REC. 40D 40°C 75%HR
AQUACOAT	343.845	351.28	352.425
AQUACOAT-LUSTRE CLEAR 50:50	343.845	351.445	352.85
AQUACOAT-LUSTRE CLEAR 25:75	343.845	355.05	355.04
LUSTRE CLEAR	343.845	352.815	355.145
REC. ACTUAL	No determinado	327.165	331.075

Tabla 11. Comparación del peso de los comprimidos con los diferentes recubrimientos y al ser sometidos al estudio de estabilidad



Gráfica 1. Comparación del peso al aplicar los diferentes recubrimientos y al ser sometidos al estudio de estabilidad

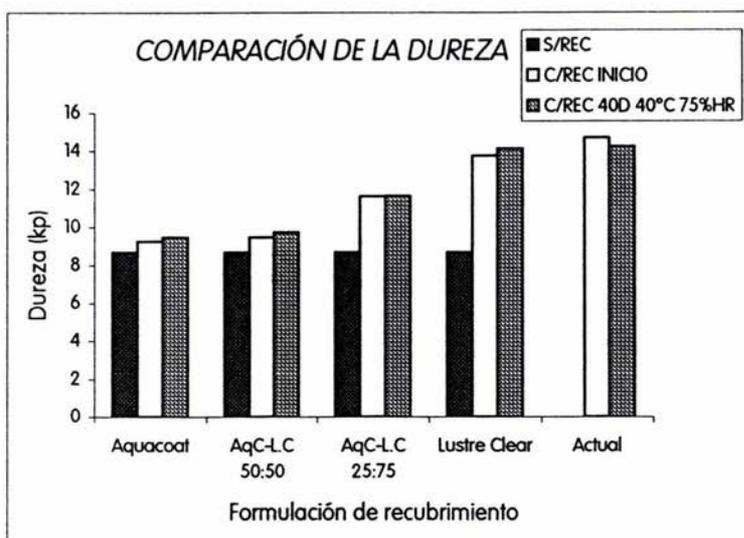
En el recubrimiento de película el incremento de las dimensiones de los comprimidos es poco significativo. Se observó que este, para los diferentes recubrimientos, varió del 2.16 al 3.26%, siendo los comprimidos recubiertos con la formulación # 3 (Aquacoat ECD30 ® 25:Lustre Clear® 75) en los que se presentó un mayor incremento.

Al evaluar la estabilidad de los comprimidos recubiertos, podemos observar que no se muestra una diferencia notable en el peso, al inicio y una vez transcurridos los 40 días correspondientes al estudio. Los comprimidos recubiertos con las diferentes formulaciones permanecen dentro de las especificaciones.(Anexo C)

### III.2.Evaluación de Dureza.

FORMULACIÓN	DUREZA (kp) SIN RECUBRIR	DUREZA (kp) CON REC. INICIO	DUREZA (kp) CON REC. 40D 40°C 75%HR
AQUACOAT	8.665	9.245	9.455
AQUACOAT-LUSTRE CLEAR 50:50	8.665	9.465	9.735
AQUACOAT-LUSTRE CLEAR 25:75	8.665	11.6	11.64
LUSTRE CLEAR	8.665	13.745	14.13
REC. ACTUAL	No determinada	14.68	14.23

*Tabla 12. Comparación de la dureza de los comprimidos al aplicar los diferentes recubrimientos y al ser sometidos al estudio de estabilidad*



*Gráfica 2. Comparación de la dureza al aplicar los diferentes recubrimientos y al ser sometidos al estudio de estabilidad*

Con respecto a la dureza se observa en todas las formulaciones un incremento de la misma siendo la Formulación # 4, elaborada exclusivamente a base de Lustre Clear®, la que proporciona a los comprimidos una mayor resistencia a la ruptura y observándose una tendencia a disminuir la dureza conforme se disminuye la cantidad de Lustre Clear® en la formulación.

El incremento en la dureza puede ser visto desde un punto de vista benéfico. Resulta un factor conveniente debido a que el incremento de la resistencia en los comprimidos asegura su integridad durante la manipulación en el acondicionamiento, al empaquetar el producto y durante su manejo por parte del paciente.

Al evaluar la estabilidad de los comprimidos recubiertos, podemos observar que no se muestra una diferencia notable en la dureza, al inicio y una vez transcurridos los 40 días correspondientes al estudio. Los comprimidos recubiertos con las diferentes formulaciones permanecen dentro de las especificaciones. (Anexo C)

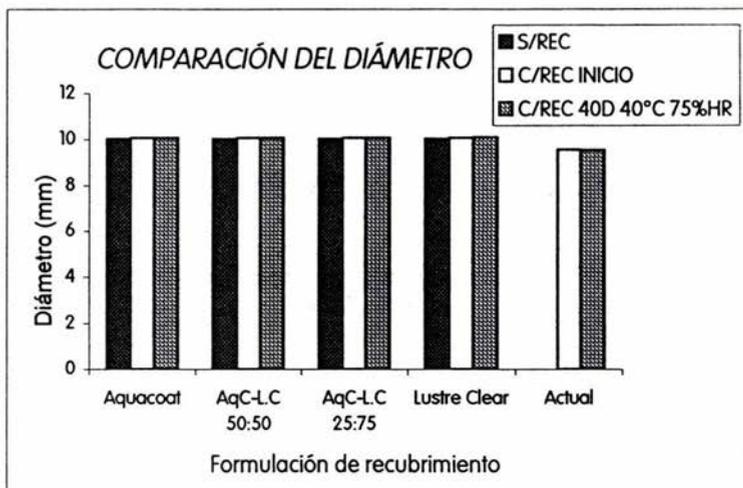
### III.3. Evaluación de Diámetro y Espesor.

FORMULACIÓN	DIÁMETRO (mm) SIN RECUBRIR	DIÁMETRO (mm) CON REC. INICIO	DIÁMETRO (mm) CON REC. 40D 40°C 75%HR
AQUACOAT	10.022	10.075	10.078
AQUACOAT-LUSTRE CLEAR 50:50	10.022	10.07	10.064
AQUACOAT-LUSTRE CLEAR 25:75	10.022	10.082	10.075
LUSTRE CLEAR	10.022	10.08	10.087
REC. ACTUAL	No determinado	9.55	9.533

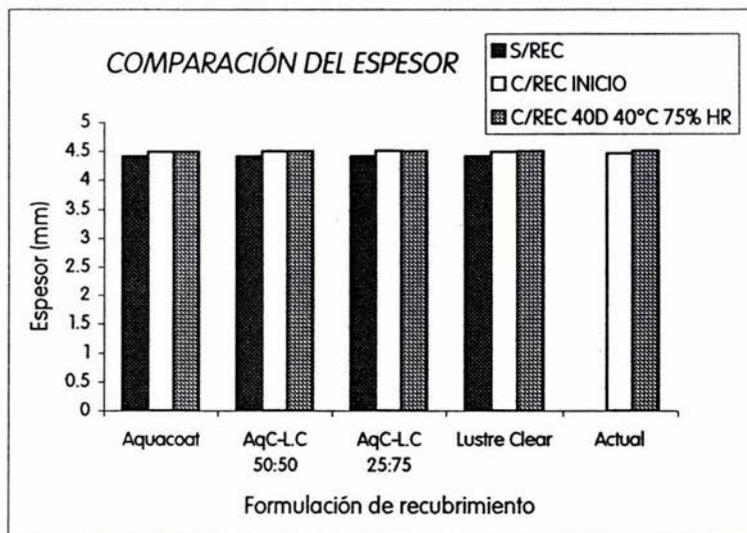
Tabla 13. Comparación del diámetro de los comprimidos al aplicar los diferentes recubrimientos y al ser sometidos al estudio de estabilidad

FORMULACIÓN	ESPESOR (mm) SIN RECUBRIR	ESPESOR (mm) CON REC. INICIO	ESPESOR (mm) CON REC. 40D 40°C 75%HR
AQUACOAT	4.415	4.489	4.492
AQUACOAT-LUSTRE CLEAR 50:50	4.415	4.498	4.501
AQUACOAT-LUSTRE CLEAR 25:75	4.415	4.507	4.501
LUSTRE CLEAR	4.415	4.492	4.5
REC. ACTUAL	No determinado	4.464	4.511

Tabla 14. Comparación del espesor de los comprimidos al aplicar los diferentes recubrimientos y al ser sometidos al estudio de estabilidad



*Gráfica 3. Comparación del diámetro al aplicar los diferentes recubrimientos y al ser sometidos al estudio de estabilidad*



*Gráfica 4. Comparación del espesor al aplicar los diferentes recubrimientos y al ser sometidos al estudio de estabilidad*

Los resultados obtenidos de las dimensiones del diámetro y espesor evidencian un incremento mínimo en las dimensiones de los comprimidos.

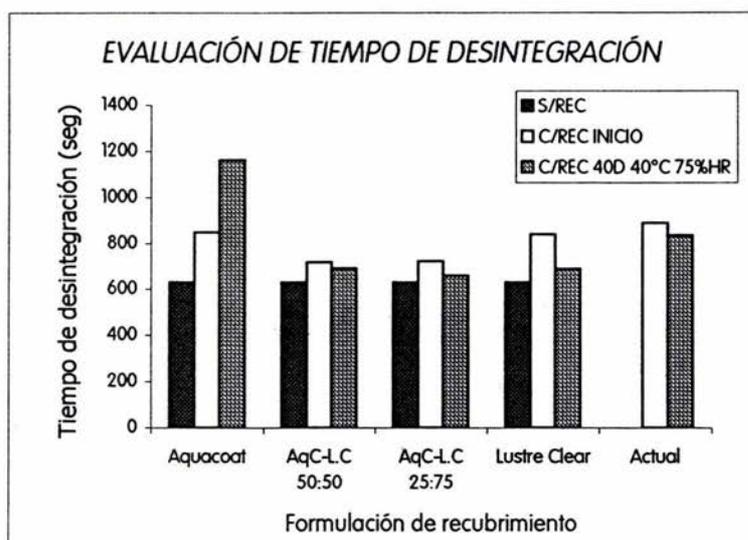
Como es común en este tipo de recubrimientos, podemos observar que el incremento en las dimensiones de los comprimidos es poco significativo.

Al evaluar la estabilidad de los comprimidos recubiertos, podemos observar que no se muestra una diferencia notable en el diámetro y el espesor, al inicio y una vez transcurridos los 40 días correspondientes al estudio. Los comprimidos recubiertos con las diferentes formulaciones permanecen dentro de las especificaciones. (Anexo C)

#### III.4. Evaluación del Tiempo de Desintegración.

FORMULACIÓN	TIEMPO DE DESINTEG. (min) SIN RECUBRIR	TIEMPO DE DESINTEG. (min) CON REC. INICIO	TIEMPO DE DESINTEG. (min) CON REC. 40D 40°C 75%HR
AQUACOAT	9'26''-10'30''	12'41''-14'09''	19'21''
AQUACOAT-LUSTRE CLEAR 50:50	9'26''-10'30''	11'00''-11'58''	11'31''
AQUACOAT-LUSTRE CLEAR 25:75	9'26''-10'30''	11'24''-12'02''	11'00''
LUSTRE CLEAR	9'26''-10'30''	13'30''-14'00''	11'28''
REC. ACTUAL	No determinado	13'35''-14'49''	13'12''-13'54''

Tabla 15. Comparación del tiempo de desintegración de los comprimidos al aplicar los diferentes recubrimientos y al ser sometidos al estudio de estabilidad



*Gráfica 5. Comparación del tiempo de desintegración al aplicar los diferentes recubrimientos y al ser sometidos al estudio de estabilidad*

En lo que respecta al tiempo de desintegración, se pudo observar que las películas formadas a base de Aquacoat ECD30® fueron las que produjeron un mayor incremento seguidas por las formadas a base de Lustre Clear®. Sin embargo, todos los comprimidos recubiertos están dentro de especificaciones. (Ver anexo C). El tiempo que tardaron en desintegrarse estos comprimidos fue el requerido para la humectación y disgregación de la película.

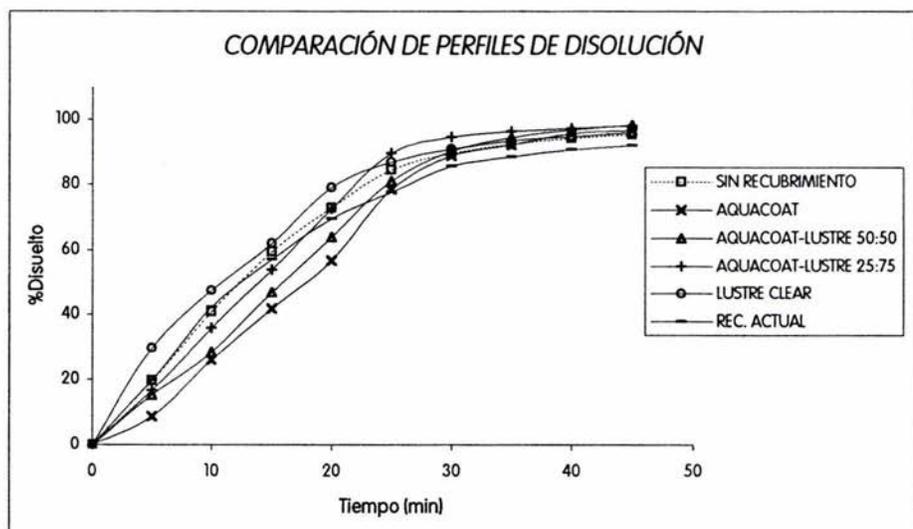
El mayor incremento sobre el tiempo de desintegración causado por el recubrimiento a base de Aquacoat ECD30®, se debe fundamentalmente a las características de insolubilidad de la etilcelulosa y a la formación de una película continua de baja permeabilidad a partir de la dispersión de pseudolátex que retrasa ligeramente la penetración del medio de desintegración hacia el comprimido.

Al realizar la prueba de desintegración, una vez concluido el estudio de estabilidad, se puede observar que los comprimidos siguen cumpliendo con las especificaciones establecidas. (Ver anexo C)

### III.5. Perfiles de Disolución.

Tiempo(min)	SIN REC %Disuelto	AQUACOAT % Disuelto	AQUACOAT- LUSTRE 50:50 % Disuelto	AQUACOAT- LUSTRE 25:75 % Disuelto	LUSTRE CLEAR % Disuelto	ACTUAL % Disuelto
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
5	19.7584	8.7591	15.3443	16.7283	29.8277	19.9638
10	40.7248	26.0458	28.4774	35.8611	47.4729	42.2088
15	59.5414	41.7318	46.8724	53.9457	62.0136	57.1371
20	72.9525	56.8293	64.0535	72.6108	79.0814	69.5416
25	84.5004	78.4900	81.0905	89.6396	86.8432	77.6908
30	89.5782	88.8482	90.1852	94.5059	90.8744	85.6856
35	92.3219	92.2263	94.3210	96.3259	93.4337	88.5266
40	94.1646	95.6451	96.7284	97.2940	94.6450	90.8011
45	95.4341	96.6422	98.1481	98.1140	95.9639	92.0894

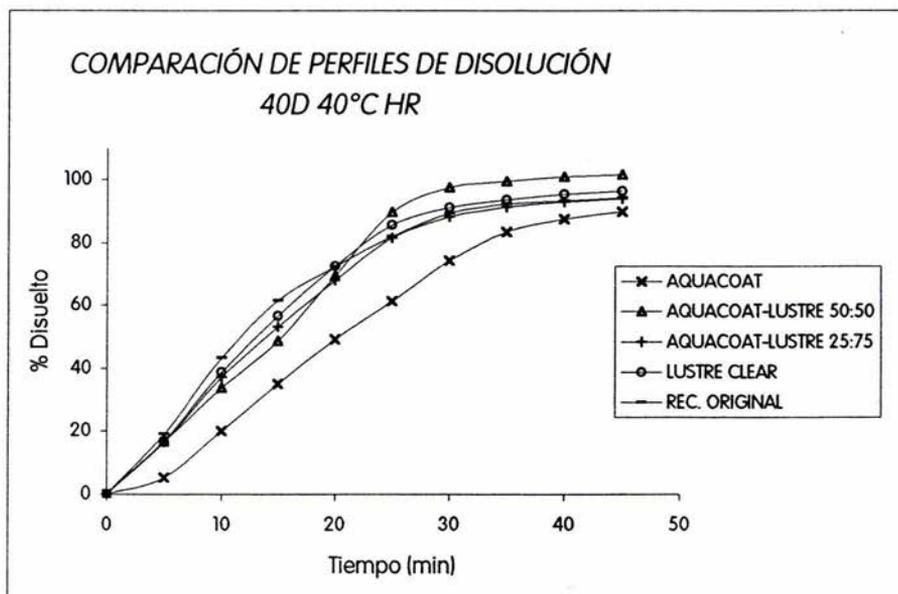
Tabla 16. Comparación de los perfiles de disolución obtenidos antes de iniciar el estudio de estabilidad



Gráfica 6. Comparación de los perfiles de disolución con los diferentes recubrimientos

Tiempo(min)	AQUACOAT % Disuelto	AQUACOAT- LUSTRE 50:50 % Disuelto	AQUACOAT- LUSTRE 25:75 % Disuelto	LUSTRE CLEAR % Disuelto	REC. ACTUAL % Disuelto
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
5	5.1606	16.6255	16.4198	16.9959	19.0977
10	20.1205	33.7866	37.1399	38.7927	43.3951
15	35.0201	48.7639	53.2510	56.6749	61.4532
20	49.2369	69.5473	68.0453	72.5926	72.5103
25	61.2851	89.6992	81.6667	85.6201	82.1018
30	74.4177	97.6543	88.2510	91.2551	89.4164
35	83.5341	99.5267	91.3679	93.7371	92.3551
40	87.6908	100.9901	93.0367	95.4471	93.3908
45	89.8594	101.6687	93.9992	96.5226	94.2599

Tabla 17. Comparación de los perfiles de disolución obtenidos al finalizar el estudio de estabilidad



Gráfica 7. Comparación de los perfiles de disolución al finalizar el estudio de estabilidad

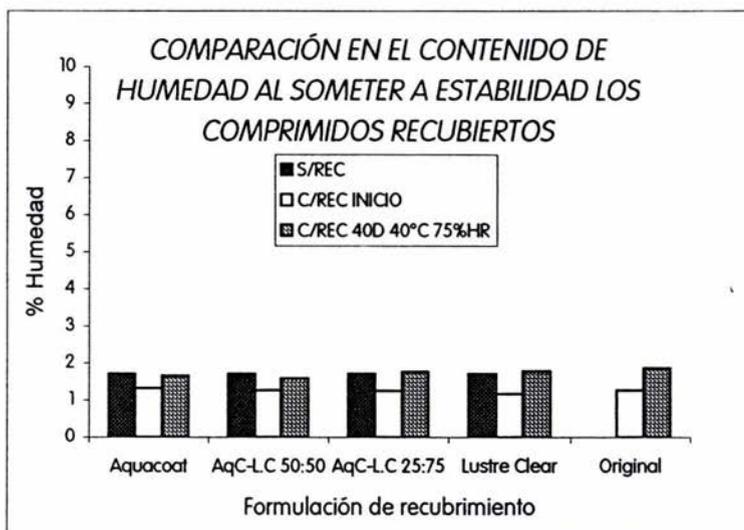
Las pruebas de disolución, de los comprimidos recubiertos con las diferentes formulaciones, evidencian que todos los recubrimientos evaluados se encuentran dentro de especificaciones (Ver anexo C). Sin embargo, en los comprimidos en los que se presenta un mayor efecto sobre el perfil de disolución son aquellos recubiertos exclusivamente con Aquacoat ECD30®. Esto es atribuible al agente filmógeno (Etilcelulosa) el cual es insoluble en agua, lo que genera una película menos permeable. Los comprimidos que presentan un perfil más similar al de los comprimidos sin recubrir corresponden a aquellas formulaciones en donde la proporción de Lustre Clear® se encuentra en mayor proporción (Formulación #3 y #4). Esta tendencia puede ser atribuida a las características de hidrofiliidad de la Carragenina contenida en el Lustre Clear®. (Tabla 16, Gráfica 6)

Al realizar la prueba de disolución a los comprimidos, una vez concluido el estudio de estabilidad, se observa una disminución en la velocidad de disolución de la Ranitidina en los comprimidos recubiertos con la formulación #1, a base exclusivamente de Aquacoat ECD30®. Sin embargo, los comprimidos recubiertos con la formulación #4, a base exclusivamente de Lustre Clear®, presentan un perfil de disolución muy similar al de las tabletas recubiertas con la formulación original. . (Tabla 17, Gráfica 7)

### III.6.Determinación del contenido de agua.(Karl Fisher)

FORMULACIÓN	%HUMEDAD SIN RECUBRIR	%HUMEDAD RECUBIERTAS	%HUMEDAD RECUBIERTAS
AQUACOAT	1.71	1.32	1.65
AQUACOAT-LUSTRE CLEAR 50:50	1.71	1.26	1.59
AQUACOAT-LUSTRE CLEAR 25:75	1.71	1.25	1.77
LUSTRE CLEAR	1.71	1.17	1.78
REC. ACTUAL	No determinado	1.27	1.86

*Tabla 18. Comparación del contenido de agua de los comprimidos al aplicar los diferentes recubrimientos y al ser sometidos al estudio de estabilidad*



Gráfica 8. Comparación del contenido de al aplicar los diferentes recubrimientos y al ser sometidos al estudio de estabilidad con los diferentes recubrimientos

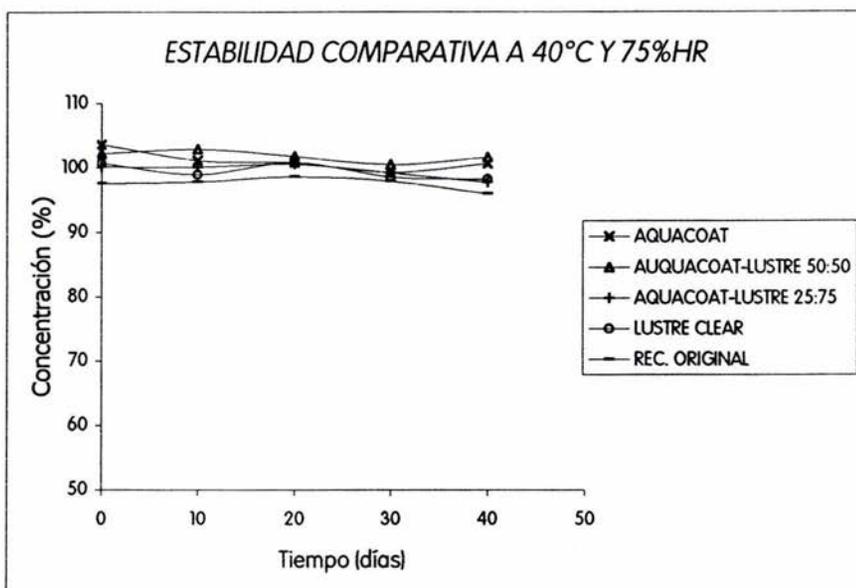
En lo referente a la evaluación del contenido de agua, los resultados obtenidos para los comprimidos recubiertos no exceden a los resultados obtenidos de los comprimidos sin recubrir. Se observó una disminución en el contenido de agua después del recubrimiento, con lo que se confirma que la película proporciona una capa de protección al fármaco contra la humedad. Se encontró una tendencia de que a mayor contenido de Lustre Clear® en la formulación, el porcentaje de agua encontrado era menor. Esto se debe a que aunque la Carragenina es hidrosoluble, no hay que olvidar que el Lustre Clear® también contiene celulosa microcristalina y esta adsorbe las moléculas de agua, impidiendo así el contacto de esta con el fármaco formulado en los comprimidos. Además al tener un tamaño de partícula pequeño, el área de exposición al secado es grande y por lo tanto se permite un secado rápido, teniendo de este modo un menor tiempo de retención con el agua que el Aquacoat ECD®.

Después del estudio de estabilidad, los comprimidos recubiertos, permanecen dentro de las especificaciones observándose un ligero incremento, tendencia que también se observa en la formulación comercialmente disponible.

### III.7. Contenido de Principio Activo. (HPLC)

FORMULACIÓN	CONDICIÓN	CONC. %	DESV STD	C.V
AQUACOAT	T.A. inicio	103.59604	1.6177	1.56155
AQUACOAT	40°C HR 75% 10 días	101.07771	4.85E-01	4.79E-01
AQUACOAT	40°C HR 75% 20 días	100.78518	7.70E-01	7.64E-01
AQUACOAT	40°C HR 75% 30 días	99.22247	4.89E-01	4.93E-01
AQUACOAT	40°C HR 75% 40 días	100.62677	1.77E-01	1.76E-01
AqC-L.C.(50:50)	T.A. inicio	102.17001	3.52E-01	3.44E-01
AqC-L.C.(50:50)	40°C HR 75% 10 días	102.9037	3.93E-01	3.82E-01
AqC-L.C.(50:50)	40°C HR 75% 20 días	101.72588	1.34E+00	1.32E+00
AqC-L.C.(50:50)	40°C HR 75% 30 días	100.46569	8.45E-02	8.41E-02
AqC-L.C.(50:50)	40°C HR 75% 40 días	101.63407	2.74E-01	2.70E-01
AqC-L.C.(25:75)	T.A. inicio	100.12685	5.63E-01	5.62E-01
AqC-L.C.(25:75)	40°C HR 75% 10 días	100.02835	4.62E-01	4.62E-01
AqC-L.C.(25:75)	40°C HR 75% 20 días	100.54164	1.78E-01	1.77E-01
AqC-L.C.(25:75)	40°C HR 75% 30 días	99.20306	2.05E-01	2.07E-01
AqC-L.C.(25:75)	40°C HR 75% 40 días	97.69343	3.94E-01	4.03E-01
LUSTRE CLEAR	T.A. inicio	100.70918	4.81E-01	4.78E-01
LUSTRE CLEAR	40°C HR 75% 10 días	98.9114	3.71E-01	3.75E-01
LUSTRE CLEAR	40°C HR 75% 20 días	100.80498	1.32E+00	1.31E+00
LUSTRE CLEAR	40°C HR 75% 30 días	98.50971	1.28E-01	1.30E-01
LUSTRE CLEAR	40°C HR 75% 40 días	98.24953	7.00E-01	7.12E-01
REC. ACTUAL	T.A. inicio	97.60009	1.06991	1.09622
REC. ACTUAL	40°C HR 75% 10 días	97.77591	3.70E-01	3.78E-01
REC. ACTUAL	40°C HR 75% 20 días	98.59946	5.29E-01	5.36E-01
REC. ACTUAL	40°C HR 75% 30 días	97.8795	1.03E+00	1.05E+00
REC. ACTUAL	40°C HR 75% 40 días	95.92736	1.09E-01	1.14E-01

Tabla 19. Contenido de principio activo determinado mediante HPLC durante el estudio de estabilidad



Gráfica 9. Comparación del contenido de principio activo durante el estudio de estabilidad

Con respecto al contenido de Principio Activo en los comprimidos recubiertos, este se mantiene constante y dentro de los límites establecidos durante todo el estudio de estabilidad, lo cual indica la capacidad de protección que tienen los diferentes recubrimientos.

### III.8.Evaluación del Aspecto.

Todos los comprimidos presentaron una superficie lisa al tacto.

A continuación se presentan las imágenes más representativas de los comprimidos recubiertos.

#### LUSTRE CLEAR® (100)

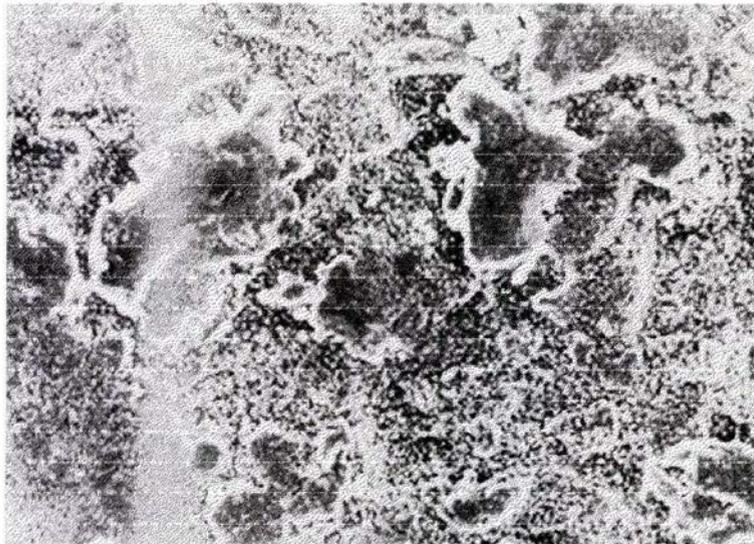


Fig. 37  
Microfotografía con un aumento de 300X de la superficie de los comprimidos recubiertos con la formulación de Lustre Clear (100)

Fig. 38

Microfotografía con un aumento de 300X de un corte transversal de los comprimidos recubiertos con la formulación de Lustre Clear (100)



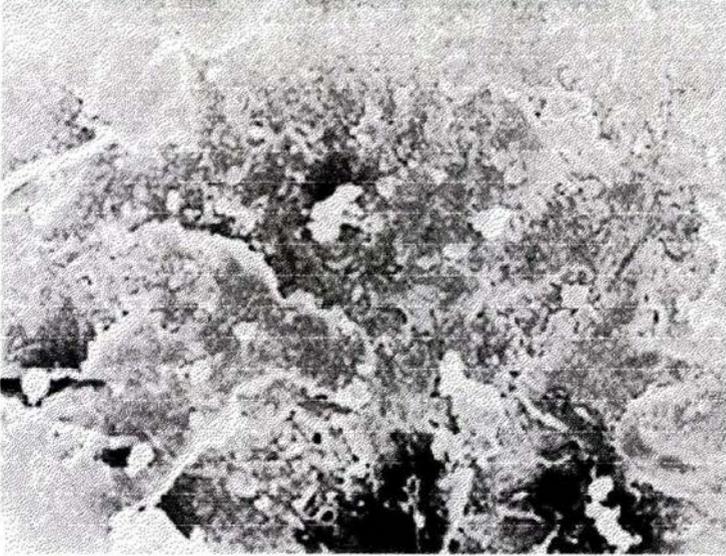


Fig. 39  
Microfotografía con un aumento de 300X de la superficie de los comprimidos recubiertos con la formulación de Aquacoat (100)

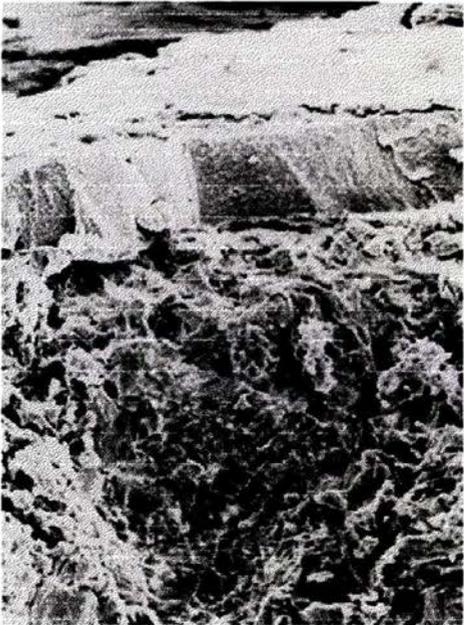


Fig. 40  
Microfotografía con un aumento de 300X de un corte transversal de los comprimidos recubiertos con la formulación de Aquacoat (100)

LUSTRE CLEAR-AQUACOAT® (75-25)



Fig. 41  
Microfotografía con un aumento de 300X de la superficie de los comprimidos recubiertos con la formulación de Lustre Clear-Aquacoat (75-25)

Fig. 42  
Microfotografía con un aumento de 300X de un corte transversal de los comprimidos recubiertos con la formulación de Lustre Clear-Aquacoat (75-25)



Las microscopías obtenidas de la superficie de los comprimidos evidencian la formación de una película homogénea, continua y uniforme.

Las microscopías de un corte transversal de los comprimidos muestran la formación de una película a base de estratos en los comprimidos recubiertos a base de Lustre Clear®, dichos estratos disminuyen a medida que se disminuye la cantidad de este y se aumenta la cantidad de Aquacoat® en la formulación de recubrimiento. En los comprimidos recubiertos a base de Aquacoat® únicamente se observa una película de mayor densidad que no se forma por estratos, y se observa más bien la formación de una película por coalescencia

## CONCLUSIONES

Las tabletas recubiertas con Lustre Clear® y la mezcla de Lustre Clear® con Aquacoat ECD® (75:25) presentan la formación de una película continua, lisa, de tonalidad uniforme y suave al tacto, cualidades que le dan una apariencia agradable, siendo esta mejor incluso al de las tabletas recubiertas con la formulación actual.

De acuerdo a los resultados de estabilidad obtenidos y considerando los aspectos económicos, calidad de recubrimiento, facilidad de preparación, tiempo de preparación y el tiempo de aplicación, se recomienda el uso de la formulación a base exclusivamente de Lustre Clear® únicamente para el recubrimiento de comprimidos de Ranitidina.

En función de lo anteriormente descrito también podemos concluir que a través del trabajo desarrollado se da una alternativa de formulación más económica para el recubrimiento.

En una etapa siguiente, se recomienda llevar a cabo el escalamiento del proceso en diversos lotes para la optimización de las condiciones del proceso y para la realización de los estudios de estabilidad correspondiente de acuerdo a la NOM073.

## REFERENCIAS

1. Seitz, J.A., Menta S.P., Yeager J.L. Tablet coating. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3<sup>rd</sup> ed. Edited by Lachman, L., Lieberman, H., Kanig, J., Ed. Lea & Febiger. U.S.A. 1986. (346- 374)
2. Rudnic E., Schwartz J.B. Formas farmacéuticas orales sólidas. Remington. Farmacia. Tomo 2. 19<sup>ava</sup> ed. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 1998. (2470-2519)
3. Porter S. Cobertura de formas farmacéuticas. Remington. Farmacia. Tomo 2. 19<sup>ava</sup> ed. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 1998. (2520-2534)
4. Aquacoat FMC: Aqueous Polymeric dispersion. Manual. 1986.
5. [http://biopolymer.fmc.com/contents/pharmaceutical/problem\\_solver2/coating/index.cfm?scrm=page3&Num=#30](http://biopolymer.fmc.com/contents/pharmaceutical/problem_solver2/coating/index.cfm?scrm=page3&Num=#30)
6. Wheatley T.A., Steurnagel C.R. Latex Emulsions for Controlled Drug Delivery. Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms. Vol 79. 2<sup>nd</sup> ed. Edited by James W. McGinity. Drugs and the Pharmaceutical Sciences. New York. 1997. (1-54)
7. Helman J. Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo VI. CIA Editorial Continental. S.A. de C.V. México. 1984. (1763-1767)
8. Porter S.C., Bruno C.H. Coating of Pharmaceutical Dosage Forms. Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets. Vol. 3. 2<sup>nd</sup> ed. Edited by Lieberman H.A., Lachman L., Shwartz J.B. Marcel Dekker. New York, USA. 1990. (77-158)
9. Roger E.G., Neil R.A., et al. Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets. Vol. 2. Edited by Lieberman H., Lachman L., Schwartz J.B. Marcel Dekker. New York, USA. 1990. (320-337)
10. Robledo F., Santoyo L. Evaluación y Caracterización del alcohol polivinílico en recubrimiento de película de base acuosa de comprimidos placebo. Facultad de Estudios Superiores. Cuautitlan. Cuautitlan Izcalli. Edo de Mex. 1995. (7-76)
11. Porter, S.C., Saraceni, K. Opportunities for cost containment in aqueous film coating. Pharmaceutical Technology. September 1988. (62-76)
12. Molina, T. E. Revisión Bibliográfica de Recubrimiento de Película en la Industria Farmacéutica. Facultad de Estudios Superiores. Cuautitlan. Cuautitlan Izcalli. Edo de Mex. 1991. (13-194)
13. Petereit, H-U., Weisbrod, W. Formulation and process considerations affecting the stability of solid dosage forms formulated with methacrylate copolymers. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 47, 1999. (15-25)
14. Rowe, R.C. Defects in Aqueous Film-Coated Tablets. Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms. Vol 79. 2<sup>nd</sup> ed. Edited by James W. McGinity. Drugs and the Pharmaceutical Sciences. New York. 1997. (419-440)

15. Harwood R.J. Hydroxypropyl Methylcellulose. *Pharmaceutical excipients*. Edited by Arthur H. Kibbe. Copyright 2000, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press. (252-255)
16. Allen L.V. Jr., Luner P.E. Methylcellulose. *Pharmaceutical excipients*. Edited by Arthur H. Kibbe. Copyright 2000, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press. (336-339)
17. Won LSC, Lai WF. Factors affecting drug release from drug coated granules prepared by fluidized bed coating. *International Journal of Pharmaceutics*. 72, 1991. (163-174)
18. Dahl T.C. Ethylcellulose. *Pharmaceutical excipients*. Edited by Arthur H. Kibbe. Copyright 2000, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press. (195-199)
19. Parsons D. Carboxymethylcellulose Sodium. *Pharmaceutical excipients*. Edited by Arthur H. Kibbe. Copyright 2000, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press. (57-90)
20. Price J.C. Polyethylene Glycol. *Pharmaceutical excipients*. Edited by Arthur H. Kibbe. Copyright 2000, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press. (392-398)
21. Kibbe A.H. Povidone. *Pharmaceutical excipients*. Edited by Arthur H. Kibbe. Copyright 2000, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press. (433-439)
22. Goskonda S.R., Lee J.C. Cellulose Acetate Phtalate. *Pharmaceutical excipients*. Edited by Arthur H. Kibbe. Copyright 2000, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press. (99-101)
23. O'Donell P. B., Mc Ginity J.W. Mechanical Properties of Polymeric Films Prepared from Aqueous Polymeric Dispersions. *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*. Vol 79. 2<sup>nd</sup> ed. Edited by James W. McGinity. *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*. New York. 1997. (517-548)
24. Bodmeier R., Guo X., Paeratakul O. Process and Formulation Factors Affecting the Drug Release from Pellets Coated with Ethylcellulose-Pseudolatex Aquacoat. *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*. Vol 79. 2<sup>nd</sup> ed. Edited by James W. McGinity. *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*. New York. 1997. (55-80)
25. Felton, L.A., McGinity, J.W. Influence of plasticizers on the adhesive properties of an acrylic resin copolymer to hydrophilic and hydrophobic tablet compacts. *International Journal of Pharmaceutics*. 154, 1997 (167-178).
26. Chunbin W., McGinity, J.W. Non-traditional plasticization of polymeric films. *International Journal of Pharmaceutics*. 177, 1999. (15-26)
27. Harris M.R., Ghebre-Sellassie I. Aqueous Polymeric Coating for Modified Release Oral Dosage Forms. *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*. Vol 79. 2<sup>nd</sup> ed. Edited by James W. McGinity. *Drugs and the Pharmaceutical Sciences* New York. 1997. (81-100)
28. Felton, L.A., McGinity, J.W. Adhesion of polymeric films to pharmaceutical solids. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 47, 1999. (3-14)

29. Porter S. Coating of Pharmaceutical Dosage Forms. Remington's. Pharmaceutical Sciences. 17<sup>th</sup> ed. 1985. (1633-1643)
30. [http://www.thomaseng.com/coat\\_13.htm](http://www.thomaseng.com/coat_13.htm)
31. <http://www.vectorcorporation.com/products/hicoater.html>
32. Mehta, A. MM. Scale-Up considerations in the Fluid – Bed process for controlled – release products. Pharmaceutical Technology, February 1988. (46-52)
33. Olsen, K. W. Batch Fluid-bed processing. Equipment-a design overview: part I. Pharmaceutical Technology. January 1989. V. 13, No. 6. (34-46)
34. Olsen, K. W. Batch Fluid-bed processing. Equipment-a design overview: part II. Pharmaceutical Technology. June 1989. V.13, No. 6. (39-50)
35. Rowe, R.C. Defects in Aqueous Film-Coated Tablets. Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms. Vol 79. 2<sup>nd</sup> ed. Edited by James W. McGinity. Drugs and the Pharmaceutical Sciences. New York. 1997. (419-440)
36. Merck Index. 1996. Copyright 1996. Merck & Co., Inc. White house Station, NJ. USA. (CD-ROM)
37. PLM. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Ed.48.Thomson. México.2002. (1952-1953)
38. WJ. Reilly Jr. Carrageenan. Pharmaceutical excipients. Edited by Arthur H. Kibbe. © Copyright 2000, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press. (91-93)
39. Carstensen J.T. Drug Stability. Principles and Practice. Marcel Dekker. 1990. New York, USA. (4,5, 166-167)
40. Wheatley T.A. Cellulose, Mycrocrystalline. Pharmaceutical excipients. Edited by Arthur H. Kibbe. © Copyright 2000, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press. (102-106)
41. Bugay E.D., Findlay P.W., Pharmaceutical excipients. Characterization by IR, Roman and NMR Spectroscopy. Drugs and the Pharmaceutical Sciences. Vol 94. 1999. New York. (122-123, 126-133, 218-227,140-141, 442-443, 606-607, 614-615, 410-411)
42. Marshall K., Rudnic E.M. Tablet Dosage Forms. Modern Pharmaceutics. 2<sup>nd</sup> ed. Edited by Banker G.S., Rhodes C.T. Marcel Dekker. 1990. New York. USA. (390-391)
43. Behn S. Sodium Lauryl Sulfate. Pharmaceutical excipients. Edited by Arthur H. Kibbe. © Copyright 2000, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press. (487-489)
44. Unvala HM. Cetyl Alcohol. Pharmaceutical excipients. Edited by Arthur H. Kibbe. © Copyright 2000, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press. (117-120)
45. Kennedy SW. Triethyl Citrate. Pharmaceutical excipients. Edited by Arthur H. Kibbe. © Copyright 2000, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press. (574-575)
46. Beasley MW. Titanium Dioxide. Pharmaceutical excipients. Edited by Arthur H. Kibbe. © Copyright 2000, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press. (565-567)

47. Ansel, H., Popovich N. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 5<sup>th</sup> ed. Lea & Febiger. USA. 1990.
48. Goskonda SR., Lee JC. Hydroxypropyl Methylcellulose Phthalate. *Pharmaceutical excipients*. Edited by Arthur H. Kibbe. © Copyright 2000, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press. (256-260)
49. Chang RK., Shukla AJ. Polymethacrylates. *Pharmaceutical excipients*. Edited by Arthur H. Kibbe. © Copyright 2000, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press. (401-406)
50. [http://www.colorcon.com/pharma/film\\_coat/opadry\\_2/lit/index.html](http://www.colorcon.com/pharma/film_coat/opadry_2/lit/index.html)
51. Información Técnica. FMC Biopolymers.

## ANEXO A.

### FORMULACIONES DEL RECUBRIMIENTO

**FORMULACIÓN No. 1. AQUACOAT ECD® (ETILCELULOSA)  
FMC**

INGREDIENTES	%	%SÓLIDOS	W
Aquacoat ECD®	40.0	12.0	241.38
Trietilcitrate	2.4	2.4	14.48
Dióxido de Titanio	2.0	2.0	12.07
Pluracol 6000	1.0	1.0	6.03
Agua	54.6	-----	329.48
<b>TOTAL</b>	<b>100.0</b>	<b>17.4</b>	<b>603.44</b>

*Formulación de película a base de Aquacoat ECD®*

**FORMULACIÓN No.2. LUSTRE CLEAR® (CARRAGENINA) 50%  
AQUACOAT ECD® (ETILCELULOSA) 50%  
FMC**

INGREDIENTES	%	%SÓLIDOS	W
Aquacoat ECD®	16.67	5.00	125.0
Trietilcitrate	1.00	1.00	7.5
Lustre Clear®	5.00	5.00	37.5
Dióxido de Titanio	2.00	2.00	15.0
Pluracol 6000	1.00	1.00	7.5
Agua	74.34	-----	557.5
<b>TOTAL</b>	<b>100.00</b>	<b>14.00</b>	<b>750.0</b>

*Formulación de película a base de Aquacoat ECD® y Lustre Clear®*

FORMULACIÓN No.3. LUSTRE CLEAR® (CARRAGENINA) 75%

AQUACOAT ECD® (ETILCELULOSA) 25%

FMC

INGREDIENTES	%	%SÓLIDOS	W
Aquacoat ECD®	8.33	2.50	64.83
Trietilcitrate	0.50	0.50	3.89
Lustre Clear®	7.5	7.50	58.35
Dióxido de Titanio	2.0	2.00	15.56
Pluracol 6000	1.0	1.00	7.78
Agua	80.6667	-----	627.59
TOTAL	100.00	13.5	778

*Formulación de película a base de Aquacoat ECD® y Lustre Clear®*

FORMULACIÓN No.4. LUSTRE CLEAR® (CARRAGENINA)

FMC

INGREDIENTES	%	%SÓLIDOS	W
Lustre Clear®	10.0	10.0	80.8
Dióxido de Titanio	2.0	2.0	16.16
Pluracol 6000	1.3	1.0	8.08
Agua	87.0	-----	702.96
TOTAL	100.0	13.0	808

*Formulación de película a base de Lustre Clear®*

## ANEXO B.

### PERFILES DE DISOLUCIÓN

% Disuelto en los comprimidos sin recubrimiento

Tiempo(min)	1	2	3	4	5	6	MEDIA
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
5	16.9533	20.3931	23.9558	23.3415	16.7076	17.1990	19.7584
10	33.5381	45.5774	49.0172	48.6486	33.0467	34.5209	40.7248
15	48.6486	77.1499	72.8501	60.8108	48.4029	49.3857	59.5414
20	62.0393	94.4717	85.9951	70.6388	61.7936	62.7764	72.9525
25	73.2187	95.4545	94.1032	84.7666	85.7494	73.7101	84.5004
30	83.2924	96.0688	96.5602	90.6634	88.3292	82.5553	89.5782
35	87.8378	96.5602	98.2801	93.6118	90.7862	86.8550	92.3219
40	90.7862	97.0516	99.7543	95.9459	92.2604	89.1892	94.1646
45	92.7518	97.4201	100.9828	97.1744	93.3661	90.9091	95.4341

% Disuelto en los comprimidos recubiertos con Aquacoat ECD30®

Tiempo(min)	1	2	3	4	5	6	MEDIA
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
5	6.2044	6.4477	12.6521	N/D	8.0292	10.4623	8.7591
10	21.2195	20.9756	31.4634	29.6895	23.2927	29.6341	26.0458
15	35.9756	36.5854	48.0488	47.9519	38.2927	43.5366	41.7318
20	52.5610	51.2195	66.7073	63.4146	50.9756	56.0976	56.8293
25	89.4994	67.8877	94.9939	80.4640	66.5446	71.5507	78.4900
30	95.9707	79.1209	96.8254	98.4127	79.4872	83.2723	88.8482
35	96.9475	83.6386	97.4359	100.1221	87.9121	87.3016	92.2263
40	97.6801	94.8718	98.0464	100.6105	91.6972	90.9646	95.6451
45	98.5348	96.0928	98.5348	100.6105	93.2845	92.7961	96.6422

% Disuelto en los comprimidos recubiertos con  
Aquacoat ECD30® y Lustre Clear® 50:50

Tiempo(min)	1	2	3	4	5	6	MEDIA
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
5	14.6914	11.9421	18.1481	14.6914	12.5926	20.0000	15.3443
10	30.8642	N/D	37.0370	32.8395	26.0494	44.0741	28.4774
15	47.2840	32.3457	52.4691	50.3704	39.5062	59.2593	46.8724
20	61.2346	47.1605	65.9259	82.8395	54.8148	72.3457	64.0535
25	84.1975	62.0988	78.2716	100.1235	77.2840	84.5679	81.0905
30	96.6667	75.3086	87.6543	101.2346	89.1358	91.1111	90.1852
35	99.0123	82.5926	92.4691	102.0988	94.3210	95.4321	94.3210
40	100.3704	87.1605	95.0617	102.3457	97.9012	97.5309	96.7284
45	101.7284	89.7531	96.9136	102.4691	99.1358	98.8889	98.1481

% Disuelto en los comprimidos recubiertos con  
Aquacoat ECD30® y Lustre Clear® 25:75

Tiempo(min)	1	2	3	4	5	6	MEDIA
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
5	15.7830	15.4131	14.6732	18.6190	12.9470	22.9346	16.7283
10	32.9223	39.0875	34.0321	35.2651	32.1825	41.6769	35.8611
15	49.0752	64.4883	51.4180	48.9519	54.0074	55.7337	53.9457
20	78.9409	N/D	66.7488	64.2857	85.2217	67.8571	72.6108
25	95.9459	99.1400	82.0639	81.0811	100.3686	79.2383	89.6396
30	100.6150	100.1230	86.8389	87.0849	101.4760	90.8979	94.5059
35	102.5862	100.8621	88.9163	89.2857	102.3399	93.9655	96.3259
40	102.5830	101.2300	90.2829	90.8979	102.7060	96.0640	97.2940
45	102.7060	101.2300	91.7589	92.3739	103.3210	97.2940	98.1140

% Disuelto en los comprimidos recubiertos con Lustre Clear®

Tiempo(min)	1	2	3	4	5	6	MEDIA
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
5	25.2404	28.9663	27.4038	25.4808	42.1875	29.6875	29.8277
10	48.8568	44.6450	40.4332	38.7485	65.7040	46.4501	47.4729
15	61.7329	57.7617	50.9025	53.1889	82.7918	65.7040	62.0136
20	81.2274	71.8412	64.0193	65.5836	94.1035	97.7136	79.0814
25	88.2070	82.4308	73.7665	78.2190	97.9543	100.4813	86.8432
30	89.8917	85.9206	81.3478	87.7256	98.4356	101.9254	90.8744
35	91.2048	89.0361	86.7470	92.2892	98.9157	102.4096	93.4337
40	92.4188	90.4934	89.2900	94.5848	99.0373	102.0457	94.6450
45	93.3735	92.1687	91.6867	96.6265	99.5181	102.4096	95.9639

% Disuelto en los comprimidos recubiertos  
con la formulación actual

Tiempo(min)	1	2	3	4	5	6	MEDIA
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
5	11.9421	24.9698	10.4946	25.0905	22.1954	25.0905	19.9638
10	31.8072	49.5181	23.3735	51.6867	43.9759	52.8916	42.2088
15	48.4922	67.7925	35.4644	66.1037	57.7805	67.1894	57.1371
20	68.8782	82.3884	46.6828	75.1508	69.7226	74.4270	69.5416
25	75.6627	86.3855	56.0241	82.7711	82.2892	83.0120	77.6908
30	80.3378	88.2992	68.6369	91.9180	96.3812	88.5404	85.6856
35	83.6957	90.7005	71.1353	95.6522	98.9130	91.0628	88.5266
40	85.3865	92.5121	78.0193	96.8599	99.5169	92.5121	90.8011
45	87.1981	94.0821	80.7971	96.9807	100.0000	93.4783	92.0894

% Disuelto en los comprimidos recubiertos con Aquacoat ECD30®  
al finalizar el estudio de estabilidad

Tiempo(min)	1	2	3	4	5	6	MEDIA
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
5	5.1807	4.9398	3.4940	7.5904	4.5783	5.1807	5.1606
10	19.1566	23.8554	11.8072	31.3253	16.5060	18.0723	20.1205
15	32.1687	41.2048	27.4699	47.7108	29.8795	31.6867	35.0201
20	46.0241	59.6386	41.5663	60.8434	42.6506	44.6988	49.2369
25	57.4699	71.0843	54.9398	72.2892	55.3012	56.6265	61.2851
30	69.1566	84.6988	69.2771	93.8554	62.8916	66.6265	74.4177
35	78.7952	91.5663	92.1687	96.2651	68.9157	73.4940	83.5341
40	84.0964	94.0964	96.0241	97.3494	75.6627	78.9157	87.6908
45	86.3855	95.6627	97.5904	98.1928	79.0361	82.2892	89.8594

% Disuelto en los comprimidos recubiertos con  
Aquacoat ECD30® y Lustre Clear® 50:50  
al finalizar el estudio de estabilidad

Tiempo(min)	1	2	3	4	5	6	MEDIA
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
5	18.5414	21.7553	15.0803	14.5859	15.0803	14.7095	16.6255
10	37.9481	41.0383	31.0260	29.6663	30.4079	32.6329	33.7866
15	54.0173	55.1298	46.2299	42.8925	44.1286	50.1854	48.7639
20	78.3951	80.1235	60.8642	66.7901	59.8765	71.2346	69.5473
25	91.5946	99.5056	88.3807	92.0890	75.0309	91.5946	89.6992
30	100.7407	100.8642	96.4198	99.2593	88.7654	99.8765	97.6543
35	102.4691	101.1111	98.8889	100.3704	93.2099	101.1111	99.5267
40	103.5891	101.6089	101.2376	101.4851	95.9158	102.1040	100.9901
45	104.8208	101.6069	102.2250	101.6069	97.4042	102.3486	101.6687

% Disuelto en los comprimidos recubiertos con  
 Aquacoat ECD30® y Lustre Clear® 25:75  
 al finalizar el estudio de estabilidad

Tiempo(min)	1	2	3	4	5	6	MEDIA
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
5	15.5556	12.8395	19.0123	18.2716	15.5556	17.2840	16.4198
10	29.7531	33.8272	35.1852	38.7654	41.6049	43.7037	37.1399
15	42.2222	53.5802	48.8889	55.8025	63.3333	55.6790	53.2510
20	51.7284	77.0370	61.3580	70.3704	76.2963	71.4815	68.0453
25	59.7531	84.8148	73.3333	93.3333	84.6914	94.0741	81.6667
30	69.2593	87.4074	88.2716	99.0123	87.1605	98.3951	88.2510
35	75.7726	90.3585	92.5834	99.7528	89.4932	100.2472	91.3679
40	79.8517	91.4710	95.1792	100.0000	90.9765	100.7417	93.0367
45	81.8742	92.9716	96.5475	99.8767	91.9852	100.7398	93.9992

% Disuelto en los comprimidos recubiertos con Lustre Clear®  
 al finalizar el estudio de estabilidad

Tiempo(min)	1	2	3	4	5	6	MEDIA
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
5	17.5309	15.4321	17.6543	12.8395	19.6296	18.8889	16.9959
10	45.9827	34.4870	36.2176	29.5426	46.4771	40.0494	38.7927
15	66.7491	50.8035	50.5562	44.9938	60.5810	56.3659	55.0082
20	90.3704	73.3333	62.2222	70.3704	78.6420	70.3704	74.2181
25	97.0334	89.4932	74.2892	83.8072	84.4252	84.6724	85.6201
30	97.9012	92.8395	84.9383	89.3827	88.6420	93.8272	91.2551
35	98.7639	94.6848	88.0099	91.8418	92.3362	96.7862	93.7371
40	99.8764	96.2917	89.9876	93.4487	94.9320	98.1459	95.4471
45	100.0000	97.0370	91.4815	94.6914	96.6667	99.2593	96.5226

% Disuelto en los comprimidos recubiertos con la formulación actual  
al finalizar el estudio de estabilidad

Tiempo(min)	1	2	3	4	5	6	MEDIA
0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
5	20.3956	19.6539	15.0803	20.1483	20.8900	18.4178	19.0977
10	48.0247	44.1975	36.7901	48.6420	40.6173	42.0988	43.3951
15	63.4236	69.2118	54.9261	69.5813	57.6355	53.9409	61.4532
20	73.4568	82.9630	69.6296	78.7654	67.4074	62.8395	72.5103
25	83.6207	88.4236	90.8867	84.2365	75.9852	69.4581	82.1018
30	93.7115	93.2182	99.6301	90.3822	83.3539	76.2022	89.4164
35	95.5610	94.8212	102.0962	91.6153	85.0801	84.9568	92.3551
40	96.6749	95.4433	102.2167	92.4877	86.3300	87.1921	93.3908
45	97.2940	96.1870	102.3370	93.3579	87.4539	88.9299	94.2599

ANEXO C  
ESPECIFICACIONES PARA  
TABLETAS DE RANITIDINA RECUBIERTAS

Descripción.

- a) Recubrimiento. La superficie debe ser tersa (libre de fracturas e imperfecciones), debe haber uniformidad de un comprimido a otro en tamaño, color, aspecto, etc. El color debe ser blanco a ligero color crema, debe ser brillante a ligeramente opaco.
- b) Comprimidos: Color crema a ligeramente amarillos, libre de partículas extrañas ni puntos negros u oscuros visibles, libres de imperfecciones y fracturas.

Olor.

Inodoro o ligero olor característico

Dureza.

10-16 kps

Desintegración.

No más de 30 minutos

Contenido de agua. (KF)

No más de 2.5%

Velocidad de disolución.

Debe pasar la prueba. Q=80%

Cuantificación de Ranitidina base. (HPLC)

De 90% a 110% del valor indicado en el marbete.